

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE RADYOLOJİSİ ANABİLİM DALI



SJÖGREN SENDROMU TANILI HASTALARDA MAJÖR
TÜKÜRÜK BEZLERİNİN ULTRASONOGRAFİK
ÖZELLİKLERİNİN VE ORAL BULGULARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

BETÜL TAŞKIN

TEZ DANIŞMANI
DOÇ.DR.DUYGU GÖLLER BULUT

BOLU, EKİM - 2024



ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir,

aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Teze ilişkin Turnitin adlı programında enstitü müdürlüğünce belirlenen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan benzerlik raporuna göre, tezin benzerlik oranı %30'u geçmemektedir.

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2023/222 sayısı ile etik izin alınmıştır.

BETÜL TAŞKIN

ÖZET

SJÖGREN SENDROMU TANILI HASTALARDA MAJÖR TÜKÜRÜK BEZLERİNİN ULTRASONOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN VE ORAL BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

BETÜL TAŞKIN

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

AĞIZ, DİŞ VE ÇENE RADYOLOJİSİ ANABİLİM DALI

(TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. DUYGU GÖLLER BULUT)

BOLU, EKİM - 2024

(XII + 90)

Bu tez çalışması Sjögren Sendromu (SS) tanılı hastalarda tükürük bezlerinin ultrasonografik bulguları, oral semptomların sıklığı, DMFT indeksi ve uyarılmamış tükürük akış hızı arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesini amaçlamıştır.

Bu retrospektif dizaynli çalışmada SS tanılı hastaların parotis ve submandibular tükürük bezlerinin ultrasonografik bulguları Hocevar ve Milic skorlamasına göre (ekojenite, homojenite, hipoekoik alan, hiperekojen yansıma ve glandüler sınır netliği) değerlendirildi ve oral bulguların sıklığı, uyarılmamış tükürük akış hızı, DMFT indeksi hesaplandı ve bu parametreler arasındaki ilişkiler incelendi. SS hastalarına ait ultrasonografi verileri ve DMFT indeksi sağlıklı kontrol grubu verileri ile karşılaştırıldı.

Çalışma popülasyonu 43 SS hastası ve 43 kontrol grubundan oluşmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması $50,09 \pm 11,235$ ve ortalama hastalık süresi $37,14 \pm 51,805$ aydı. Hastalarda Hocevar ve Milic toplam skorları kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p < 0,05$). Tükürük akış hızı ≤ 0.1 ml/dk olanlarda DMFT indeksi, ağız yanması ve stomatit sıklığı anlamlı düzeyde daha yüksekti. ($p < 0,05$). Submandibular bez Hocevar skoru, tükürük akış hızı ≤ 0.1 ml/dk olanlarda ($p = 0,002$) ve ağız yanması bulgusu olanlarda ($p = 0,027$) daha büyük bulundu. Hocevar ve Milic toplam skorları tükürük akış hızı > 0.1 ml/dk olanlarda anlamlı düzeyde daha düşük bulundu. Hasta grubunda parotis Hocevar skoru, submandibular bez Hocevar skoru, Hocevar toplam skoru ve Milic toplam skoru ile DMFT indeksi arasında pozitif korelasyon görüldü ($p < 0,05$).

SS hastalarında tükürük bezi ultrasonografi skorlarındaki artışın uyarılmamış tükürük akış hızında azalma ve DMFT indeksindeki artış ile korelasyon göstermesi, ultrasonografi skorlarının oral ve dental bulgularla ilişkili olduğunu göstermektedir. SS tanısı zorlu olup diş hekimleri hastalığın erken tanısında önemli rol oynar ve bu hastaların özel tedavi gereksinimleri hakkında bilgi sahibi olmaları gerekir.

ANAHTAR KELİMELE: Sjögren Sendromu, Tükürük Bezi Ultrasonografisi, Oral Semptom, DMFT, Tükürük akış hızı

ABSTRACT

EVALUATION OF ULTRASONOGRAPHIC FEATURES OF MAJOR SALIVARY GLANDS AND ORAL SYMPTOMS IN PATIENTS WITH SJÖGREN'S SYNDROME

MSC THESIS

BETÜL TAŞKIN

BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY

FACULTY OF DENTISTRY

ORAL AND MAXILLOFACIAL RADIOLOGY

(SUPERVISOR: ASSOC PROF. DUYGU GÖLLER BULUT)

BOLU, OCTOBER 2024

(XII + 90)

This thesis study aimed to evaluate the relationships between the ultrasonographic findings of the salivary glands, the frequency of oral symptoms, the DMFT index and the unstimulated salivary flow rate in patients diagnosed with Sjögren Syndrome (SS).

In this retrospective study, the ultrasonographic findings of the parotid and submandibular salivary glands in patients diagnosed with SS were evaluated according to the Hocevar and Milic scoring system (echogenicity, homogeneity, hypoechoic area, hyperechoic reflection and glandular border clarity), and the frequency of oral findings, the unstimulated salivary flow rate and the DMFT index were calculated and the relationships between these parameters were examined. The ultrasonographic data and the DMFT index of SS patients were compared with the healthy control group data.

The study population consisted of 43 SS patients and 43 healthy controls. The mean age of the patients was 50.09 ± 11.235 years and the mean disease duration was 37.14 ± 51.805 months. It was observed that the total Hocevar and Milic scores were significantly higher in the patients than in the control group ($p < 0.05$). The DMFT index, the frequency of burning mouth and stomatitis was significantly higher in patients with salivary flow rate ≤ 0.1 ml/min ($p < 0.05$). The submandibular gland Hocevar score was higher in patients with salivary flow rate ≤ 0.1 ml/min ($p = 0.002$) and in patients with burning mouth symptom ($p = 0.027$). Hocevar and Milic total scores were found to be significantly lower in patients with a salivary flow rate > 0.1 ml/min. A positive correlation was observed between the parotid Hocevar score, submandibular gland Hocevar score, Hocevar total score and Milic total score and DMFT in the patient group ($p < 0.05$).

The increase in salivary gland ultrasonography scores in SS patients correlated with a decrease in unstimulated salivary flow rate and an increase in the DMFT index, indicating that ultrasonography scores are associated with oral and dental findings. The diagnosis of SS is challenging, and dentists play an important role in the early diagnosis of the disease. They must also be aware of the special treatment needs of these patients.

KEYWORDS: Sjögren Syndrome, Salivary Gland Ultrasonography, Oral Symptoms, DMFT, Salivary Flow Rate

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	Error! Bookmark not defined.
ETİK BEYAN	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	viii
FOTOĞRAF LİSTESİ.....	ix
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ.....	x
TEŞEKKÜR.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 SJÖGREN SENDROMU	3
2.1.1 Sjögren Sendromu Tanım ve Tarihçesi.....	3
2.1.2 Sjögren Sendromu Epidemiyolojisi	3
2.1.3 Sjögren Sendromu Etyopatogenezi.....	4
2.1.4 Klinik Belirti ve Bulgular	6
2.1.5 Tanı ve Sınıflandırma.....	11
2.1.6 Tedavi.....	19
2.2 TÜKÜRÜK BEZLERİ.....	21
2.2.1 Tükürük Bezlerinin Anatomisi	21
2.2.2 Tükürük Bezi Hastalıkları	24
2.3 ULTRASONOGRAFİ	26
2.3.1 Ultrasonografi Fiziği.....	27
2.3.2 Sesin Doku ile Etkileşimi	28
2.3.3 Ultrasonografide Görüntüleme Metodları ve Mod Kavramı.....	29
2.3.4 Ultrasonografide Görüntülerin Değerlendirilmesi.....	29
2.3.5 Ultrasonografide Karşılaşılan Artefaktlar	30
2.3.6 Ultrasonografinin Dış Hekimliğinde Kullanım Alanları	30
2.3.7 Tükürük Bezlerinin USG İle Görüntülenmesi.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	34
3.1 Çalışmanın Dizaynı.....	34
3.2 Çalışmaya Dahil Edilme ve Dahil Edilmeme Kriterleri	35
4. BULGULAR.....	45
5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	78
7. KAYNAKLAR	81

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2. 1. Majör tükürük bezleri anatomisi (95)	22
Şekil 2. 2. Submandibular bez anatomisi (98)	23
Şekil 2. 3. Normal parotis bezi ultrasonografik görüntüsü (110).....	32
Şekil 2. 4. Normal submandibular bez ultrasonografik görüntüsü (110).....	33
Şekil 3. 1. Panoramik radyografi.....	37
Şekil 3 .2. Tükürük bezinin parankim ekojenitesinin değerlendirilmesi (0: kas ile benzer ekojenite, 1: azalmış ekojenite).....	41
Şekil 3. 3. Tükürük bezinin parankim homojenitesinin değerlendirilmesi(0: homojen, 1: minimum heterojen, 2: belirgin heterojen, 3: büyük ölçüde heterojen)	41
Şekil 3 .4. Tükürük bezlerinde hipoekoik alanların varlığının değerlendirilmesi (0:yok, 1: dağınık, seyrek, 2: bir miktar, çeşitli, 3: çok sayıda)...42	
Şekil 3.5. Tükürük bezlerinde hiperekojen yansıma varlığının değerlendirilmesi (0:yok, 1: dağınık, seyrek, 2: bir miktar, çeşitli, 3: çok sayıda).....	43
Şekil 3. 6. Tükürük bezlerinin sınır netliğinin değerlendirilmesi (0: net, belirgin sınırlar, 1: kısmen belirli, fokal düzensiz sınırlar, 2: iyi tanımlanmış belirsiz sınırlar, 3: tanımlanamayan sınırlar)	43

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1: AECCG-SS için revize edilmiş uluslararası sınıflandırma kriterleri(16, 67).....	12
Tablo 2.2: ACR Sjögren sınıflama kriterleri-2012 (70).....	13
Tablo 2.3: ACR / EULAR Sjögren sınıflandırma kriterleri 2016 (72)	14
Tablo 2.4: SS ayırıcı tanısı (15, 84, 85)	18
Tablo 3. 1: Tükürük bezi US görüntülerinin skorlanması/derecelendirilmesi .	40
Tablo 4. 1. SS hastalarının tanı kriterlerine ait tanımlayıcı veriler	45
Tablo 4. 2. Yaş, DMFT skorları ve hastalık süresi verilerine ait tanımlayıcı değerler	46
Tablo 4. 3. Hasta ve kontrol gruplarında DMFT ile yaş ve hastalık süresi arası ilişkiler	46
Tablo 4. 4. Hasta grubunda ilaç kullanımı ve oral bulguların sıklığına ait veriler	47
Tablo 4. 5. Hastalarda DMFT ve hastalık süresi ile ilaç kullanım durumu, tükürük akış hızı ve oral semptomlar arası ilişkiler.....	48
Tablo 4. 6. Hastalarda, tükürük akış hızı ile oral semptomlar arasındaki ilişkiler	49
Tablo 4. 7. Çalışma grubunun sayısal ölçümlerine ait tanımlayıcı veriler	50
Tablo 4. 8. Sağ parotis bezinde Hocevar skorlarına ait veriler	52
Tablo 4. 9. Sol parotis bezinde Hocevar skorlarına ait veriler	54
Tablo 4. 10. Sağ submandibular bez Hocevar skorlarına ait veriler	55
Tablo 4. 11. Sol submandibular bez Hocevar skorlarına ait veriler	56
Tablo 4. 12. Total parotis bezi Hocevar skorlarına ait veriler	57
Tablo 4. 13. Total submandibular bez Hocevar skorlarına ait veriler	58
Tablo 4. 14. Hastalarda, Hocevar toplam skor ve Milic toplam skor ile hastalık süresi arasındaki ilişkiler.....	59
Tablo 4. 15. Hasta grubunda parotis bezi ve submandibular bez Hocevar Skoru arasındaki korelasyon	59
Tablo 4. 16. Hastalarda parotis ve submandibular beze ait Hocevar skorları ile tükürük akış hızı ve oral semptomlar arası ilişkiler.....	60
Tablo 4. 17. Hastalarda Hocevar toplam skor ve Milic toplam skor ile ilaç kullanım durumu, tükürük akış hızı ve oral semptomlar arası ilişkiler	62
Tablo 4. 18. Hasta ve kontrol gruplarında DMFT ile ayrı ayrı sayısal veri ve USG skorları arası korelasyonlar	63
Tablo 4. 19. Hastalarda, immünsüpressif ilaç kullanma durumu ile oral semptomlar ve tükürük akış hızı arasındaki ilişkiler	64

FOTOĞRAF LİSTESİ

Sayfa

Fotoğraf 3. 1. USG Cihazı.....	38
Fotoğraf 3. 2. USG probunun konumlandırılması(A: parotis bezi,B: submandibular bez)	38



KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

A	: Amplitüd-Genlik
ACR	: Amerikan Romatoloji Derneği
AECG	: Amerika Avrupa Konsensüs Grubu
ANA	: Antinükleer Antikor
B	: Brightness-Parlaklık
BAFF	: B-Hücre Aktivasyon Faktörü
CMV	: Sitomegalovirüs
Dk	: Dakika
DMFT	: Çürük, Çürük Nedeniyle Çekilmiş, Dolgulu Diş Sayısı Toplamı
EBV	: Epstein-Barr virüsü
EULAR	: Avrupa Romatizma Birliği
GVHD	: Graft-Versus-Host Hastalığı
HCV	: Hepatit C Virüsü
HHV-6	: Human Herpes Virüsü-6
HLA	: Human Lökosit Antijen
IFN	: İnterferon
M	: Hareket Modu
MHC	: Major Histokompatibilite Kompleksi
mHz	: Megahertz
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTX	: Metotreksat
NSAİİ	: Non-Steroid Antiinflatuar İlaçlar
pSS	: primer Sjögren Sendromu
RA	: Romatoid Artrit
RF	: Romatoid Faktör
SICCA	: Sjögren Uluslararası Klinik İttifakı
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozis
SS	: Sjögren Sendromu
SS-A	: Anti SS-A antikoru
SS-B	: Anti SS-B antikoru
sSS	: sekonder Sjögren Sendromu

TBEH	: Tükürük Bezi Epitel Hücreleri
TBUT	: Gözyaşı Kırılma Zamanı
TME	: Temporomandibular Eklem
US	: Ultrasonografi
USG	: Ultrasonografik Görüntüleme



TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca benden desteğini esirgemeyen ve tecrübesiyle yol gösteren danışman hocam sayın Doç. Dr. Duygu GÖLLER BULUT'a,

Tez çalışmama değerli destek ve katkılarından dolayı sayın Dr. Öğr. Üyesi Murat TAŞÇI'ya,

Uzmanlık eğitimin boyunca değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, desteğini esirgemeyen ve mesleki eğitimime katkılarını unutmayacağım kıymetli hocalarım Doç. Dr. Oğuzhan DEMİREL ve Doç. Dr. Seval BAYRAK'a,

Asistanlık süresince her zaman yanımda olan ve birçok şey paylaştığım, birlikte çalışmış olmaktan mutluluk duyduğum sevgili arkadaşım Gizem KARTAL YALÇIN'a,

Bu süreçte beni destekleyen ve yardımcı olan eş kıdemlilerim Zeynep TANRISEVEN ve Gözdenur ATLIHAN'a; birlikte çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarım Asena Kübra AKKIN ve Yaren EREN'e,

Beraber çalıştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve bölüm personeline,

Hayatım boyunca yanımda olan, büyük emekler harcayan ve her zaman en büyük destekçim canım annem Havva TAŞKIN, babam Erol TAŞKIN ve kardeşim Züleyha TAŞKIN'a,

Saygı, sevgi ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

1. GİRİŞ

Sjögren sendromu (SS), özellikle tükürük ve gözyaşı bezleri olmak üzere ekzokrin bezleri etkileyen ve ekzokrin bezlerde lenfosit infiltrasyonu ve proliferasyonu ile karakterize olan kronik, sistemik, enflamatuvar, otoimmün bir hastalıktır (1-4). Hastalarda otoimmün yanıtın sonucu olarak meydana gelen apoptoz ve destruksiyon, tükürük bezlerindeki hipofonksiyonun temel nedenlerinden biridir (5). Glandüler tutulum ve bezlerdeki fonksiyon kaybı sonucu hastalığın başlıca bulguları olan ve sicca semptomları olarak adlandırılan kserostomi ve kseroftalmi ortaya çıkar. Etyopatolojisi hala bilinmemekle birlikte çevresel, genetik, hormonal, enfeksiyöz ve psikoimmünolojik faktörler rol oynayabilir(6, 7). Gelişiminde immün kompleks oluşumu ve otoantikor üretimi önemli rol oynar (8).

SS'ye başka bir otoimmün hastalık eşlik etmiyorsa primer Sjögren sendromu (pSS), diğer otoimmün hastalıklar (en sık romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus ve progresif sistemik skleroz) ile birlikte görülüyorsa sekonder Sjögren sendromu (sSS) olarak adlandırılır (8, 9). SS en yaygın görülen otoimmün hastalıklardan olup; pSS epidemiyolojik çalışmalara göre kronik sistemik romatolojik hastalıklar arasında en yaygın görülenidir (1, 10). SS tüm popülasyonun %0,5 -3'ünü etkiler. Kadınlarda erkeklere oranla yaklaşık 9 kat daha fazla rastlanır ve 50 yaş civarında görülme sıklığı daha baskındır (11).

SS'nin temel belirtileri oral kavite ile ilgilidir ve kserostomi bu belirtileri oluşturmaktan sorumludur(11). SS'de tükürük bezlerinin tutulumu ağız kuruluğuna ve tükürüğün temizleme, kayganlaştırma, tamponlama, remineralizasyon ve antimikrobiyal özelliklerinin kaybına neden olur (12). Kserostomisi olan bireyler kuru gıdaları çiğneme ve yutma güçlüğü, protez kullanmada sorunlar, ağızda kötü koku, ağızda yanma hissi ve tat almada değişiklikler yaşadıklarını bildirirler (13, 14). SS'li hastalarda kronik tükürük bezi iltihabı işlev kaybına ve tükürük akışının azalmasına yol açarak diş çürüğü insidansının artmasına ve hastaların kandida gibi fırsatçı enfeksiyonlara daha duyarlı hale gelmesine neden olur (15, 16).

Günümüzde sialografi ve sintigrafi gibi invaziv tükürük bezi görüntüleme modaliteleri günlük klinik pratikte yerini tükürük bezi ultrasonografisine bırakmaktadır(17). Maliyetinin yüksek olmaması, non-invaziv bir teknik olması,

gerçek zamanlı görüntü oluşturması, iyonize radyasyon oluşturmaması, basit ve güvenilir bir teknik olması gibi avantajları mevcut olan ultrasonografik görüntülemede (USG) yüksek frekanstaki ses dalgaları kullanılmakta olup özellikle baş boyun bölgesinde kullanımı çok yaygındır. Diş hekimliğinde genellikle servikal lenfadenopati, çiğneme ve boyun kaslarının incelenmesi, tükürük bezi hastalıklarının teşhisi ve tükürük bezlerinde meydana gelen yapısal ve morfolojik değişikliklerin incelenmesi gibi çeşitli amaçlar için kullanılır (18, 19). USG, tükürük bezlerinin morfolojik özellikleri ve evre anatomik yapılarla ilişkileri hakkında detaylı bilgi verir. Submandibular ve sublingual bezin tamamının ve parotis bezinin yüzeyel lobunun incelenmesine imkan tanır (20).

Bu alışmada, SS'nin tükürük bezleri üzerine etkisinin ve bezlerin parankimal zelliklerinin US görüntüleme bulguları ile belirlenmesi ve bu görüntüleme bulgularının DMFT (kişi başına düşen çürük, çürük nedeniyle çekilmiş, dolgulu diş sayısı), uyarılmamış tükürük akış hızı ve oral semptomlar ile arasındaki ilişkinin belirlenmesi ve ayrıca DMFT indeksi, uyarılmamış tükürük akış hızı ve oral semptom sıklığının kendi aralarındaki korelasyonun saptanması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 SJÖGREN SENDROMU

2.1.1 Sjögren Sendromu Tanım ve Tarihçesi

Sjögren sendromu (SS), başlıca tükürük ve gözyaşı bezleri olmak üzere ekzokrin bezleri etkileyen ve ekzokrin bezlerde lenfosit infiltrasyonu ve proliferasyonu ile karakterize olan kronik, sistemik, enflamatuvar, otoimmün bir hastalıktır (1-4). Otoimmün yanıtın sonucu olarak meydana gelen apoptoz ve destruksiyon, tükürük bezlerindeki hipofonksiyonun temel nedenlerinden biridir (5). Glandüler tutulum ve bezlerdeki fonksiyon kaybı sonucu hastalığın başlıca bulguları olan ve sicca semptomları olarak adlandırılan kserostomi ve kseroftalmi ortaya çıkar (2, 21). Hastaların yaklaşık üçte birinde çok sayıda sistemi ilgilendiren ektraglandüler bulgu ve semptomlar görülebilir. Hastalığa başka bir romatolojik hastalık eşlik etmiyorsa primer Sjögren sendromu (pSS), diğer otoimmün hastalıklar (en sık romatoid artrit(RA), sistemik lupus eritematozus(SLE) ve progresif sistemik skleroz) ile ilişkili ise sekonder Sjögren sendromu (sSS) olarak sınıflandırılır (1, 15, 22).

İlk kez Mikulicz tarafından 1892'de, 42 yaşında erkek hastadaki bilateral parotis ve lakrimal bez büyümesi hücre infiltrasyonu ile ilişkilendirilmiştir. 1933 yılında Henrik Sjögren, konuyla ilgili makalesinde göz kuruluğu durumunu keratokonjunktivitis sicca olarak adlandırmıştır.1953 yılında Morgan ve Castleman, Mikulicz'in ve Sjögren'in tanımladığı bulguların benzer süreçlerin komponentleri olduğunu düşünmüş ve Sjögren Sendromu terimi kullanılmaya başlanmıştır (1, 23-25).

2.1.2 Sjögren Sendromu Epidemiyolojisi

SS en yaygın görülen otoimmün hastalıklardan olup; pSS epidemiyolojik çalışmalara göre kronik sistemik romatolojik hastalıklar arasında en yaygın görülenidir (1, 10). Hastalıkla ilgili prevalans çalışmaları sınırlıdır ve insidans

verileri geniş bir aralıkta değişmekte olup bu durum farklı sınıflandırma kriterleri kullanılması ve tanı kriterlerinin uygulanmasındaki farklılıklar ile açıklanmıştır (12, 26-28). Qin ve arkadaşlarının yaptığı meta-analiz çalışmasında SS için tahmini prevalans oranı her 100.000 kişide 43 olarak belirlenmiş olup en yüksek prevalans değerleri Avrupa ülkelerinde yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (26). Türk popülasyonundaki prevalansı; sırasıyla 1993 Avrupa kriterlerine göre ve 2002 Avrupa-Amerika kriterlerine göre Kabasakal tarafından %1,56 ve %0,72 bulunmuş olup Birlik tarafından ise sırasıyla %0,35 ve %0,16 olarak bulunmuştur (29, 30).

Her yaşta, nadir de olsa çocuklarda da görülebilir ve insidansı yaşla birlikte artar. Özellikle yaşamın 4. ve 5. dekadındaki orta yaştaki kadınları etkiler (26, 31). pSS'nin 20 ile 30'lu yaşlar ve 50'li yaşların ortası olmak üzere 2 dönemde pik yaptığı görülmüştür. pSS'nin ilk teşhis edildiği ortalama yaş 56'dır ancak belirtiler teşhisten yıllar önce ortaya çıkmış olabilir. Kadınlarda erkeklere oranla yaklaşık 9 kat daha fazla rastlanır (1, 10). SS değişken semptomlarının her zaman aynı anda gözlenmemesi ve semptomların şiddetinin değişkenlik göstermesi teşhis konulmasını zorlaştırır. Sonuç olarak semptomların ortaya çıkışı ve teşhis konulması arası süre (yaklaşık 6 ila 10 yıl) genellikle uzundur (15, 23).

2.1.3 Sjögren Sendromu Etiyopatogenezi

SS etiyopatogenezi multifaktöriyel olup diğer otoimmün hastalıklara benzer şekilde halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Gelişiminde çevresel, genetik, hormonal, enfeksiyöz ve psikoimmünolojik faktörler rol oynamaktadır (6, 7).

Genetik faktörler

SS'li bireylerin aile üyelerindeki otoimmün bozuklukların sıklığı yaklaşık %30 ila %35'tir ve bu durum genetik faktörlerin etiyolojide etkili olduğunu düşündürmektedir (32). Genom çalışmaları SS'nin, otoimmün hastalıkların gelişiminde rol oynayan gen lokuslarını temsil eden major histokompatibilite kompleksi (MHC) ile ilişkili olduğunu ve human lökosit antijen HLA-DR ve HLA-DQ'nun pSS için yatkınlık oluşturduğunu ortaya koymuştur (7, 33, 34). IFN (interferon) yolaklarındaki genlerin polimorfizmi sonucu bu yolakların aşırı aktivasyonu, pSS patogenezinde önemli immün sistem bileşenlerindendir (35).

SS riskini artıran genetik polimorfizmler tanımlanmış olsa da risk artışı genellikle düşüktür ve belirli bir gen varlığı hastalık için gerekli ya da yeterli değildir. Genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel tetikleyiciler pSS patogenezinin erken aşamalarında, hastalığın başlangıcında etkilidirler (7, 12, 36).

Çevresel faktörler

Çevresel etkenlerden en önemlileri virüsler olup; latent viral enfeksiyonların tükürük bezlerinde yerleşmesi patogeneze etkili olabileceğini düşündürmektedir ancak hastalıkla doğrudan ilişkisi kanıtlanamamıştır. Başta Epstein-Barr virüsü(EBV) ve hepatit C virüsü(HCV) olmak üzere; sitomegalovirüs(CMV), human herpes virüsü-6(HHV-6) de etyolojide rol oynayabilir (1, 12, 23). Helicobacter pylori ve mikobakteriyel enfeksiyon da pSS gelişiminde etkili olabilir (36). Kadınlarda SS prevalansının belirgin derecede fazla olması hormonların patogeneze etkili olabileceğini düşündürmüştür. Literatürde stres bozukluğu, solventler, sigara, HBV aşısı, düşük D vitamini düzeyi gibi risk faktörlerinden bahsedilmiş olsa da etkileri tartışmalıdır (12, 36).

Patogenez

SS'nin patogenezinde doğal bağışıklık ve kazanılmış bağışıklık sistemleri birbirini destekleyici rol oynar. Doğal bağışıklık, immün sistemin spesifik olmayan ilk yanıtını oluşturur ve kazanılmış immün sistemin aktivasyonunu hızlandırır (37). Primer patofizyolojide, disregüle otoimmünite mekanizmasıyla B ve T hücre aktivasyonlarının ve IFN sisteminin etkileşimleri önemlidir (4, 36).

SS'de sialoadenit; lenfositlerin ekzokrin bezlere infiltrasyonu, epitel hücrelerinin proliferasyonu ve apoptozu ile meydana gelir (38). Ekzokrin bezlerde lenfoid hücre infiltrasyonunda T hücreleri baskındır ancak B hücreleri ve makrofajlar da görülür. Glandüler dokunun yerini zamanla bu inflamatuvar hücre birikimleri alır, asiner ve duktal epitel destrüksiyona uğrayarak fonksiyonlarını kaybeder (39). Bu süreçte özellikle lenfosit infiltrasyonu ve aktive olmuş tükürük bezi epitelyal hücreleri tarafından üretilen inflamatuvar sitokinler belirgin bir rol oynarlar (40).

IFN'lar; epitelyal hücreler, dendritik hücreler ve T hücreleri tarafından B-hücre aktivasyon faktörü (BAFF) üretimini indükler. Yüksek BAFF seviyeleri, artmış hastalık aktivitesi ve lenfoma gelişme riski ile ilişkilidir (41-43). Lenfoproliferatif

malignite insidansı, otoimmün hastalıklar arasında en yüksek SS hastalarında izlenmiştir (35, 37, 43). Artmış BAFF seviyesi, SS tanısında büyük bir öneme sahip olan anti-Ro/SSA ve anti-La/SSB otoantikörleri seviyelerindeki artış ile ilişkilidir (44, 45) .

T lenfositler, immün sistemde regülatör görevi görürler ve ayrıca ürettikleri proinflamatuvar sitokinlerle pSS gelişim mekanizmasında etkin olarak yer alır (35, 46). İnflamasyon süreci ilerledikçe proinflamatuvar ve regülatör mekanizmalar arasındaki dengenin bozulması otoimmüniteye sebep olur (35, 47).

Tükürük bezi epitel hücreleri (TBEH), immün yanıtın pasif bir hedefidir ve aynı zamanda patogeneze, otoimmün lezyonların başlatılması ve devam ettirilmesinde, inflamatuvar ve otoimmün yanıtta aktif bir şekilde rol alırlar. TBEH ayrıca lenfosit proliferasyonu ve ektopik germinal merkez oluşumu gibi immün hücre etkileşimlerine yol açan çeşitli proinflamatuvar moleküllerin üretimine katılırlar (35, 40, 42, 48). Ayrıca germinal merkezler , patoloji fokus skorunda, otoantikör pozitifliği prevalansında ve lenfoma riskinde artış ile ilişkilidir (49). Otoimmün epitelitis hipotezine göre, tetikleyici faktörler TBEH'deki proinflamatuvar sitokinleri uyarak inflamasyonun devamlı hale gelmesine neden olur. Sonuç olarak pSS gelişiminin aktive immün sistem hücreleri ile epitelyal hücrelerin arasında karmaşık etkileşim sonucu meydana geldiği düşünülmektedir (50, 51) .

2.1.4 Klinik Belirti ve Bulgular

SS yavaş seyirli kronik otoimmün bir hastalıktır (52). Hastalık lokal glandüler tutulumdan yaygın organ tutulumu ve disfonksiyonuna kadar uzanan geniş bir klinik tabloya sahiptir. Sicca semptomları hastalarda sıkça görülen başlıca belirtilerdir , pSS hastalarının %95'inden fazlasında görülür (53).

Klinik bulgular glandüler ve ekstraplandüler olarak, glandüler tutulum ise oküler ve oral olarak ikiye ayrılmıştır (1, 14, 15, 54, 55). Ekstraplandüler bulgular ise erken evrelerinde görülen periepitelyal tutulum ve ileri evrelerde ortaya çıkan ekstraepitelyal tutulum olarak ikiye ayrılmıştır. Ekstraepitelyal tutulum, immün kompleks hiperaktivitesiyle ilişkilidir malign lenfoma ile de ilişkili olabilir (23, 56).

2.1.4.1 GLANDÜLER BELİRTİLER

Oküler Tutulum

Kseroftalmi SS'nin majör bulgusudur. Lakrimal bezlerde lenfositik infiltrasyon sonucu sekresyonda azalma meydana gelir, bu durum sonrasında kornea ve bulber konjunktival epitelin tahrip olmasına, kronik irritasyona ve keratokonjunktivitis sicca olarak bilinen klinik bulgulara yol açar. Hastalar göz kapaklarının altında yabancı cisim hissi, yanma, kumlanma veya kaşınma hissinden şikayetçidirler. Hastalarda ışığa duyarlılık, eritem, göz yorgunluğu, görme keskinliğinde azalma, gözlerde akıntı mevcuttur (12-15).

Özellikle sabahları kantus medialinde kalın, ip benzeri linear sekresyonlar birikebilir. Kornea epitelinde yüzeysel erozyonlar meydana gelebilir; ileri vakalarda belirgin filamenter keratit görülebilir. Staphylococcus aureus enfeksiyonuna bağlı konjunktivit görülebilir. Ayrıca korneada ülserasyon ve skarlaşma, korneal vaskülarizasyon ve opasifikasyon; nadiren de perforasyon, bakteriyel keratit ve göz kapağı enfeksiyonları gibi komplikasyonlar görülebilir (15, 57). Fizik muayene bulguları arasında konjunktivada hiperemi, bulbar konjunktival damarlarda dilatasyon, perikorneal konjesyon ve lakrimal bezde genişleme görülebilir (14, 15).

Oral Tutulum

SS'de tükürük bezlerinin tutulumu ağız kuruluşuna ve tükürüğün temizleme, kayganlaştırma, tamponlama, remineralizasyon ve antimikrobiyal özelliklerinin kaybına neden olur (12). Kserostomisi olan bireyler kuru gıdaları çiğneme ve yutma güçlüğü, protez kullanmada sorunlar, ağızda kötü koku, aralıksız konuşamama, ağızda yanma hissi, tat almada değişiklikler ve uyku kalitesinde düşüş yaşadıklarını bildirirler (13, 14).

Oral mukoza kuru ve glazed, eritemli, atrofik ve yapışkan gözlenir. Ayrıca oral mukozada ince kıvrıklıklar, sert damakta eritematöz değişiklikler, yetersiz ve bulanık tükürük akışı, dudaklarda fissürler ve travmatik ülserler gibi belirtiler görülebilir. Tipik olarak dilde filiform papillalardaki atrofi sonucu dilin yüzeyi kırmızı ve lobüle hale gelir. Oral mukoza ve dilin klinik muayenesi esnasında ağız

aynası muayenesi yapılan alanlara yapışabilir (14-16, 57). SS erken evrelerinde ağız nemli görünse bile hastalık ilerledikçe ağız tabanındaki olağan tükürük göllenmesi kaybolur. Aşırı ağız kuruluğu, hastalarda dilin damağa yapışmasına ve konuşurken "tıklama" sesine yol açabilir (15).

SS'de oral enfeksiyonlar, periodontal hastalık ve diş çürüğü insidansı artmıştır. Fungal enfeksiyonlar özellikle eritematöz kandidiyazis yaygındır. Sıklıkla psödomembranoz veya eritematöz mukozal lezyonlar , angüler keilit görülür (12, 13) . SS'li hastalarda kronik tükürük bezi iltihabı işlev kaybına ve tükürük akışının azalmasına yol açarak diş çürüğü insidansının artmasına ve hastaların kandida gibi fırsatçı enfeksiyonlara daha duyarlı hale gelmesine neden olur. Streptococcus mutans ve Lactobacillus sayıları yanı sıra kandida organizmalarının sıklığının da SS'de arttığı bildirilmiştir(15, 16). SS'li hastalarda diş çürüğü ve erken diş kaybı prevalansı genel popülasyonun yaklaşık iki katıdır ve ağız sağlığı ile ilgili yaşam kaliteleri önemli ölçüde azalmıştır. Candida albicans ile tekrarlayan oral enfeksiyonlar genel popülasyona göre 10 kat daha yaygındır. Çürükler dişlerin genellikle çürük oluşma riski daha düşük olan servikal ve insizal yüzeylerinde progresif atipik çürükler şeklindedir (26, 58).

Yetersiz oral lubrikasyon ve dental plak oluşma süresi kısalması sonucunda diş etlerinde çekilme, ödem veya iltihap ortaya çıkabilir (16). SS, Staphylococcus aureus veya Streptococcus pneumoniae enfeksiyonlarının neden olduğu akut bakteriyel sialadenitin altında yatan en yaygın nedenlerden biridir ve bölgesel lenf nodu büyümesiyle sonuçlanabilir (14, 15).

SS hastalarının yaklaşık %30'unda, pSS hastalarının %60'ında, majör tükürük bezlerinde kronik, inflamatuvar, aralıklarla seyreden ,asemptomatik ve kendi kendini sınırlayan büyüme meydana gelebilir. En sık parotis bezi etkilenir, şişlik nadiren tek taraflıdır ve palpasyonda hassas değildir (2, 12, 53). Pediatrik hastalarda tekrarlayan ve antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen parotis şişliği SS teşhisinde önemlidir (59).

Diğer Ekzokrin Bezlerin Tutulumu

Diğer ekzokrin bezlerin tutulumu vajina, deri, pankreası ve solunum ve gastrointestinal sistemdeki ekzokrin bezleri içerir (52) .Genellikle göz ve ağız

kuruluğu ile ilgili olan sicca'nın diğer semptomları arasında ses kısıklığı, öksürük, kuru cilt yer alır. SS'li kadın hastalarda vajina ve vulva kuruluğu disparoni ve pruritusu neden olabilir. Orofarenks ve üst solunum yollarının kuruluğu; kalıcı ses kısıklığına, rekürrent sinüzite, bronşıte, pnömoniye ve kronik öksürüğe neden olabilir (15, 16) .

2.1.4.2 EKSTRAGLANDÜLER BELİRTİLER

Sistemik semptomlar SS hastalarının yaklaşık %50-60'ında görülür. Hastaların %15-20 'sinde ciddi klinik belirtiler tanımlanırken, lenfoma prevalansı yaklaşık %5 olarak bildirilmiştir. Sistemik semptomlar SS'nin başlangıcında ya da daha sonra gelişebilir (57) .

Lenfositik infiltrasyonun ekstraplandüler organların epitellerine etkisi sonucunda interstisyel nefrit ve obstrüktif bronşiyolit gibi hastalıklar görülebilir (60) . pSS ekstraplandüler belirtilerinden artrit, Raynaud fenomeni, lökositoklastik vaskülit, lenfadenopati, interstisyel nefrit, interstisyel pnömoni, periferik nöropati en yaygın görülen belirtilerdendir (39) .

Kas-iskelet sistemi tutulumu

SS hastalarında eklem ve kas ağrıları, fibromiyalji benzeri belirtiler, poliartropati, sabah sertliği, aralıklı sinovitis ve kronik poliartrit belirtileri yaygındır. Romatoid artrit aksine, el radyografilerinde genellikle eroziv değişiklikler izlenmez (12, 14). SS hastalarında artrit yaklaşık %50'sinde, artralji ise yaklaşık %53'ünde görülmekte olup, bu durum SS ve romatoid artrit tanılarının ayrımını zorlaştırmaktadır (13, 16) .

Cilt Tutulumu

SS'li hastaların yaklaşık %50'sinde cilt tutulur. Hastalar geniş bir cilt lezyonu spektrumuna sahiptir ve lezyonlar vaskülitik olan ve vaskülitik olmayan olarak sınıflandırılır (61). SS'nin vasküler bulguları arasında en yaygın belirti, alt ekstremitelerde meydana gelen palpabl purpura, ikinci en yaygın belirti ise ürtikerli vaskülitir. Hastaların %10'unda kütanöz vaskülit bildirilmiştir (13, 57, 61, 62) .

Raynaud fenomeni, pSS hastalarının üçte birini etkiler, genellikle sicca belirtilerinden yıllar önce ortaya çıkar (12, 62).

Pulmoner Tutulum

Hastalar genellikle trakeobronşiyal mukozanın kuruluğuna bağlı olarak kuru öksürük, hava yolu tıkanıklığı veya nefes darlığı nedeniyle başvururlar. İnterstisyel pnömoni en sık görülen pulmoner durum olarak bildirilmiştir (14). SS'de burun kabuklanması ve epistaksis yaygın semptomlardır (63).

Gastrointestinal Tutulum

pSS'li hastaların %55'inde gastrik tutulum bildirilmiştir (16). Hastalar genellikle disfaji ve faringeal disfonksiyon bildirirler. Bulantı, epigastrik ağrı ve dispepsi yaygın görülen klinik semptomlardandır (14).

Genitoüriner ve Renal Tutulum

SS'li hastaların yaklaşık %50'sinde renal tübüler disfonksiyon görülür ve bunun sonucu olarak interstisyel nefrit, glomerülonefrit ve ostemalazi insidansı artmıştır (52). Glomerülonefrit belirtileri olan SS hastalarında hematüri, proteinüri ve renal yetersizlik görülebilir (13, 15). Glomerülonefrit lenfoma gelişimi ile ilişkili ciddi bir komplikasyondur (16).

Hematolojik -Lenfoproliferatif Tutulum

SS'de sitopeni, hipergammaglobulinemi, hipogammaglobulinemi, monoklonal gammopati, kriyoglobülinemi ve lenfoma önemli hematolojik bulgulardır (64, 65). Non-hodgkin lenfoma gelişme riski ve malign lenfoproliferatif hastalık insidansı, otoimmün hastalıklar arasında SS'de en yüksektir (65).

Nörolojik-psikiyatrik Tutulum

Gangliyonopati veya saf duyusal nöronopati, pSS'nin karakteristik nörolojik bulgusudur (13). SS hastalarında psikolojik bozukluklar ve depresyon yaygın görülür (16).

Otoimmün tiroid hastalığı

Hashimoto tiroiditi şeklindeki otoimmün tiroid hastalığı, pSS’de yaygındır (14). Bazı çalışmalarda SS’li hastaların %45’inde tiroid fonksiyon bozukluğu görülmüştür. Otoimmün tiroiditi olan hastalarda SS prevalansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (16, 52).

2.1.5 Tanı ve Sınıflandırma

SS için çeşitli tanı kriterleri bulunmaktadır. 1993 yılında, SS için Ön Avrupa Sınıflandırma kriterleri onaylanıp yaygın olarak kullanılmıştır (66). Ancak sadece subjektif oküler ve oral semptomlara dayanmaktadır. Daha sonra 2002 yılında Amerika Avrupa Konsensüs Grubu (AECG) tarafından 1993 Avrupa kriterlerinin revize edilmiş bir versiyonu yayınlanmıştır (67). Yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip AECG kriterleri yaygın olarak kullanılmıştır. pSS tanısı koymak için altı adet kriter tanımlanmıştır. Bu kriterler öznel ve nesnel sicca belirtilerinin, Ro/SS-A ve La/SS-B otoantikörlerinin ve minör tükürük bezlerinde histopatolojik bulguların varlığını kapsamaktadır (13, 68) .

SS tanısı için biri IV veya VI olmak üzere tablo 2.1’deki altı kriterden dördünün bulunması veya dört objektif kriterden (III, IV, V ve VI) herhangi üçünün bulunması gereklidir (6, 50) .

Tablo 2.1: AECG-SS için revize edilmiş uluslararası sınıflandırma kriterleri(16, 67)

I. Oküler Semptomlar: Aşağıdakilerden en azından birisine pozitif cevap a. Üç aydan daha uzun süredir devam eden göz kuruluğu b. Gözlerde sürekli yabancı cisim veya kum kaçma hissi c. Günde üç defadan fazla suni gözyaşı kullanma gereksinimi
II. Oral Semptomlar: Aşağıdakilerden en azından birisine pozitif cevap a. Üç aydan daha uzun süredir devam eden ağız kuruluğu b. Erişkin dönemde tekrarlayan veya sürekli parotis bezi şişliği c. Kuru gıdaları yutarken sıklıkla sıvı alma ihtiyacı
III. Oküler Bulgular: Aşağıdaki testlerden en az biri pozitif a. Schirmer testi (≤ 5 mm /5 dk) b. Rose Bengal testi (≥ 4 van Bijsterveld skoru)
IV. Histopatoloji: Minör tükürük bezlerinde fokus skoru ≥ 1 olan fokal lenfositik sialadenit (fokus skoru= 4 mm²'lik glandüler doku başına lenfositik odak sayısı.)
V. Tükürük bezi tutulumu: Aşağıdaki testlerden en az biri pozitif a. Uyarılmamış tükürük salgısı ($\leq 1,5$ ml/15 dk) b. Parotis sialografisinde majör kanallarda obstrüksiyon bulgusu olmaksızın diffüz sialektazi c. Parotis sintigrafisi (gecikmiş uptake, azalmış konsantrasyon)
VI. Otoantikorlar: Anti-Ro / SSA ve/veya anti-La / SSB pozitifliği

2012 yılında Sjögren Uluslararası Klinik İttifakı (SICCA) tarafından, subjektif bulgu içermeyen sadece objektif bulgulara dayanan Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) sınıflandırma kriterleri yayınlanmıştır. ACR kriterleri; sicca semptomları ve tükürük bezi tanısal testlerinin hariç tutulması ve yeni bir oküler boyama skorunun ve Antinükleer antikor (ANA) ve Romatoid faktör (RF)'nin immünolojik kriterlere dahil edilmesi açısından AECG kriterlerinden farklıdır. Bunun yanı sıra, ACR kriterleri genel popülasyona değil, pSS'den şüphelenilen bireylere yöneliktir (13, 69).

Tablo 2.2: ACR Sjögren sınıflama kriterleri-2012 (70)

1. SS'yi düşündürecek bulgu ve semptomları olan bireylerde aşağıdaki objektif kriterlerden en az 2'sinin bulunması -Pozitif serum anti-SSA/Ro ve/veya anti-SSB/La veya pozitif RF ve ANA titresi $\geq 1:320$ - Minör tükürük bezi biyopsisinde fokus skoru ≥ 1 -Oküler boyanma skorunun ≥ 3 olan keratokonjonktivitis sikka (oküler boyanma skoru: lissamin yeşili ve floresein kullanılarak yapılan test)
2. Aşağıdaki koşulları sağlayan bireylerin dışlanması -Baş boyun bölgesinde radyoterapi öyküsü -Hepatit C enfeksiyonu -AIDS -Sarkoidoz -Amiloidoz -Graft versus host hastalığı -IgG4-ilişkili hastalık

Tanı koymada bazı zorluklar ortaya çıkabileceğinden ACR sınıflandırma kriterlerinin daha fazla doğrulanması gerekebilir (71) . 2002 AECG ve 2012 ACR kriterleri, pSS'nin geniş klinik ve immünolojik spektrumunu kapsamamaktadır. Kriterler yalnızca glandüler tutulumu ve immünolojik olarak yalnızca bir otoantikorun, anti-Ro/SS-A'nın varlığına odaklanmıştır (69) .

2016 yılında ACR ve Avrupa Romatizma Birliği (EULAR) tarafından, ACR/SICCA ve AECG kriterleri kullanılarak yeni kriterler yayınlanmıştır. Bu kriterler, SS'yi düşündüren belirti ve/veya semptomları olan bireylerde kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Bu kriterler en az 3 ay boyunca devam eden ve başka nedenlerle açıklanamayan, en az bir oküler veya oral kuruluk semptomu olan hastalar için geçerlidir. Duyarlılık (%96) ve özgüllük (%95) yüksek bulunmuştur.

Tablo 2.3'teki 5 maddeden elde edilen toplam skoru 4 veya daha yüksek olan kişiler, SS kriterlerini karşılamaktadır (60, 72) .

Tablo 2.3: ACR / EULAR Sjögren sınıflandırma kriterleri 2016 (72)

	Skor
Uyarılmamış tükürük akış hızı normalden düşük ≤ 0.1 ml/dakika	1
Anormal Schirmer testi (≤ 5 mm/5 dakika)	1
Lissamin yeşili veya floresein boyama ile anormal bulgular (Oküler Boyanma Skoru ≥ 5 veya Van Bijsterveld Skoru ≥ 4)	1
Otoantikor: anti-Ro/SSA pozitifliği	3
Fokal lenfositik sialadeniti gösteren minör tükürük bezi biyopsisi , fokus skoru ≥ 1 (1 fokus = 50 lenfosit/4 mm ²)	3

Laboratuvar incelemeleri

Otoantikörler SS kliniğinde ve immünolojisinde etkilidir. pSS tanı kriterlerinden olan anti-SSA/Ro ve anti-SSB/La antikörlerinin varlığı, ekstraplandüler bulgulara artış ve tükürük bezinde lenfosit infiltrasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Antinükleer antikör (ANA) ve Romatoid faktör (RF) pSS’de sıklıkla saptanan antikörler olmalarına rağmen SS’ye spesifik olmadıkları için tanı kriterlerinde yer almamaktadırlar. ANA, RF, anti-SSA veya anti-SSB seropozitif olan hastalarda SS olma olasılığı daha yüksektir. SS’de RF varlığı eşlik eden bir RA göstergesi değildir. ANA ve RF pozitifliğinin, immünomodülatör tedavi endikasyonu olan kişiler için prognostik değerlere sahip olduğu gösterilmiştir (44, 53, 73, 74).

Klinik Tanı Testleri

1) Oftalmolojik Testler:

Schirmer Testi: Schirmer’s I testi konjunktival lakrimal trigeminal refleks ile bazal gözyaşı sekresyonunu ölçen, iyi standardize edilmiş bir testtir. Steril bir filtre kağıdı şeridi alt göz kapağının lateral üçte birlik kısmına yerleştirilir. 5 dakika içerisinde şerit 15 mm veya daha fazlası ıslanmışsa gözyaşı üretimi normal kabul edilir, eğer 5 mm’den daha az ıslanmışsa ise testin sonucu pozitif olarak kabul edilir (13, 68) .

Gözyaşı Kırılma Zamanı (TBUT): Fluoresein boya uygulandıktan iki dakika sonra yarıklı lamba kullanılarak ölçülür. TBUT değeri, hastanın son göz kırpması ile kornea yüzeyinde oluşan kuru bir noktanın ilk görünmesi arasındaki süre olarak tanımlanır ve 10 saniyenin altındaki değerler anormal kabul edilir. Bu durum gözyaşı filminin en dış mukus tabakasındaki eksikliği veya kalitenin bozulduğunu gösterir (75).

Oküler Yüzey Boyama: Oküler yüzey hasarının değerlendirilmesi için Rose Bengal veya diğer oküler boyalar kullanılabilir. Boyalar palpebral fissürler arasındaki açıkta kalan oküler yüzeyi, devitalize doku bölgelerini, hasar görmüş hücreleri boyar ve korneadaki boyanma miktarı ve dağılımı değerlendirilir. Skorun van Bijsterveld metodu ile ≥ 4 , SICCA metodu ile ≥ 5 olması durumu pSS için anlamlı kabul edilmektedir (68).

2) Oral Testler:

Sialometri: Hastanın tükürük miktarının ve ağız kuruluşunun objektif olarak değerlendirilmesinin en basit yoludur. Hastanın tükürüğü derecelendirme tüpünde toplanılarak uyarılmamış tükürük akış hızı ölçülür ve dakikada 0,1 mL veya daha az bir hacim anormal kabul edilir. Bu yöntem tüm bezlerden gelen salgıyı ölçer ve erken aşamalarındaki değişiklikleri gösterebilir (76) .

Minör Tükürük Bezi Biyopsisi: Biyopsi işlemi alt dudak iç kısmında, orta hat ile komissüra arasındaki mukoza boyunca ,epitelin hemen üzerinden geçen 1,5-2 cm'lik bir kesi yapılır ve patolojiye gönderilir. Mononükleer hücre konsantrasyonları ölçülür. Periduktal veya perivasküler bölgede 4 mm² alanda 50 adet lenfosit içeren enflamatuvar infiltrat odağı fokus olarak ve bu alandaki fokus sayısı ise fokus skoru olarak adlandırılır. Hastada fokus skorunun 1 ve üzeri bulunması SS tanısı için anlamlıdır (76) .

Biyopside temel histolojik bulgu fokal lenfositik sialoadenittir ve diğer kronik inflamasyonlardan ayırt etmek önemlidir. Çünkü fokal lenfositik sialoadenitin şiddeti; pSS otoimmünitesi, hastalık semptomları ve lenfoma riski ile korelasyon gösterir. Tükürük bezi biyopsisi hastalığın ilk aşamalarında lenfositik infiltratı göstermeyip negatif olabilir ve daha sonra pozitif hale gelebilir (13, 68, 77) .

Tanıya Yönelik Görüntüleme Yöntemleri

Parotis bezi sialografisi invaziv ve ağırlı bir radyografik teknik olup, parotis bezi Stenon kanalına kateter ile girilip hidrosoluble kontrast madde yavaşça enjekte edildikten sonra sialogramlar çekilir. Glandüler bez ve kanalların anatomik yapısının ve dallanma modelinin belirlenmesi amaçlanır. Tükürük kanallarındaki dilatasyonlar 1 mm'den küçükse punktat; düzgün ve 1-2 mm boyutundaysa globüler; düzensiz ve 2 mm'den büyükse kaviter olarak sınıflandırılır. Majör tükürük kanallarında obstruksiyon olmaksızın punktat, kaviter ya da destrüktif tarzda yaygın diffüz siyalektezi bulunması tanısal açıdan değerlidir (13, 68, 78) .

Tükürük bezi sintigrafisi, tükürük bezi fonksiyonlarının değerlendirildiği, non-invaziv ve kantitatif bir ölçüm yöntemidir. Sintigrafide radyodiyagnostik 99m teknesyum'un sodyum perteknatı intravenöz olarak uygulanır ve bu markerin tükürük bezlerinde dağılımı, hızı ve dansitesi ölçülür (76, 79). SS'li hastalarda

teknesyum perteknetatın beze alınımları ve bezden salınımları zamanı gecikmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda tükürük bezi sintigrafi sonuçlarının, tükürük akış hızı ve minör tükürük bezi biyopsisi fokus skorları ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir (15, 79). Duktal yapıların görüntülenmesine izin vermemesi, SS için spesifik olmaması ve standardize bir skorlama yöntemi olmaması gibi dezavantajlara sahiptir (52) .

Ultrasonografik görüntüleme (USG), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve MR sialografi, tükürük bezlerindeki yapısal değişiklikleri ve fizyolojik durumları detaylı bir şekilde görüntüleyebilen ve komplikasyon riski olmadan görüntü elde edilmesini sağlayan non-invaziv yöntemlerdir (80). MRG glandüler değişiklikleri değerlendirmede güvenilir bir yöntem olup SS'nin MRG incelemelerinde karakteristik olarak, farklı boyutlarda çok sayıda hipointens ve hiperintens nodül ile homojen olmayan bir iç patern gözlenir (68) . MR sialografisi, radyasyon veya kontrast madde kullanılmaması ve SS'de tükürük bezi değerlendirilmesinde son derece duyarlı olması nedeniyle son yıllarda büyük ölçüde geleneksel sialografinin yerini almıştır (68, 81). USG ve MRG gibi teknikler, SS'nin güvenilir bir şekilde teşhise edilmesinde diğer invaziv tekniklerin yerine geçmesi ve tanı kriterleri içinde yer alması açısından umut vaat etmektedir (68, 82) .

Ayırıcı Tanı

SS ayırıcı tanısı zorlayıcıdır ve birden fazla uzmanın koordinasyonunu gerektirir. SS'nin ayırıcı tanısı keratokonjonktivitis sicca, kserostomi ve parotis bezi büyümesine neden olabilen durumları ve ilaçları içerir. Ayırıcı tanı özellikle sistemik semptomları olan SS'nin teşhis ve tedavisinde önemlidir. SS'nin RA, SLE, skleroderma ve diğer romatizmal hastalıklardan ayırt edilmesi zor olabilir, çünkü bu durumlar artralji, miyalji, ateş ve Raynaud fenomeni gibi belirleyici olmayan ve benzer belirtilerle başlayabilir (15).

pSS, sicca semptomları olsun ya da olmasın sistemik tutulumla ortaya çıkabilir. Tanıda diğer otoimmün hastalıklar ve kardiyovasküler hastalık, diabetes mellitus, nörodejeneratif hastalıklar, malignite gibi otoimmün olmayan hastalıkların dışlanması da büyük önem taşır (13). Belirti ve semptomlarının SS ile kesin bir tanı konulamayacak kadar benzer olması nedeniyle SS tanısında dışlanması gerekenler geçirilmiş baş ve boyun radyoterapisi, HCV, HIV/AIDS, lenfoma öyküsü,

sarkoidoz, graft-versus-host hastalığı (GVHD) ve antikolinerjik ilaç kullanımıdır(16). HIV’de ortaya çıkan kistlerin görüntüsü, SS’deki lenfositik proliferasyondan kaynaklanan kistlere benzerdir. Bu hastalarda SS semptomlarının neredeyse hepsi (ağız ve göz kuruluğu, tükürük bezlerinde şişlik, lenfomaya yatkınlık) görülür ve ayırıcı tanıda önemlidir (83) .

Tablo 2.4: SS ayırıcı tanısı (15, 84, 85)

Göz Kuruluğu	Ağız Kuruluğu	Parotis Bezi Büyümesi
○ Amiloidoz ○ Sarkoidoz ○ Kronik Blefarit, Konjunktivit ○ Okuler Pemfigoid ○ Stevens Johnsons Sendromu ○ Vitamin A Eksikliği ○ Travma,Radyasyon ○ İlaç Toksisitesi ○ Göz Kapağını Etkileyen Nörolojik Problemler ○ Meibomius Gland Disfonksiyonu ○ Lenfoma ○ IgG4 İlişkili Hastalık ○ Graft Versus Host Hastalığı	○ Amiloidoz ○ Sarkoidoz ○ Diabetes Mellitus ○ Viral Enfeksiyonlar (EBV, HIV) ○ Travma ○ Radyasyoterapi ○ İlaçlar:antihipertansif,antidepresan, parasempatolitik,antiparkinson ilaçlar, antihistaminikler vb. ○ Hemakromatoz ○ Dehidratasyon ○ Lenfoma ○ Graft Versus Host Hastalığı (GVHD) ○ Psikojenik ○ Aldosteronizm ○ Cushing Sendromu ○ Mikulicz Sendromu	○ Kronik Sialadenit ○ Primer Neoplazm ○ Viral Enfeksiyonlar (HIV, EBV, CMV, HCV, Kabakulak) ○ Bakteriyel Enfeksiyonlar ○ Sarkoidoz ○ Tüberküloz ○ Lepra ○ Diabetes Mellitus ○ Kronik Pankreatit ○ Siroz ○ Gonadal Hipofonksiyon ○ Akromegali ○ Cushing Sendromu ○ Hipotiroidizm

2.1.6 Tedavi

SS tedavisi genellikle hastalığın komplikasyonlarını önlemeye ve tedavi etmeye yönelik olup multidisipliner şekilde yönetilmelidir (15, 86) .

Semptomların Topikal Tedavisi

Tedavi genellikle kserostomi ve keratokonjunktivitinin neden olduğu hasarı önlemeyi amaçlar. Kuru göz tedavisinde ilk adım nem replasmanına, kayganlaştırmaya ve tahrişi önlemeye yardımcı olmak için suni gözyaşı kullanmaktır (15). Pilokarpin ve sevimelin gibi sekretik ajanlar halihazırda kullanılmakta olup muskarinik reseptörlerin uyarılmasıyla hem tükürük hem de gözyaşı akış hızlarında artış sağlar (15, 16). Keratokonjunktivitis siccadaki enflamatuar yanıtı karşı, topikal kortikosteroidlerin özellikle de siklosporinin uygulanması önerilir. Punktal oklüzyon, gözyaşı drenaj sistemini bloke ederek gözyaşlarının korunmasına yardımcı olur. Otolog serum içeriğinde fibronektin, A vitamini, sitokinler ve büyüme faktörleri ve anti-inflamatuar maddeler bulunur ve uygulanan hastalarda semptomlarda önemli ölçüde iyileşme bildirilmiştir (13) .

SS'nin oral belirtilerinde tedavinin amacı tükürük ikameleriyle ve tükürük üretiminin uyarılmasıyla ağız kuruluşunu azaltmak ve oluşabilecek diş çürüklerini ve enfeksiyonları önlemektir (13, 86). Bu hastalarda tükürüğü azaltabilen diüretikler, antihipertansif, antidepresanlar ve antihistaminiklerden kaçınılmalıdır. Genellikle, oral pilokarpin uygulamasından sonra 15 dakika içinde tükürük akış hızı artar ve 4 saat boyunca korunur. Hastalara limon pastilleri, şekersiz sakızlar, düzenli olarak su içilmesi önerilebilir. Yapay tükürük için karboksimetilselüloz, müsin ve poliakrilik asit bileşikleri kullanılabilir (15, 76) . Düzenli diş muayenesi, florür uygulamaları ve oral hijyen, çürük ve periodontal hastalık riskini azaltmada çok önemlidir. Koruyucu tedaviler ve takip testleri yapılır. Eğer laktobasillerin sayımı 100.000 ise, restoratif tedaviler yapılır ancak bu seviyenin üzerinde ise yalnızca konservatif tedaviler yapılmalıdır. SS'li hastalarda kısmi ve total protezler önerilmez, bu protezlerin tutuculuğu ve uyumu azalacağından hastada aşınmalar, ülserasyonlar ve tahriş oluşabilir (60, 76).

Oral kandidiyazisde nistatin, klortrimazol ve mikonazol gibi ilaçlarla topikal tedavi önerilir. Tedavi genellikle haftalar boyunca devam eder ve nüks sık görüldüğünden

idame tedavisi gerekebilir. Oral kandidiyazisin tedavisinde yaygın olarak kullanılan nistatin oral süspansiyonu önemli miktarda sakkaroz içerdiğinden SS için uygun değildir(15, 76) .

Sistemik Tedavi

SS'de tedavi yaklaşımı hastaya göre biçimlendirilmelidir. SS tedavisinde kortikosteroidler, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), immünregülatör ve immünderpresörler gibi çeşitli ilaçlar kullanılmış ancak hiçbirisi mononükleer infiltratı azaltmada etkili olamamıştır (76). pSS hastalarında nöropatik ağrı tedavisinde gabapentin, pregabalin veya duloksetin kullanılır. Şiddetli ekstraplandüler bulguları olan hastalarda hidroksiklorokin, prednizon, metotreksat, mikofenolat sodyum, azatioprin ve siklosporin gibi ilaçlar kullanılmaktadır. NSAİİ'ler artralji, miyalji ve ağrılı parotis şişliğinin giderilmesinde faydalı olabilirler (60). Hidroksiklorokin pSS'de özellikle artralji, miyalji, purpura ve konstitüsyonel semptomların tedavisinde kullanılmaktadır (15, 76). Kortikosteroidler genellikle ciddi ekstraplandüler bulguları olan hastalarda glandüler inflamasyonun tedavisinde kullanılmaktadır. Pruritus ve hafif lökositoklastik vaskülit düşük doz kortikosteroid krem ile tedavi edilebilirken; nekrotik veya ülser lezyonları ve vaskülitli olan daha ileri vakalarda ise orta doz oral kortikosteroidler kullanılabilir. Parotis bezinin kortikosteroidle irrigasyonunun tükürük akış hızının arttığı gösterilmiştir (15, 16, 76). Oral siklosporin ve metotreksat (MTX) kullanımının, subjektif semptomlarda iyileşme sağlamasına rağmen, lakrimal veya parotis bezi salgılarını önemli ölçüde etkilemediği ayrıca orta derecede toksik etkileri olduğu gösterilmiştir (15). pSS'de prednizonun artiküler belirtilerde iyileşme sağladığı ve ayrıca pSS ile ilişkili sinovit tedavisinde MTX'in etkili olduğu gösterilmiştir (87). SS hastalarında bağışıklık sistemini baskılayan ilaçların kullanılmasıyla başta kandidiyazis olmak üzere oral enfeksiyon gelişme riski artabilir. Oral kandidiyaziste en iyi yöntem topikal tedavidir ancak immünsüpresör kullanan veya sistemik kandidiyazisli hastalarda sistemik tedavi uygulanır (76).

2.2 TÜKÜRÜK BEZLERİ

Tükürüğün temeli, kılcal damarlardan gelen interstisyel sıvıdır. Bu sıvı, tükürük bezi kanallarından girer ve izotonik bir sıvıdan hipotonik bir sıvıya dönüştürülür. Tükürük bezleri, sadece sempatik sinirlerle değil parasempatik sinirlerle de kontrol edilir, böylece tükürük herhangi bir fizyolojik durumda salgılanabilir. Tükürüğün akış hızı ve bileşimi hem otonom sinirlerden gelen sinyallerle hem de çiğneme gibi uyarıcılarla değişebilir (88, 89). Tükürük, ağız boşluğunun işlevselliği ve stabilitesini sağlar. Tükürük çiğneme, yutma, konuşma ve tat almaya yardımcı olur ve içerdiği sindirim enzimleriyle sindirimi başlatır. Ağız pH'ını dengeleyerek yumuşak dokuları ve dişleri uzun süre asidik ortama maruz kalmaktan korur ve dişlerdeki remineralizasyonu destekler. Tükürük içeriğindeki antibakteriyel, antifungal bileşenler sayesinde bakteriyel enfeksiyonların ve diş çürüklerinin ilerlemesini engeller (88, 90) .

Tükürüğün %99'unu su, %1'ini ise elektrolitler, inorganik iyonlar, salgısal glikoproteinler, serum elemanları, enzimler oluşturur. Tükürük, asiner hücreler tarafından seröz, müköz veya serömüköz şekilde üretilir ve ağız boşluğuna duktal kanallar vasıtasıyla salgılanır. Majör tükürük bezleri çiftler halindedir ve tükürüğün büyük bir kısmının üretimi ve salgılanmasından sorumludur. Erişkinlerde günde salgılanan tükürük miktarı yaklaşık 1000-1500 ml'dir. Uyarılmamış tükürüğün %65'i submandibuler bez, %20'si parotis bezi, %7-8'i sublingual bezler tarafından ve %10'dan az kısmı ise minör tükürük bezleri tarafından salgılar. Uyarılmış tükürüğün 2/3'ü parotis bezi tarafından salgılanır (90, 91) .

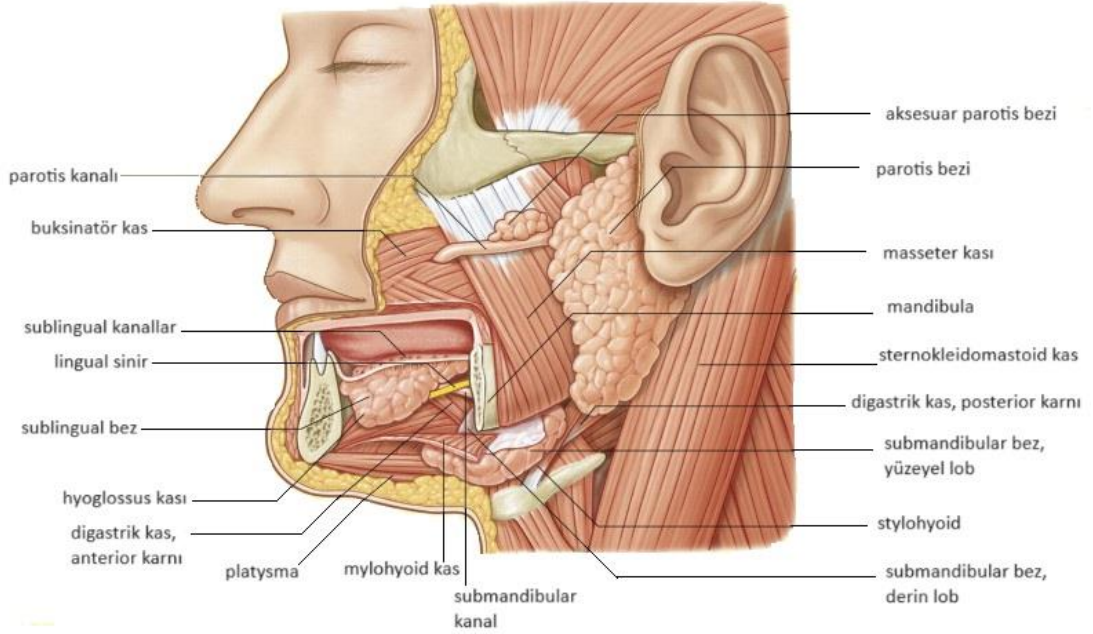
2.2.1 Tükürük Bezlerinin Anatomisi

Parotis Bezi

En büyük tükürük bezi olan parotis bezi, superiorda zigomatik ark, anteriorda masseter ve posteriorda sternokleidomastoid tarafından çevrelenen üçgen içinde yer alır. Büyük kısmı masseter kası ve mandibulanın üzerine yerleşir, kalan kısım ise stylomandibular tünel boyunca mediale doğru uzanır. Stylomandibular ligament parotisi submandibular bezden ayırır. Parotis bezi, parotis kapsülü ile çevrilidir ve parotisi 3 yüzeyel ve 2 derin olmak üzere 5 adet lobüle ayırır (88, 92). Parotis bezi

fasiyal sinir, retromandibular ven, eksternal karotid arter, intraglandüler kanallar ve lenf nodları içerir. Parotis bezi fasiyal sinir tarafından, yüzeysel lob ve derin lob olarak ikiye ayrılır ve sinir, vasküler düzlemin yüzeyselinden geçer. Fasiyal sinirin ana trunkusu, styloid proses lateralinde ve digastrik kasın posterior karnının hemen yüzeyselinde seyrederek ve sonrasında parotis bezi parankimini geçerek retromandibular venin lateraline ulaşır (92, 93) .

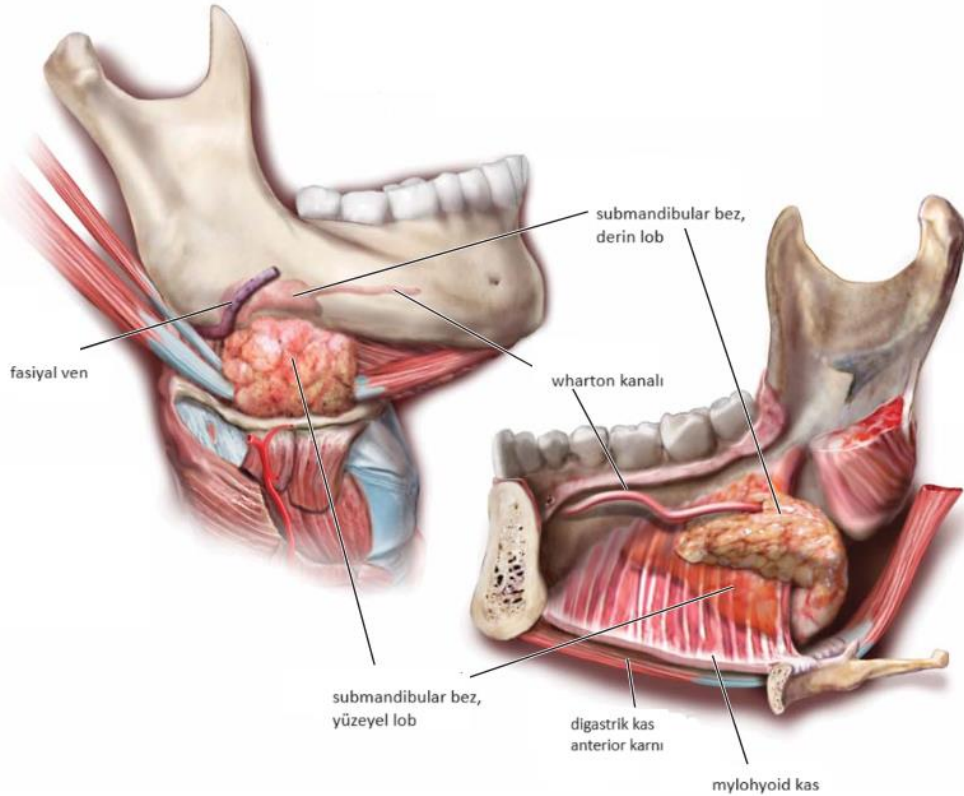
Parotis duktal sistemi, ana parotis kanalına (Stenson kanalı) dökülen birçok küçük kanaldan oluşan bir dallanma modeline sahiptir. Stenson kanalı, parotis bezi anteriorundan çıkar ve masseter kasının yüzeyselinden geçer, buksinatör kası delerek aniden mediale doğru ilerler ve maksiller ikinci molar diş hizasında ağız boşluğuna açılır (88, 92). Parotis bezi, intraglandüler lenfoid doku içeren tek majör tükürük bezidir. Bu durum parotis bezinde lenfoid patolojilerin geliştirmesine sebebiyet verir (94) .



Şekil 2. 1. Majör tükürük bezleri anatomisi (95)

Submandibular Bez

Submandibular bez, digastrik kasın anterior ve posterior karnı ile mandibulanın inferior kenarı arasındaki submandibular üçgenin posterior kısmında yer alır. Submandibular boşlukta submandibuler bezin yüzeysel kısmı ve ayrıca lenf düğümleri, fasiyal arter, fasiyal ven ve hipoglossal sinirin dalları bulunur. Fasiyal arter submandibular bezin posteriorundan ve parankiminden geçer, fasiyal ven submandibular bezin anterosuperiorunda, lingual arter ve ven ise bezin medialinde seyrederek(92, 94, 96, 97). Mylohyoid kasın posterior kenarından submandibular bez boyunca çizilen bir çizgi, bezi yüzeysel ve derin olarak iki kısma ayırmak için kullanılır. Submandibular bez enine ve boyuna kesitlerde üçgene benzer şekildedir (92, 94, 96). Submandibular kanal (Wharton kanalı), bezin medial yüzeyinden çıkarak lateralde mylohyoid kas ile medialde hyoglossus kası arasında seyrederek sonrasında mylohyoid kas serbest kısmının etrafında kıvrılır ve sublingual bezin medial kısmı boyunca sublingual karunküle kadar uzanır (92, 96).



Şekil 2. 2. Submandibular bez anatomisi (98)

Sublingual Bez

Sublingual bez, ağız tabanının hemen derininde, mandibula ile genioglossus kası arasında ve mylohyoid kasın superiorunda yer alan en küçük majör tükürük bezidir. Sublingual bezin gerçek bir kapsülü bulunmaz. Sublingual bez ile genioglossus kası arasından Wharton kanalı ve lingual sinir geçer. Bez ağız tabanındaki sublingual kıvrım boyunca açılan Rivinus kanalları olarak adlandırılan yaklaşık 10 adet küçük kanal tarafından drene edilir. Nadiren de olsa kanallardan birkaçı birleşerek bir ana kanal (Bartholin kanalı) oluşturabilir ve bu kanal Wharton kanalına boşalır (88, 92)

Minör Tükürük Bezi Anatomisi

Minör tükürük bezleri ağız boşluğu, paranasal sinüsler, farinks, larinks, trakea, bronşlar ve orta kulak boşluğunun submukozasında dağılmış küçük kümeler şeklinde yer alır. Aerodigestif kanal boyunca herhangi bir yerde bulunabilir ancak özellikle bukkal, labial, palatal ve lingual mukoza, damak ve ağız tabanı boyunca yoğun olarak bulunurlar. Bu bezler, normalde konvansiyonel görüntülemelerle görülemez ancak kitlelerle, en yaygın olarak da mukus retansiyon kistleri ile yer değiştirdiğinde belirgin hale gelip görüntülenebilir (92, 94) .

2.2.2 Tükürük Bezi Hastalıkları

Sialolithiazis: Tükürük bezlerinde taş oluşumu tükürük bezlerinin en yaygın hastalıklarından biri olup tüm majör tükürük bezi hastalıklarının yaklaşık %50'sini oluşturur. 30 ila 60 yaş arasında ve erkeklerde daha sık görülür. En sık etkilenen bez submandibular bezdir. Etiyolojisinde tıkanıklık, tükürük akış hızının azalması, kalsiyum bozuklukları, enfeksiyon, tükürük pH'ında değişiklik ve elektrolit metabolizması gibi faktörler rol oynar (99, 100) .Ultrasonografi ile taş tespitinde %96'ya kadar bir doğruluk oranı bildirilmiştir ve şüpheli sialolitiazis durumlarında tanı koymada ilk tercihtir (99, 101). Tükürük bezi taşlarının ana sonografik özelliği, posterior akustik gölgelenme ve ekojenik bir sınırdır, bez heterojen olarak hipoekoik hale gelebilir ve duktal dilatasyon gösterebilir (102).

Sialodenit: Tükürük bezlerinin enfeksiyonudur. Parotis bezinin sialodeniti submandibular bezininkinden daha yaygındır (103). Kronik sialodenit, tükürük bezindeki tekrarlayan veya kalıcı olan şişlik ile karakterize olup akut inflamasyon

atakları ve ardından gelen glandüler yıkım ile ilişkilidir. USG’de küçük kistik odaklar ve fibröz skarlaşma nedeniyle ekojenitesi genellikle heterojen ve hipoekoiktir (103, 104). Akut sialadenit çoğunlukla bakteriyel veya viral enfeksiyonlara bağlıdır ve genellikle ağrı ve şişlikle kendini gösterir. USG’de bez büyümüş ve hipoekoik görünür ve artmış kan akımı, genişlemiş komşu lenf nodları görülebilir (101, 103). En sık görülen neoplastik olmayan tükürük bezi hastalığı obstrüktif sialodenittir; bu hastalık taş, fibromüsinöz tıkaçlar, kanal stenozu, yabancı cisimler, anatomik varyasyonlara bağlı olabilir (100) .

Sialoadenozis (sialozis): Sialoadenozis, tükürük bezlerinin altta yatan herhangi bir bez anormalliği ve inflamasyon olmaksızın, asiner hipertrofi ve duktal atrofi ile birlikte büyümesidir. Genellikle sistemik metabolik durumlarla ilişkilidir. En sık parotis bezlerini etkiler. Şişlikler kalıcıdır, boyutları sabittir ve genellikle simetriktir. Şişlik palpasyonda ağrısızdır ve tonusu normaldir. USG’de tükürük bezlerinde yaygın, homojen bir genişleme görülür (103-105).

Tükürük Bezi Tümörleri

Tükürük bezi tümörlerinin toplam insidansı %3’tür. Parotis bezinde daha sık görülürler. Tükürük bezi tümörlerinin sadece %14’ü submandibüler bezde görülür ancak, submandibular bez tümörlerinde malignite insidansı daha yüksektir (106).

Benign Tümörler : Submandibular bölgedeki benign tümörlerin büyük çoğunluğu pleomorfik adenomlardır. Ultrasonografide bu tümörler, lobüle sınırlı, yuvarlak ve hipoekoik olup posterior güçlenme gösterebilirler. Daha büyük tümörler daha atipik görünebilir ve maligniteyi taklit edebilirler. Adenokarsinoma olan malign dönüşüm nadirdir ancak uzun süreli tümörlerin ağırlı veya hızla büyüdüğü hastalarda şüphelenilmelidir (101, 106). Warthin tümörü, intraparotid lenf nodlarındaki heterotopik tükürük bezi dokusundan kaynaklanır ve neredeyse sadece parotis bezlerinde görülür (101).

Malign Tümörler : Submandibular bezde primer malign tümörler, parotis bezlerine göre daha yaygındır. En yaygını adenoid kistik karsinom olup, onu mucoepidermoid karsinom ve asiner hücreli karsinom ve adenokarsinoma gibi diğer alt tipler takip eder. Adenoid kistik karsinomun ultrason özellikleri tümörün derecesine bağlı olabilir. Düşük dereceli, küçük lezyonlar pleomorfik adenom ile

benzer olabilir. Daha büyük lezyonlar düzensiz ve belirsiz kenarlar, heterojen iç yapı gibi daha belirgin malign özellikler geliştirir. Adenoid kistik karsinom genellikle beşinci veya altıncı dekatta olan hastalarda görülür ve tüm submandibular tümörlerin %17'sini oluşturur. Birden fazla olabilir, perivasküler ve perinöral yayılma eğilimindedir ve metastaz yapabilir.

USG tek başına vakaların %89'unda maligniteyi öngörebilir, vakaların %80'inde benign ve malign tümörleri ayırt edebilir. Ancak, farklı malign tümör alt tiplerini ayırt edemez. Bu tümörler heterojen eko yapıda kitleler olarak benzer şekilde görünür, düzensiz infiltratif sınırlarla ve ilişkili posterior akustik gölgelenmeyle karakterizedir (101, 106).

2.3 ULTRASONOGRAFİ

USG, ultrasonik görüntünün insan işitme eşiğinin üzerinde ve ultra yüksek frekanslı ses dalgaları tarafından oluşturulduğu bir tanı yöntemidir (107). Ultrasonografi, günümüzde tıpta yaygın olarak ve çok yönlü kullanılan görüntüleme yöntemlerinden biridir. Ultrasonografi diğer tıbbi görüntüleme yöntemleriyle karşılaştırıldığında, birçok avantaja sahiptir: gerçek zamanlı görüntüler sağlar, görece ucuz ve taşınabilir, radyasyon içermez, invaziv değildir, metal artefaktlarından etkilenmez ve bilinen bir riski yoktur. Lezyonların vasküler yapısının tanımlanmasını sağlar, kistik lezyonları solid lezyonlardan ayırt edebilir ve, benign kitleleri malign kitlelerden ayırmada yardımcı olur (107, 108). Ultrasonografinin dezavantajları arasında hasta kooperasyonu ve fiziksel yapı gibi faktörlere bağlı, görüş alanıyla ilgili kısıtlamalar bulunur. Ayrıca kemik ve hava arkasındaki yapıların görüntülenmesinde zorluklar yaşanabilir (107).

Ultrasonografi tükürük bezi hastalıklarının tespiti için en önemli tanısal araç olarak kabul edilmektedir. Majör tükürük bezi hastalıklarında fokal kitlelerin tespitinde çok duyarlı olduğu görülmüştür (109, 110). Tükürük bezleri, nispeten yüzeysel anatomik konuma, çevre dokudan ayırt edilebilir sınırlara ve tipik bir ekojeniteye sahip olması nedeniyle ultrasonografi ile tanı için idealdir. Ancak parotis bezinin derin lobu ve parotisin inframandibular kısmı ve submandibular bez ultrason muayenesi ile görülemeyebilir (110) .

2.3.1 Ultrasonografi Fiziği

Diagnostik ultrasonografide, piezoelektrik prensibi üzerine kurulu bir enerji dönüşüm cihazı olan transdüser kullanılır. Piezoelektrik etki, mekanik titreşimlerin uygulanmasıyla elektrik sinyali üretimini ve elektrik sinyallerinin mekanik titreşimlere dönüşümünü sağlayan kristallerin yer aldığı, geri dönüşümlü bir süreçtir (111). Ultrasonik enerji, uygulanan elektrik voltajını dokuya yayılan bir ultrasonik dalgaya dönüştüren ve dokudan yansıyan ultrasonik enerjiyi karşılıklı olarak alınan bir voltaja dönüştüren bir transdüser tarafından üretilir (112). Transdüserin ana bileşeni piezoelektrik kristaldir ve ses dalgaları, ultrason transdüserinden bu kristaller aracılığıyla yayılır (113). Ses farklı akustik empedanslara sahip dokulardan geçerken bir kısmı transdüsera doğru geri yansıtılır. Transdüser dokulardan yansıyan ultrasonik enerjiyi toplar, elektrik enerjisine dönüştürür, işler ve bir ekranda görselleştirilebilen bir görüntü oluşturur (111, 114). Farklı akustik empedanslara sahip dokular arasındaki sınırdan yansıyan dalganın yalnızca gelen dalgayla aynı yönde olan kısımları, basınç dalgalarını ve radyofrekansı voltaja dönüştüren aynı prob tarafından yakalanabilir. Bu yöntem puls eko ultrason olarak bilinir (115). Temel puls eko cihazı; eko gücü, eko yönü ve doku sınırlarından gelen ekoların varış zamanını algılar (116).

Ultrason frekansı, bir saniyede üretilen ultrason dalgası sayısı olarak tanımlanır. Frekans, ses kaynağında bulunan kristalin kalınlığı tarafından belirlenir. Ultrasonun hızı, frekansın dalga boyu ile çarpımına eşittir. Hız yalnızca ortamın özelliklerine, özellikle de yoğunluk ve sertlik özelliklerine göre belirlenir (116, 117). Dalga boyu, bir dalga üzerinde birbirine karşılık gelen 2 nokta arasındaki mesafedir ve cihazın görüntüleme çözünürlüğünü belirlediğinden diagnostik US'de büyük önem taşır (112).

2.3.2 Sesin Doku ile Etkileşimi

Ultrason, doku boyunca alternatif basınç dalgası olarak yayılan mekanik enerjidir. US'nin doku ile etkileşime girme mekanizmasını, doku elemanlarının uygulanan basınca yanıt olarak hareketi oluşturur (112) .

Akustik Empedans: Akustik empedans, ultrason dalgalarının yayılması için gösterilen direnç olarak tanımlanır ve dokunun yoğunluğuna göre değişir. Sıvılar, katı maddelerden daha fazla ses dalgası iletir ve daha az ultrason dalgası geri yansır ve bu durum ekojenik "siyah" bir görüntü üretir. Kemikler sıvılardan daha fazla ses dalgası yansıtarak "beyaz" parlak görüntüler oluşturur (117). Akustik empedanstaki fark küçükse zayıf bir yankı ve fark büyükse güçlü bir yankı üretilir. Güçlü yansımalar veya yankılar ultrason görüntüsünde beyaz olarak görünürken, zayıf yansımalar gri olarak görünür (116).

Yansıma (Refleksiyon): Ultrason demeti bir madde boyunca ilerlerken demetin yansıması ile oluşan eko ve bu ekoların algılanması, tüm tanısal cihazlarda kullanılan tekniğin temelini oluşturur (116). Yansıma, dalgaların geriye doğru fırlatıldığı veya transdüserin yönüne geri döndüğü anlamına gelir (118).

Kırılma (Refraksiyon): Ultrason demetleri iki farklı akustik empedansa sahip malzemenin sınırına eğik bir açıyla çarptığında, demet hem yansıtılır hem de iletilir. Yankı, giriş açısına eşit bir açıyla yansıtılır. İletilen demet, sınırın her iki tarafındaki ultrason hızının farkına bağlı olarak düz bir çizgiden sapacaktır. Bu süreç kırılma olarak bilinir ve kırılma açısı iki ortam arasındaki ses hızlarının oranına bağlıdır (116).

Atenüasyon (Zayıflama): Ultrason demetinin yoğunluğu enerjiyi ana demetten uzaklaştıran yansıma, kırılma, saçılma ve absorpsiyon gibi çeşitli süreçler nedeniyle azalır. Atenüasyon miktarı, ultrason frekansı ile değişir. Daha uzun mesafeler ve daha yüksek frekanslar, daha büyük atenüasyon ile sonuçlanır. Ultrason dalgalarının frekansını değiştirmek, görüntülerin penetrasyonunu ve çözünürlüğünü kontrol eder. Frekans arttıkça çözünürlük iyileşir, ancak penetrasyon derinliği azalır ve yüzeysel yapılar için yüksek frekanslı prob kullanılması gereklidir (116, 117) .

2.3.3 Ultrasonografide Görüntüleme Metodları ve Mod Kavramı

Diş hekimliğinde en yaygın görüntüleme modları A (amplitüd-genlik) ve B (brightness-parlaklık) modlarıdır (115). A modu, yansıyan sesin genliğini gösterir. Farklı akustik özelliklere sahip dokuların sınırlarını ölçmek için kullanılır (111). A modu tek boyutludur, radyofrekans sinyalinin çizildiği en temel görüntüleme modudur (115). Genellikle kullanılan temel mod, B modu olarak adlandırılır. Proben konumuna bağlı olarak vücut farklı düzlemlerde görüntülenebilir. Bu ince kesitlerin her biri 1 mm'den incedir ve sagittal, koronal, transvers veya oblik olabilir (117). B modu, dokuları iki boyutlu siyah beyaz görüntüler olarak gösterir. Geniş gri ölçek kullanımı sayesinde, ekojenitedeki çok küçük farklılıklar bile görselleştirilebilir. M(hareket modu), hareketi kaydetmeye olanak tanıyan iki boyutlu bir görüntüdür. Yüksek zamansal çözünürlüğe sahiptir ve hızlı hareketlerin değerlendirilmesinde önemlidir (111). Doppler modu, damarlardaki kan akışını incelemeye olanak tanır, kan akış yönünün ve hızının renk kodlu bir değerlendirmesini sağlar (111, 119).

2.3.4 Ultrasonografide Görüntülerin Değerlendirilmesi

Ekojenite: Görüntü, görüntülenen dokunun ekojenitesine bağlı olarak geniş bir gri ölçek içerir. Ekojenite, bir yüzeyin bir sinyali geri döndürme yeteneğidir. (111).Yapılar çevrelerinden yüksek intensiteye sahip olduğunda daha parlak görünür ve hiperekoiktir , yapılar daha düşük yoğunluğa sahipse daha az parlak ve gri görünür ve hipoekoik olarak adlandırılır. Hiç sinyal üretmeyen ve siyah görünen yapılar anekoik olarak adlandırılırken, çevreleriyle aynı yankılara ve benzer intensiteye sahip olan yapılar izoekoik olarak adlandırılır (111, 114).

Akustik Zenginleştirme /Güçlenme: Akustik güçlenme, ultrason dalgalarının atenüasyon oranı düşük bir yapıdan geçmesi sonucu bitişik derin dokunun komşu dokulardan daha güçlü ekolar üreterek güçlenmesiyle meydana gelir (120) .

Akustik gölgelenme, bir yapının kendisinden derinlerde bulunan dokuya göre daha büyük bir zayıflama katsayısına sahip olduğunda meydana gelir ve bu durum derin dokunun normalden çok daha az ekojenik görünmesine neden olur (120) .

2.3.5 Ultrasonografide Karşılaşılan Artefaktlar

Klinik ultrasonografide artefaktlarla sıkça karşılaşılır Artefaktlar, incelenen yapıların boyutunu, konumunu ve şeklini bozabilir veya hatta mevcut olmayan yapıları gösterebilir. Bazı artefaktlar ise farklı durumların teşhisi için çok yararlıdır ve dokunun yapısı ve bileşimi hakkında değerli bilgiler ortaya koyabilir (117, 121). Ultrason, taş ya da kemik gibi katı yapıların içinden geçemez. Bu, katı yapıların arkasında bir gölge artefaktına neden olur. Sıvı dolu yapılar görüntülenirken posterior güçlenme artefaktı oluşabilir. Daha fazla ultrason dalgası sıvı dolu yapıya penetre olacak ve arkasında beyaz bir güçlenme alanı görünecektir (121).

2.3.6 Ultrasonografinin Diş Hekimliğinde Kullanım Alanları

Diş hekimliğinde diagnostik ultrasonun literatürdeki ilk verileri, 1963'te Baum'un dişlerin iç yapısını görüntülemek amacıyla bir transdüser kullanmasına dayanmaktadır (122). Diş hekimliğinde USG genellikle maksillofasial bölge fraktürlerinin, servikal lenfadenopatinin, baş ve boyun bölgesindeki yumuşak doku kitlelerinin, çiğneme ve boyun kaslarının, temporomandibular eklem(TME), periapikal lezyonların ve tükürük bezlerinin görüntülenmesinde kullanılır. USG yalnızca tükürük bezi kitlelerinin görüntülenmesinde değil, aynı zamanda altta yatan sebepleri göstermede de etkili bir yöntemdir (107, 123). İntraoral US, dil kanserinde invazyon derinliğinin değerlendirilmesinde, periapikal lezyonların genişliği ve kortikal kemiklerin lezyon etrafındaki yerleşimi konusunda değerli bilgiler sağlayabilir. Ayrıca TME bozukluklarında, disk pozisyonunun, efüzyonun ve kemik anormalliklerinin değerlendirilmesinde faydalıdır (124) .

USG tiroid, ağız tabanı, dil ve damak tümörleri ve servikal lenf bezlerinin görüntülenmesinde, enflamatuvar veya kistik şişlikler, benign veya malign neoplazmlar, oral submukoz fibrozis gibi çeşitli durumların teşhis ve değerlendirilmesinde kullanılabilir. Ayrıca boyun damarlarının, örneğin, karotis arterdeki aterosklerotik plakların incelenmesinde kullanılabilir. Diğer önemli uygulamalar arasında, US ile yönlendirilen ince iğne aspirasyon biyopsisi, yabancı cisimlerin tespiti ve tükürük taşlarının çıkarılması yer alır (111).

Ultrasonografi özellikle süperficial boşluklarda enflamatuar lezyon oluşumunu ve enfeksiyon aşamasını tespit etmede etkili bir tanı aracıdır. Kistik şişlikler, apseler, benign ve malign lezyonlar arasında ayırım yapabilir . Ultrasonografi ile çenelerin kemik içi lezyonlarının içeriği hakkında bilgi sağlanabilir. Yüksek çözünürlüklü ultrason, tümör kalınlığının ve tümörün cerrahi sınırlarının değerlendirilmesinde güvenilir bir araçtır (114). Klinik olarak değerlendirilmesi zor olan dil kökünde yer alan skuamöz hücreli karsinomun tespitinde önemlidir. Ultrason ile tümör kalınlığı ölçümü, malignite derecesi hakkında bilgi vererek cerrahi rezeksiyona rehberlik edebilir (111).

Başlangıç çürükleri, diş kırıkları, diş çatlakları teşhisinde, ultrason ile mine tabakasının kalınlığını ölçme yöntemi kullanılabilir . Ultrason implant cerrahisi için kemik karakterizasyonunda veya osteoporoz gibi sistemik durumların erken teşhisinde tamamlayıcı olarak kullanılabilir (125). Periodontal ultrasonografi ile cep derinliği ve periodontal ligament mesafesi hesaplanabilir. Piezoelektrik ultrasonik titreşimler osteotomilerde ve sinüs lifting prosedürlerinde önemli bir rol oynamaktadır (125, 126). Ultrason yumuşak ve sert doku iyileşmesinde terapötik uygulamalarda sıklıkla kullanılır. Ultrason dalgaları ayrıca dental aletlerin özellikle ultrasonik diş taşı temizleyicilerde, piezoelektrik cerrahi cihazlarında mekanik titreşimi için de kullanılır (119).

2.3.7 Tükürük Bezlerinin USG İle Görüntülenmesi

SS'nin majör tükürük bezlerini etkilemesi sonucu akut evrede bezlerde şişlik ve hipoekoik dönüşümler ortaya çıkar. Bezler enflamasyon, genişlemiş lenf düğümleri ve miyoepitelyal hiperplazi nedeniyle genellikle heterojendir. Bezler zamanla küçülüp hipoekoik hale gelir. Ayrıca, periferik duktal sistemde genişleme ve küçük kistler olabilir. Ultrason görüntüleri, histolojik değişikliklerle uyumlu olabilir. SS'de, malign lenfoma riski arttığından 2 cm'den büyük lezyonlar ve hızlı büyüyen lezyonlar için biyopsi gereklidir (97). İlerlemiş SS'de US'de, genellikle iyi sınırlı, dağınık küçük, oval, hipoekoik veya anekoik alanlara sahip homojen olmayan tükürük bezleri ve artmış parankimal kan akışı görülür (96).

Parotis Bezi Ultrasonografisi

Tüm tükürük bezleri USG’de homojen ekojenik görüntü verir. Lenf nodları bez içinde yüzeyel lobda görülebilir. İnternal karotid arter, internal juguler ven ve digastrik kasın posterior karnı her zaman görülmez. Akustik emilim ve dağılım nedeniyle, parotis bezinin derin kısmının görüntülenmesi genellikle zordur (97). Çoğu vakada retromandibular ven görüntülenir; ancak normal intraglandüler tükürük kanalları ve Stenson kanalı görülemez. Masseter kası boyunca yüzeysel olarak corpus adiposum buccae boyunca uzanan ve daha sonra buccinator kası boyunca mediale dönen dilate bir Stenson kanalı görüntülenebilir (97). Stenson kanalı yüzeyel lobda ince ekojenik bir çizgi olarak görülebilir (93).

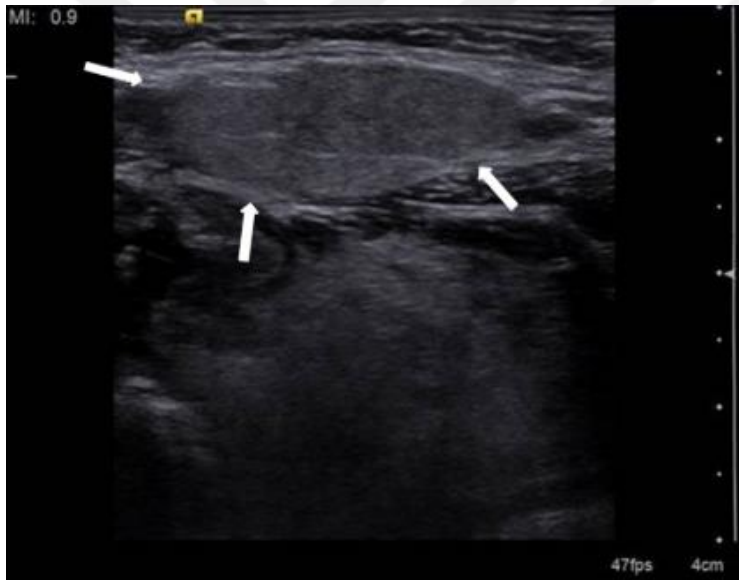
Anatomik olarak, yüzeyel lob ve derin lob fasiyal sinir düzlemi ile ayrılır ancak fasiyal sinir rutin US görüntülemeye genellikle görüntülenemediğinden anatomik loblar ayırt edilemez (97). Bu nedenle, digastrik kasın posterior karnının lateral sınırından ve retromandibular venden mandibulanın lateral kenarına çizilen bir çizgi anatomik bir marker olarak kullanılabilir. Retromandibular venin fasiyal siniri tanımlamak için kullanılması, parotis bezi lezyonlarının yerini belirlemede kabul edilen bir yöntemdir (92, 94).



Şekil 2. 3. Normal parotis bezi ultrasonografik görüntüsü (110)

Submandibular Bez Ultrasonografisi

Bazen submandibular bez ve parotis bezinin dokuları araya herhangi bir fasya girmeden birbirine bitişik olarak bulunabilir, ancak submandibular bez parotis bezinden daha hipoekoiktir. Submandibular bölgedeki diğer anatomik yapılar mandibula, mylohyoid kas, digastrik kasın anterior karnı ve fasiyal damarlar olup fasiyal arter submandibular bezin posteriorunda hatta içinde seyreder. Submandibular bezin tipik bir oblik kesitinde, palatin tonsil de submandibular beze göre kraniyoposterior pozisyonda hipoekoik alan olarak görülebilir. Normal intraglandüler kanallar nadiren görüntülenir (97, 110). Anterior fasiyal ven, bir kitlenin submandibular bezin içinde mi yoksa bitişğinde mi ortaya çıktığını belirlemeye yardımcı olan yararlı bir görüntüleme landmarkıdır. Bez içindeki bir lezyon hiçbir zaman bu ven tarafından bezden ayrılmaz (92).



Şekil 2. 4. Normal submandibular bez ultrasonografik görüntüsü (110)

Sublingual Bez Ultrasonografisi

Sublingual bezler ağız tabanında, mylohyoid kasın kranialinde, mandibulanın medialinde ve geniohyoid kasın lateralinde lokalizedir. Bazı durumlarda bez dokusu posteriorda submandibular beze kadar uzanabilir. Sublingual bezler US ile görülemeyen çok sayıda küçük boşaltım kanalına sahiptir. Bezler ağız tabanındaki hipoekoik kaslardan daha ekojenik görünür (92).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 Çalışmanın Dizaynı

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı ve Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı'nda yürütülen bu araştırmanın bilimsel etik kurallara uygunluğu, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 04.07.2023 tarihli 2023/222 sayılı (EK-1) kararıyla onaylanmıştır.

Bu retrospektif çalışmada Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı'na ait ultrasonografi ve radyografi arşivi ve hasta muayene ve anamnez kayıtları; Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı'na ait hasta verileri kullanıldı. 2021-2024 tarihleri arasında çeşitli şikayetler nedeniyle Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi kliniğine başvuran ve anamnez kayıtlarında Sjögren Sendromu tanısı olan hastalar listelendi. Bu hastalar arasından tükürük bezlerini incelemek amacıyla rutin uygulamada ultrasonografi görüntüleri alınmış, parotis ve submandibular tükürük bezi USG görüntü kayıtları olan hastalar seçildi. Seçilen hastalar arasından tanısı Tıp Fakültesi Romatoloji kliniğinde primer Sjögren sendromu olarak konmuş olan 43 adet hasta dahil edilerek hasta grubu oluşturuldu.

Tükürük bezlerini etkileyecek herhangi bir sistemik hastalığı veya ilaç kullanımı bulunmayan ve miyalji, TME şikayeti, lenfadenopati şüphesi, sialolit şüphesi, dental apse, yumuşak doku kalsifikasyonu gibi çeşitli sebeplerle Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı'na ait ultrasonografi arşivinde tükürük bezlerine ait kayıtları olan 43 adet bireyin dahil edildiği kontrol grubu oluşturuldu. Bireylerin sistemimizde kayıtlı olan radyografik verileri, hasta muayene kayıtları ve demografik bilgileri kullanıldı.

Hasta grubundaki bireylerin radyografik verileri ve teşhis kayıtları çalışma metodu dahilinde kaydedildi. Sjögren sendromu hastalarına ait anamnez ve muayene sonuçları, tükürük akış hızı miktarları Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji kliniğindeki hasta kayıtlarından temin edildi. Hastaların Romatoloji kliniğine ve kliniğimize başvurma süresi arasında geçen zaman aralığı maksimum 3 aydı.

3.2 Çalışmaya Dahil Edilme ve Dahil Edilmeme Kriterleri

Dahil etme kriterleri:

Hasta grubu

- Radyoloji kliniğinde ultrasonografi kayıtları ve hasta muayene kayıtları bulunan ve Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji kliniğinde tanısı konmuş ve takibi yapılmış hastalar
- 18 yaş üstü, Sjögren'den başka tükürük salgısına ve değerlendirilen oral bulgulara etki edecek sistemik hastalığı bulunmayan kişiler
- Ağız kuruluğu semptomlarını taklit edebilen sistemik durumların varlığının olmaması
- Tükürük bezleri ile ilgili tıbbi öyküsü (cerrahi, patoloji, kronik hastalık vb.) olmayan bireyler

Kontrol grubu

- Hasta grubu ile yaş ve cinsiyet açısından eşleşen bireyler
- Radyoloji kliniğinde panoramik radyografisi ve USG kayıtları olan bireyler
- Tükürük bezleri ile ilgili tıbbi öyküsü (cerrahi, patoloji, kronik hastalıklar vb.) olmayan bireyler çalışmaya dahil edildi.

Dışlama kriterleri:

Hasta ve kontrol grubu

- 18 yaş altı bireyler
- Tükürük miktarını azalttığı (antianksiyetik, antikolinerjikler, antikonvülsan, antidepresan, antihipertansif ilaçlar vb.) ve artırdığı (yapay tükürük ajanları vb.) bilinen ilaç ve ajanların kullanılması
- Tükürük bezleri ile ilgili tıbbi öyküsü (cerrahi, patoloji, kronik hastalıklar vb.) olan bireyler
- Tükürük bezlerini etkileyen ve ağız kuruluşuna neden olan AIDS, HBC, HIV, kistik fibrozis, sistemik lupus eritematozus, sarkoidoz, amiloidoz, IgG4 ilişkili hastalıklar, GVHD, baş ve boyun radyasyon tedavisi geçmişli olan hastalar

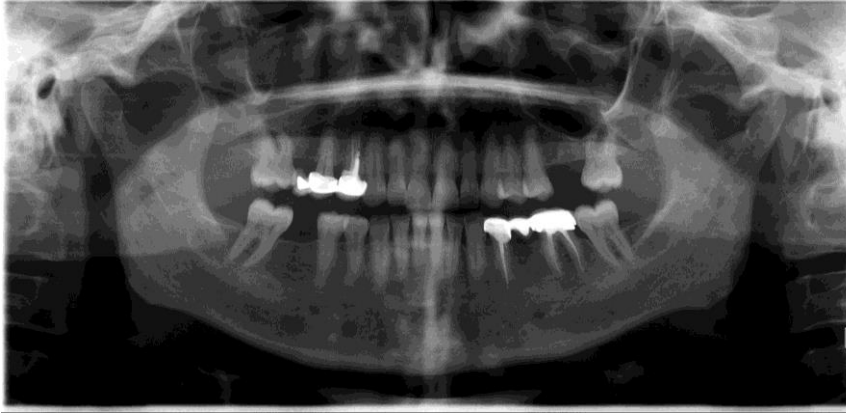
- Ultrasonografi görüntülerinde, tükürük bezleri çevre yumuşak dokusu ekojenitesinde değişikliğe sebep olacak herhangi bir patoloji mevcut olan bireyler ve sağlıklı bireyler ile arasında US incelemesinde ekojenite, homojenite ve posterior sınır netliği açısından farklılık bulunabildiğinden (127) obezite teşhisi olan bireyler .
- Ultrasonografi arşivi ve hasta kayıtlarından gerekli veri temini yapılamamış bireyler çalışma dışı tutuldu.

Hastaların demografik bilgileri, cinsiyeti, yaşı, hastalık süresi (ay olarak) kaydedildi. Hastaların bilgi sisteminde belirttiği oral bulguların varlığı (tekrarlayan oral aftlar, ağız kuruluğu, ağız yanması şikayeti, ağızda metalik tat, tat duyusu kaybı, çiğneme güçlüğü, disfaji, kandidiyazis, stomatit) kaydedildi.

Hasta bilgi sisteminden hastaların kullandığı ilaçlara ait veriler elde edildi. Hasta profili ilaç kullanmayan veya 3 aydan fazla süredir immünsüpresif ilaç kullanan hastaları içeriyordu ve buna göre hastalar istatistik analizde ilaç kullanmayan ve immünsüpresif ilaç kullananlar olmak üzere iki grupta incelendi.

DMFT İndeksi

Tüm olguların ekstraoral ve intraoral rutin klinik muayeneleri yapılmıştır. Tüm bireylerin detaylı ağız içi muayeneleri; dişler kurutularak sond ve ayna ile reflektör ışığı altında yapılmıştır. Bireylerin panoramik radyografileri, dijital bite-wing radyografları ve teşhis kayıtları kullanılarak DMFT indeksi hesaplandı. DMFT indeksi, bireylerin çürük (D), çürük nedeniyle çekilmiş (M) ve dolgulu diş sayılarının (F) toplanmasıyla elde edildi. Konjenital olarak eksik olan, sürmemiş ya da sürenümerer dişler dâhil edilmedi. Total dişsiz olan bireylerin DMFT indeksi hesaplanmadı(128). Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin bilgi sistemindeki verilerine göre, arayüz temizliği yapmaksızın günde ortalama 1 kez dişlerini fırçaladıkları öğrenildi.



Şekil 3. 1. Panoramik radyografi

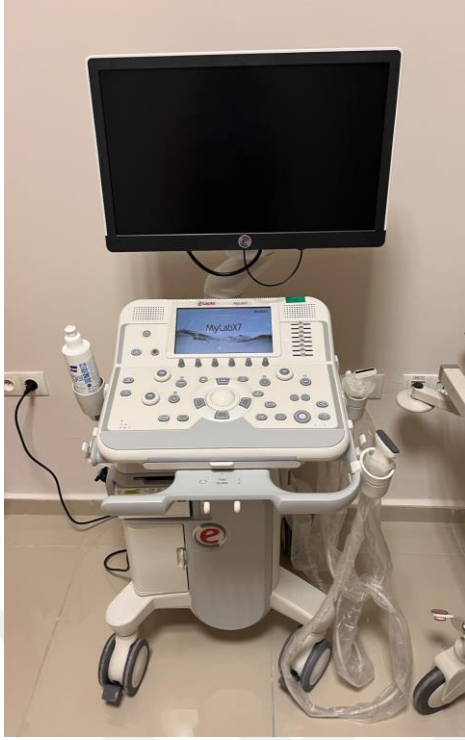
(D: 1 , M:4, F: 4 olacak şekilde DMFT indeksi 9 olarak bulundu.)

Tükürük Akış Hızının Ölçülmesi

Hastaların uyarılmamış tükürük akış hızı verileri Romatoloji kliniği kayıtlarından temin edildi. Tükürük akış hızının değerlendirilmesi dinlenme halindeki uyarılmamış tükürük miktarının ölçülmesiyle yapılmıştır. Bireylerin ölçüm yapmadan en az 1 saat önce herhangi bir şey yememeleri ve içmemelerine dikkat edilmiştir. Bu uygulamada bireylerden 10 dakika boyunca başlarını hafif öne eğerek, tükürme ve yutkunma hareketi yapmadan sadece dudaklarının önüne gelen tükürüğü bir kap içerisinde biriktirmesi istenmiştir. Elde edilen ölçüm süreye bölünerek istirahat tükürük akış hızı mililitre/dakika (ml/dk) cinsinden kaydedilmiştir (129, 130). Hasta popülasyonu tükürük akış hızı verilerine göre; ≤ 0.1 ml/dk ve > 0.1 ml/dk olacak şekilde 2 ayrı gruba ayrılarak değerlendirildi.

US Görüntüleme Prosedürleri

Çalışmaya dâhil edilen olguların tamamının bilateral submandibular ve parotis tükürük bezleri, Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı kliniğinde bulunan Esaote MyLab X7 (Esaote, Genoa, Italy) cihazı ile 4-13 mHz yüksek frekanslı lineer prob kullanılarak cihazın B- modunda incelenmiştir. Görüntüler elde edilirken standart su bazlı akustik bağlantı jeli kullanılmıştır.



Fotoğraf 3. 1. USG Cihazı



Fotoğraf 3. 2. USG probunun konumlandırılması(A: parotis bezi,B: submandibular bez)

Tükürük bezlerinin değerlendirilmesinde; USG arşivindeki bilateral majör tükürük bezlerine ait görüntü kayıtları kullanıldı. Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı kliniğine muayene amaçlı başvuran Sjögren Sendromu tanılı hastaların bilateral majör tükürük bezlerinin (submandibular, parotis) ultrasonografik incelemesi rutin olarak gerçekleştirilmektedir. Hastalar parotis ve submandibular bezlerin USG incelemesi esnasında sırt üstü yatar pozisyonda ve başı incelenen bölgenin tersi yöne bakacak şekilde konumlandırılmıştır. Submandibular bez USG incelemesi esnasında boyun hiperekstansiyondadır. USG ile inceleme, probun submandibular ve parotis bezlerinin bulunduğu bölgede ekstraoral olarak transversal düzlemde hareket ettirilmesi ile yapılmıştır (131). Ultrasonografi görüntüleri B-mod kullanılarak elde edilmiştir. Görüntüleme alanı, submandibular bezin tamamını veya tama yakın kısmını, parotis bezinin ise mümkün olan en geniş parankim alanını; çevre kas ve yumuşak dokuları (parotis komşuluğunda masseter kası, submandibular bez komşuluğunda myolohyoid ve diğer komşu kasları) içine alacak şekilde ayarlanmıştır.

Ultrasonografik Görüntülerin Değerlendirilmesi

Toplam 86 olguya (43 hasta grubu, 43 kontrol grubu) ait ultrasonografik görüntülerin incelenmesi sırasında bezlerin ekojeniteleri, parankimal homojeniteleri, kenar ve sınır özellikleri, iç yapısı değerlendirilmiş olup bezlerin gri skala parankim özellikleri tükürük bezi ultrasonografi verilerinin standart değerlendirilmesini sağlamak için geliştirilen yarı niceliksel ve kapsayıcı bir skorlama sistemi olan Hocevar skorlama sistemine göre incelendi (132) .

Parankimal ekojenite, homojenite, hipoekoik alan varlığı, hiperekojen yansıma varlığı ve glandüler sınır özelliklerine ait skorlamalar Tablo 3.1’de belirtilmiştir.

Parankimal ekojenite görüntü alanına dahil olan çevre yumuşak doku planları (kas ve subkutan yağ dokusu) ile bezin ekojenitesi karşılaştırılarak değerlendirildi. Skorlamalar sağ ve sol parotis ve submandibular bezler için ayrı gruplar halinde değerlendirildi. Parotis ve submandibular bezler için sağ ve sol taraftan elde edilen skarlardan daha yüksek olan skor kabul edilerek total bez skoru elde edildi. İncelenen USG görüntüleri aynı gözlemci tarafından bir süre sonra tekrar değerlendirildi. 1. ve 2. değerlendirmede USG skorlarında farklılık olduğu durumlarda istatistik analizde 2. değerlendirme sonrası belirlenen skorlar kullanıldı.

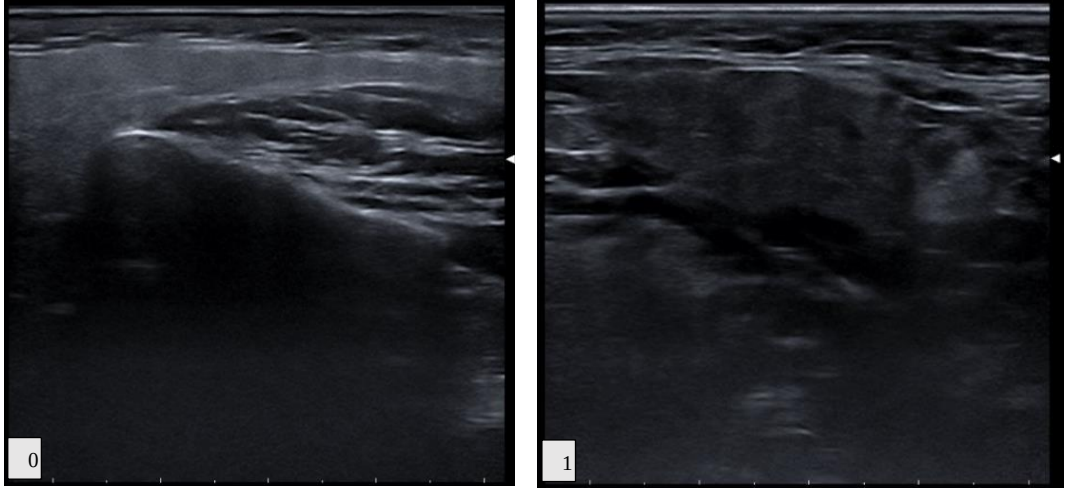
Tablo 3. 1: Tükürük bezi US görüntülerinin skorlanması/derecelendirilmesi
(132-134)

1. Tükürük bezinin parankim ekojenitesinin değerlendirilmesi:	0: ekojenite kas ile benzer (izoekoik) 1: azalmış ekojenite (hipoekoik)
2. Tükürük bezinin parankim homojenitesinin değerlendirilmesi:	0: homojen 1: minimum heterojen 2: belirgin heterojen 3: büyük ölçüde heterojen bez
3. Tükürük bezlerinde hipoekoik alanların varlığı:	0: yok 1: dağınık seyrek 2: bir miktar, çeşitli 3: çok sayıda hipoekoik alan varlığı
4. Tükürük bezlerinde hiperekojen yansımaların varlığı:	0: yok 1: dağınık seyrek 2: bir miktar, çeşitli 3: çok sayıda hiperekojen yansıma varlığı
5. Tükürük bezlerinin sınırlarının netliği:	0: net, belirgin sınırlar 1: kısmen belirli, fokal düzensiz sınırlar 2: iyi tanımlanmış belirsiz sınırlar 3: tanımlanamayan, çevre parankimden ayırt edilemeyen sınırlar olarak derecelendirildi.

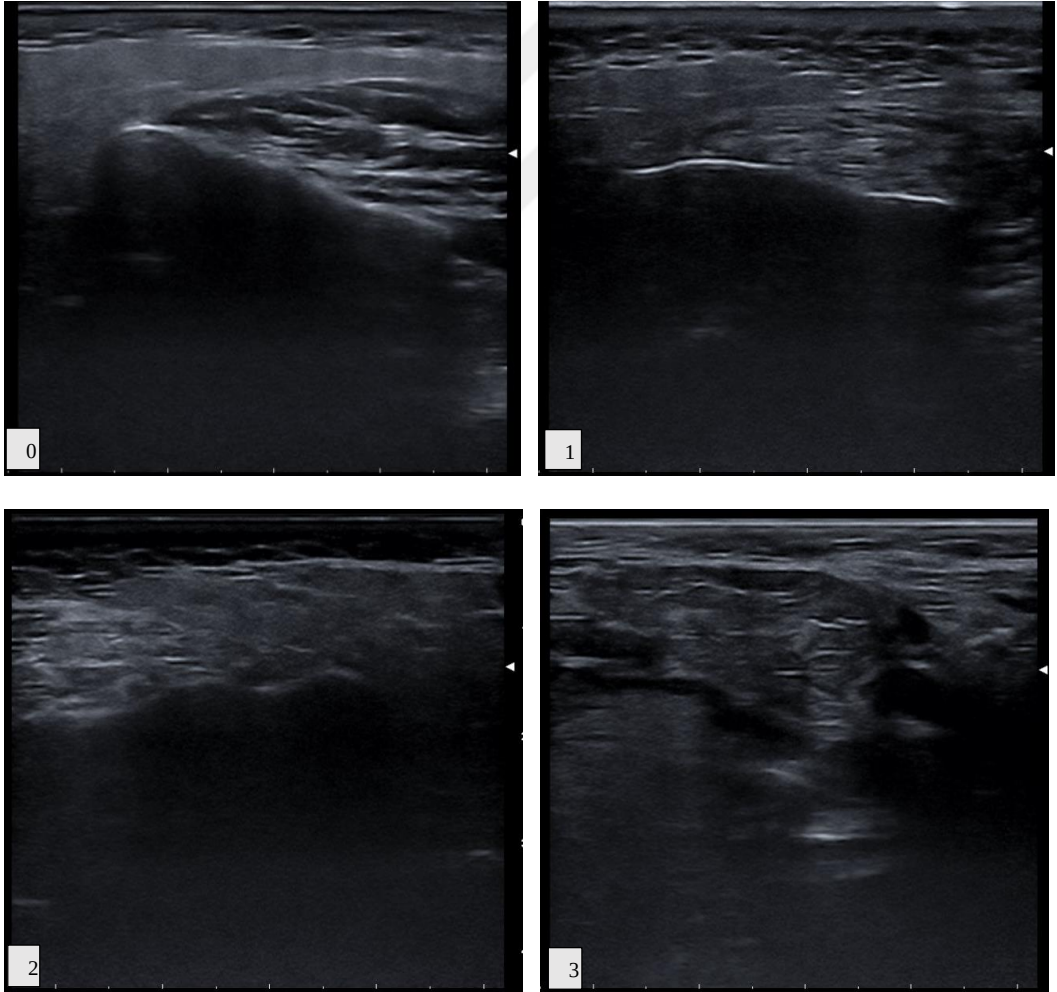
Son olarak, US skoru , dört bezin tümü için yukarıda açıklanan beş parametrenin derecelerinin toplanmasıyla hesaplandı.

Tükürük bezi parankim homojenitesini diğer verilerle karşılaştırmak amacıyla her hasta için parotis ve submandibular bezlere ait parankim homojenitesi skorları (Tablo 3.1 'de 2. parametre) toplandı ve Milic Skorlaması (135) 'na benzer şekilde 0-12 arasında bir skor elde edildi.

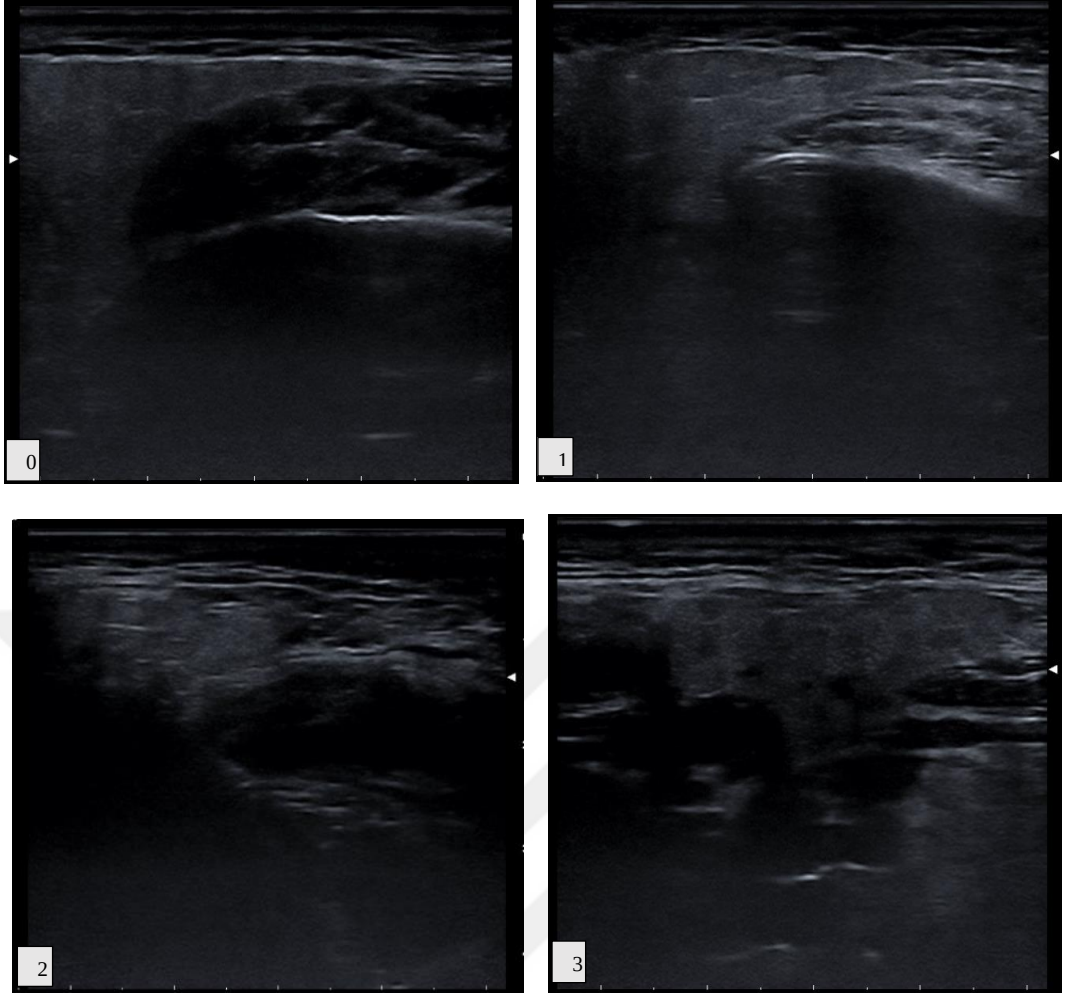
Tükürük Bezi US Görüntülerinin Skorlanması/Derecelendirilmesi



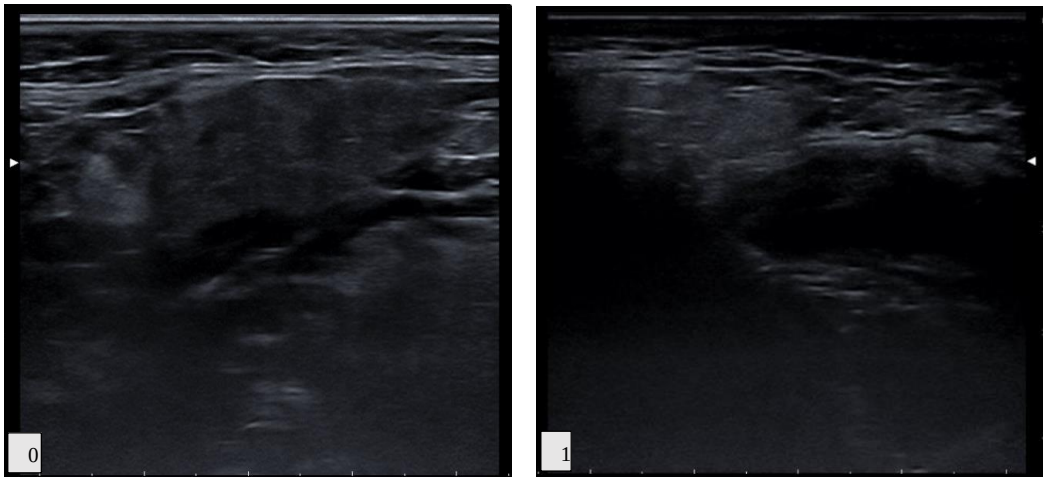
Şekil 3 .2. Tükürük bezinin parankim ekojenitesinin değerlendirilmesi (0: kas ile benzer ekojenite, 1: azalmış ekojenite)

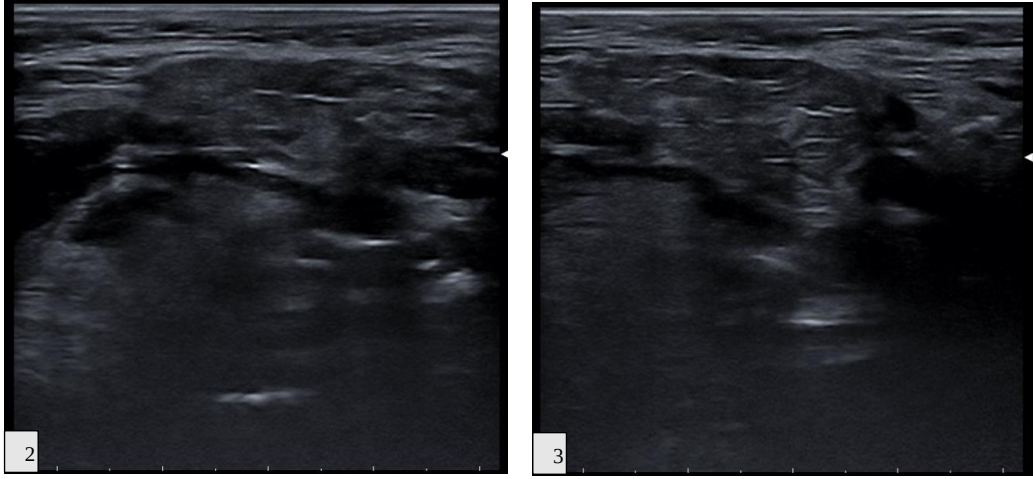


Şekil 3. 3. Tükürük bezinin parankim homojenitesinin değerlendirilmesi(0: homojen, 1: minimum heterojen, 2: belirgin heterojen, 3: büyük ölçüde heterojen)

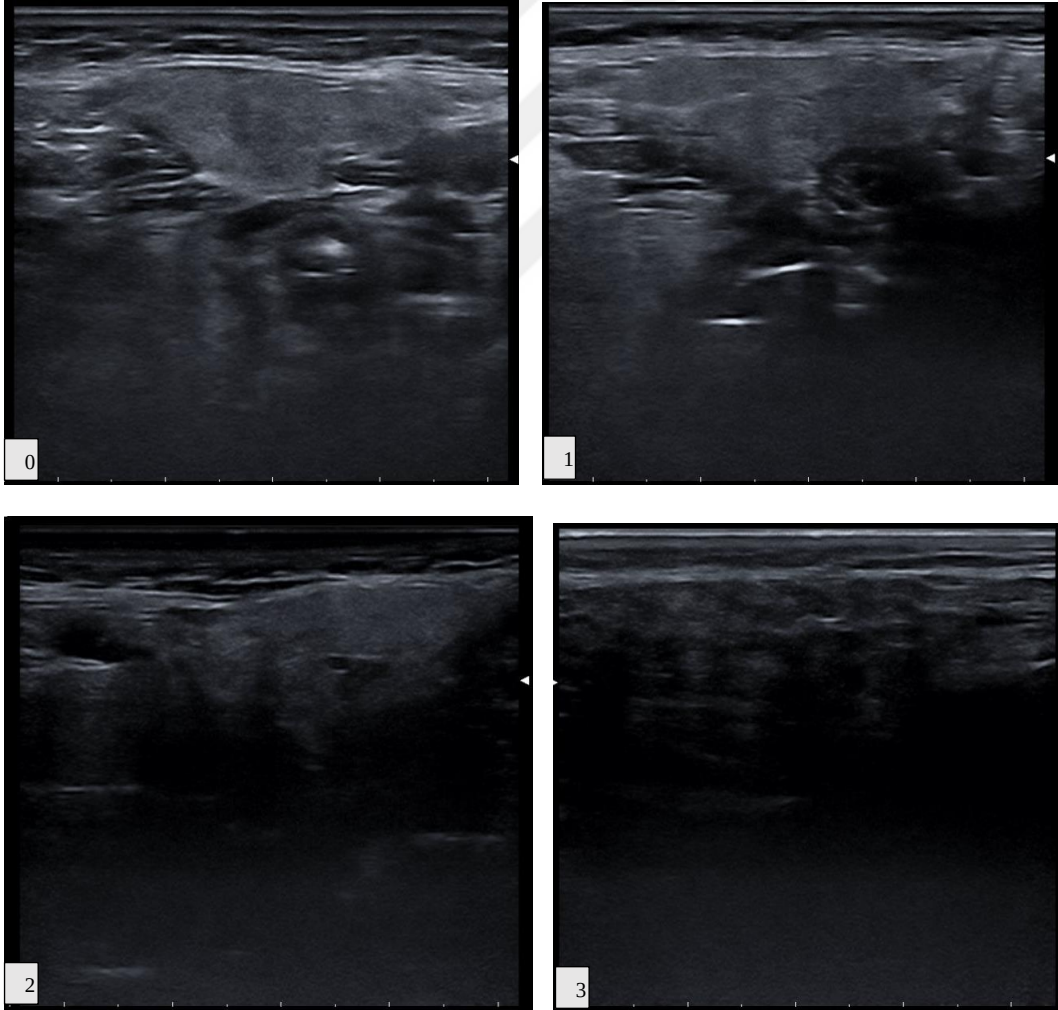


Şekil 3 .4. Tükürük bezlerinde hipoekoik alanların varlığının değerlendirilmesi (0:yok, 1: dağınık, seyrek, 2: bir miktar, çeşitli, 3: çok sayıda)





Şekil 3.5. Tükürük bezlerinde hiperekojen yansıma varlığının değerlendirilmesi (0:yok, 1: dağınık, seyrek, 2: bir miktar, çeşitli, 3: çok sayıda)



Şekil 3. 6. Tükürük bezlerinin sınır netliğinin değerlendirilmesi (0: net, belirgin sınırlar, 1: kısmen belirli, fokal düzensiz sınırlar, 2: iyi tanımlanmış belirsiz sınırlar, 3: tanımlanamayan sınırlar)

Örneklem büyüklüğünün yeterliliği için posterior power analizi

Yapılan değerlendirmelerde hasta ve kontrol grubu arasında sadece Hocevar toplam skor ve Milic toplam skor açısından anlamlı farka rastlandı. Bu nedenle posterior power hesabı bu ölçümler için yapıldı ve testin gücü en düşük %100 bulundu. Ayrıca ultrasonografik görüntü sonuçları açısından da anlamlı hasta ve kontrol arasında anlamlı farklılıklar bulundu. Bu sonuçlara göre de testin gücü en düşük %80 bulunmuştur. Bu sonuçlar örneklem büyüklüğünün gruplar arası farkı anlamlı bulmak için yüksek güce sahip olduğunu ve yeterli büyüklükte olduğunu göstermektedir.

İstatistiksel Analiz

Yapılan ölçümlere ait tanımlayıcı istatistikler, ortalama, standart sapma (SS), minimum ve maksimum, sayı ve % frekanslar olarak hesaplandı. Ölçümle elde edilen verilerin normal dağılıma uyumu Shapiro-Wilks testi ile incelendi ve yaş, DMFT, parotis Hocevar ve submandibular Hocevar ölçülerinin normal dağılıma uyduğu, diğer ölçüme dayalı özelliklerin (hastalık süresi, Hocevar toplam skor ve Milic toplam skor) ise normal dağılım göstermediği belirlendi. Normal dağılım gösteren sayısal özellikler açısından çeşitli alt grupların karşılaştırılmasında independent samples t-test, normal dağılım göstermeyenler için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Ayrıca sayısal özellikler arası korelasyonlar Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. Kategorik yapıdaki özellikler arası ilişkiler Pearson ki-kare testi ile incelendi. İstatistik anlamlılık düzeyi $P \leq 0,05$ kabul edildi. Hesaplamalarda SPSS (ver. 23) programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 43 Sjögren Sendromu hastası ve 43 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 86 kişi dahil edildi. Çalışma popülasyonunda hasta grubunda 2 (%4.7) ve kontrol grubunda 2 (%4.7) erkek olmak üzere toplam 4 erkek hasta mevcuttu. Hasta grubunun yaş ortalaması 50,09±11,235 ve kontrol grubunun yaş ortalaması 46,3±9,033 olup gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,088). Hasta grubuna ait Romatoloji kliniği kayıtlarından elde edilen tanı kriterlerinin tanımlayıcı verileri Tablo 4.1. de sunulmuştur. Hastaların çoğunluğunda SS-A (%74,42) ve ANA (%86,05) pozitif. Hastalarda tükürük akış hızı ≤ 0.1 ml/dk olanların oranı %55,8 olarak bulundu. Minör tükürük bezi biyopsi sonuçları Chisholm-Mason (136) tarafından bildirilen skorlamaya göre evre 0 olan 17 hasta (39,54) , evre 1 olan 10 (%23,25) hasta, evre 2 olan 9 (% 20,93) hasta, evre 3 olan 3 (% 6,98) hasta ve evre 4 olan 4 (% 9,30) hasta bulundu. Schirmer testi sonuçları pozitif olan hasta sayısı 22 (%51,16) idi.

Tablo 4. 1. SS hastalarının tanı kriterlerine ait tanımlayıcı veriler

Tanı kriterleri		N	%
SS-A	Negatif	11	25,58
	Pozitif	32	74,42
SS-B	Negatif	26	60,46
	Pozitif	17	39,54
ANA	Negatif	6	13,95
	Pozitif	37	86,05
Tükürük Akış Hızı	≤ 0.1 ml/dk	24	55,8
	> 0.1 ml/dk	19	44,20
Biyopsi Fokus Skoru	≥ 1	26	60,46
	< 1	17	39,54
Schirmer Testi	< 5 mm/5 dk	22	51,16
	5-15 mm/5 dk	17	39,54
	> 15 mm/5 dk	4	9,30

Tablo 4.2’ de hasta ve kontrol grubundaki bireylere ait yaş ve DMFT skorlarına ait ve hasta grubundaki bireylerin hastalık süresine ait tanımlayıcı değerler ve grup karşılaştırma sonuçları yer almaktadır. Tabloda, yaş ve DMFT açısından iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ($p= 0,088$ ve $p=0,264$; sırasıyla). Hastalık süresi ortalama $37,14 \pm 51,805$ aydı.

Tablo 4. 2. Yaş, DMFT skorları ve hastalık süresi verilerine ait tanımlayıcı değerler

	Grup	N	Ort.	SS	En Az	En Çok	Yüzdelikler			P
							Birinci Çeyrek	Medyan	Üçüncü Çeyrek	
Yaş	Kontrol	43	46,30	9,033	25	64	39,00	45,00	53,00	0,088
	Hasta	43	50,09	11,235	25	75	42,00	53,00	58,00	
DMFT	Kontrol	40	14,98	6,952	2	28	8,50	14,50	20,75	0,264
	Hasta	39	16,62	5,941	4	27	12,00	17,00	22,00	
Hastalık Süresi (Ay)	Hasta	43	37,14	51,805	2	216	4,00	12,00	60,00	-

Tablo 4.3’te kontrol grubunda yaş ile DMFT arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu ($p<0,05$). Hastalarda yaş ve hastalık süresi ile DMFT arasındaki ilişki anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 4. 3. Hasta ve kontrol gruplarında DMFT ile yaş ve hastalık süresi arası ilişkiler

Grup		DMFT		
		R	P	N
Kontrol	Yaş	0,407	0,009	40
	Hastalık Süresi (Ay)	0,286	0,077	39
Hasta	Yaş	0,278	0,086	39

Tablo 4.4'te hasta grubundaki bireylerin anamnez kayıtlarından elde edilen kategorik yapıdaki sorulara verdikleri cevapların dağılımı yer almaktadır. Hastalardaki immünsüpresif ilaç kullanım sıklığı %32,6 , ağız kuruluğu %79,1 , ağız yanması %25,6 , oral aft sıklığı %27,9 , kandida sıklığı %9,3 , stomatit sıklığı %9,3 , tat duyusu kaybı %16,3 , metalik tat sıklığı %16,3 , çiğneme güçlüğü sıklığı %18,6 ve disfaji sıklığı %23,3 olarak bulundu.

Tablo 4. 4. Hasta grubunda ilaç kullanımı ve oral bulguların sıklığına ait veriler

Parametreler		Hasta Grubu	
		N	%
İmmünsüpresif İlaç Kullanımı	Hayır	29	67,4
	Evet	14	32,6
Ağız Kuruluğu	Yok	9	20,9
	Var	34	79,1
Ağız Yanması	Yok	32	74,4
	Var	11	25,6
Oral Aft	Yok	31	72,1
	Var	12	27,9
Kandida	Yok	39	90,7
	Var	4	9,3
Stomatit	Yok	39	90,7
	Var	4	9,3
Tat Duyusu Kaybı	Yok	36	83,7
	Var	7	16,3
Metalik Tat	Yok	36	83,7
	Var	7	16,3
Çiğneme Güçlüğü	Yok	35	81,4
	Var	8	18,6
Disfaji	Yok	33	76,7
	Var	10	23,3

Tablo 4.5'te verilen tablo incelendiğinde stomatit, tat duyusu kaybı ve çiğneme güçlüğü olanlarda hastalık süresi ortalaması anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p=0,039, p=0,022 ve p=0,005; sırasıyla). Ayrıca tükürük akış hızı ≤ 0.1 ml/dk olanlarda DMFT ortalaması anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p=0,001). Bu sonuçların dışında oral semptomlar ve ilaç kullanımı ile DMFT arasında ve ilaç kullanımı ile hastalık süresi arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

Tablo 4. 5. Hastalarda DMFT ve hastalık süresi ile ilaç kullanım durumu, tükürük akış hızı ve oral semptomlar arası ilişkiler

		DMFT				Hastalık Süresi			
		N	Ort.	SS	P	N	Ort.	SS	P
Tükürük Akış Hızı	≤ 0.1	20	19,50	5,155	0,001	24	45,33	60,762	0,223
	> 0.1	19	13,58	5,242		19	26,79	36,633	
Ağız Kuruluğu	Yok	7	15,86	5,273	0,715	9	35,33	33,223	0,908
	Var	32	16,78	6,142		34	37,62	56,098	
Ağız Yanması	Yok	30	15,97	5,696	0,218	32	31,25	44,585	0,207
	Var	9	18,78	6,572		11	54,27	68,378	
Oral Aft	Yok	28	17,11	6,244	0,417	31	36,52	51,154	0,901
	Var	11	15,36	5,143		12	38,75	55,737	
Kandida	Yok	35	16,54	5,997	0,825	39	35,72	52,293	0,580
	Var	4	17,25	6,238		4	51,00	51,498	
Stomatit	Yok	35	16,17	5,803	0,171	39	26,18	35,631	0,039
	Var	4	20,50	6,557		4	144,00	68,586	
Tat Duyusu Kaybı	Yok	33	16,12	5,957	0,228	36	29,25	42,819	0,022
	Var	6	19,33	5,538		7	77,71	76,135	
Metalik Tat	Yok	33	16,67	6,213	0,901	36	35,03	52,749	0,551
	Var	6	16,33	4,590		7	48,00	48,898	
Çiğneme Güçlüğü	Yok	32	16,53	5,483	0,853	35	26,77	36,791	0,005
	Var	7	17,00	8,246		8	82,50	81,479	
Disfaji	Yok	31	16,61	5,766	0,996	33	34,39	49,549	0,534
	Var	8	16,63	7,009		10	46,20	60,630	
İmmünsüpresif İlaç Kullanımı	Yok	26	16,35	6,203	0,695	29	37,07	57,126	0,990
	Var	13	17,15	5,580		14	37,29	40,519	

Hastalarda, tükürük akış hızı ile oral semptomlar arasındaki ilişkiler Tablo 4.6.'da verildi. Tükürük akış hızı ≤ 0.1 ml/dk olanlarda ağız yanması sıklığı ve stomatit sıklığı anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p=0,044$ ve $p=0,026$; sırasıyla). Bunun dışındaki oral semptomlar ile tükürük akış hızı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 4. 6. Hastalarda, tükürük akış hızı ile oral semptomlar arasındaki ilişkiler

		Tükürük Akış Hızı					
		≤ 0.1		>0.1		Total	P
		N	%	N	%	N	
Ağız Kuruluğu	Yok	3	12,5	6	31,6	9	0,127
	Var	21	87,5	13	68,4	34	
Ağız Yanması	Yok	15	62,5	17	89,5	32	0,044
	Var	9	37,5	2	10,5	11	
Oral Aft	Yok	16	66,7	15	78,9	31	0,373
	Var	8	33,3	4	21,1	12	
Kandida	Yok	21	87,5	18	94,7	39	0,417
	Var	3	12,5	1	5,3	4	
Stomatit	Yok	20	83,3	19	100,0	39	0,026
	Var	4	16,7	0	0,0	4	
Tat Duyusu Kaybı	Yok	18	75,0	18	94,7	36	0,082
	Var	6	25,0	1	5,3	7	
Metalik Tat	Yok	19	79,2	17	89,5	36	0,363
	Var	5	20,8	2	10,5	7	
Çiğneme Güçlüğü	Yok	19	79,2	16	84,2	35	0,673
	Var	5	20,8	3	15,8	8	
Disfaji	Yok	17	70,8	16	84,2	33	0,302
	Var	7	29,2	3	15,8	10	

Tablo 4.7’ de hasta grubunun parotis ve submandibular bez Hocevar skorları ile hasta ve kontrol grubundaki bireylere ait Hocevar toplam skor ve Milic toplam skoru tanımlayıcı değerleri ve grup karşılaştırma sonuçları yer almaktadır. Parotis bezi Hocevar skoru ortalaması $9.81 \pm 3,088$ ve submandibular bez Hocevar skoru ortalaması ise $11.51 \pm 3,089$ idi. Hocevar toplam skor ve Milic toplam skor ortalamasının hastalarda anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,001$).

Tablo 4. 7. Çalışma grubunun sayısal ölçümlerine ait tanımlayıcı veriler

	Grup	N	Ort.	SS	En Az	En Çok	Yüzdelikler			P
							Birinci Çeyrek	Medyan	Üçüncü Çeyrek	
Hocevar Skoru (Parotis Bezi)	Hasta	43	9,81	3,088	3	20	8,00	10,00	11,00	-
Hocevar Skoru (Submandibular Bez)	Hasta	43	11,51	3,089	5	20	9,00	12,00	13,00	-
Hocevar Skoru (Total)	Kontrol	43	4,42	2,566	0	10	3,00	4,00	6,00	0,001
	Hasta	43	21,35	4,990	10	40	19,00	22,00	24,00	
Milic Skoru (Total)	Kontrol	43	1,72	1,161	0	4	1,00	2,00	3,00	0,001
	Hasta	43	6,16	1,772	3	12	6,00	6,00	7,00	

Tablo 4.8’de sağ parotis bezi USG değerlendirmesi ile elde edilen Hocevar skorlarına ait veriler yer almaktadır. Sağ parotis bezi USG görüntüleri incelendiğinde, ekojenitesi azalmış olan bireylerin oranı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p=0,008$). Sağ parotis bezi homojenite skorlarında ; “belirgin heterojenite” olanların oranı hasta grubunda, “homojen” olanların oranı ise kontrol grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p=0,001$). Sağ parotis bezi hipoekojen alan skorlarında; “dağınık seyrek” olanlar ve “bir miktar çeşitli” olanlar hasta grubunda, “yok” olanlar kontrol grubunda daha fazla bulundu. Sağ parotis bezi hiperekojen yansıma skorlarında, “dağınık seyrek” olanlar ve “bir miktar çeşitli” olanlar hasta grubunda, “yok” olanlar kontrol grubunda daha fazla bulundu ($p=0,001$). Sağ parotis bezi sınır netliği skorlarında, “kısmen belirli” olanlar ve “iyi tanımlanmamış” olanlar hasta grubunda, “net görünen sınır” olanlar ise kontrol grubunda daha fazla bulundu ($p=0,001$).

Tablo 4. 8. Sağ parotis bezinde Hocevar skorlarına ait veriler

		Gruplar				P*
		Kontrol		Hasta		
		N	%	N	%	
Ekojenite (Sağ Parotis Bezi)	Normal	39	90,7 ^a	29	67,4 ^b	0,008
	Azalmış	4	9,3 ^a	14	32 ^b ,6	
Homojenite (Sağ Parotis Bezi)	Homojen	26	60,5 ^a	0	0,0 ^b	0,001
	Minimum Heterojen	17	39,5 ^a	21	48,8 ^a	
	Belirgin Heterojen	0	0,0 ^a	20	46,5 ^b	
	Büyük Ölçüde Heterojen	0	0,0 ^a	2	4,7 ^a	
Hipoekojen Alan (Sağ Parotis Bezi)	Yok	41	95,3 ^a	7	16,3 ^b	0,001
	Dağınık Seyrek	2	4,7 ^a	27	62,8 ^b	
	Bir Miktar Çeşitli	0	0,0 ^a	7	16,3 ^b	
	Çok Sayıda	0	0,0 ^a	2	4,7 ^a	
Hiperekojen Yansıma (Sağ Parotis Bezi)	Yok	33	76,7 ^a	1	2,3 ^b	0,001
	Dağınık Seyrek	10	23,3 ^a	28	65,1 ^b	
	Bir Miktar Çeşitli	0	0,0 ^a	14	32,6 ^b	
Sınır Netliği (Sağ Parotis Bezi)	Net Görülen Sınır	35	81,4 ^a	12	27,9 ^b	0,001
	Kısmen Belirli	8	18,6 ^a	22	51,2 ^b	
	İyi Tanımlanmamış	0	0,0 ^a	9	20,9 ^b	

* Üst simge harfler hasta ve kontrol grubu arasındaki farkın anlamlılığını göstermektedir.
Pearson ki-kare testi

Tablo 4.9’da sol parotis bezinde Hocevar skorlarına ait veriler yer almaktadır. Sol parotis bezinde ekojenitesi azalanların oranı hastalarda anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p=0,001$). Sol parotis homojenite için “minimum heterojenite” ve “belirgin heterojenite” olanların oranı hastalarda, “homojen” olanlar ise kontrol grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu($p=0,001$). Sol parotis hipoekojen alan , “dağınık seyrek” olanlar ve “bir miktar çeşitli” olanlar hastalarda, “yok” olanlar kontrol grubunda daha fazla bulundu($p=0,001$). Sol parotis hiperekojen yansıma “dağınık seyrek” olanlar ve “bir miktar çeşitli” olanlar hastalarda, “yok” olanlar kontrol grubunda daha fazla bulundu($p=0,001$). Sol parotis sınır netliği “kısmen belirli” ve “iyi tanımlanmamış” olanlar hastalarda, “net görünen sınır” olanlar kontrol grubunda daha fazla bulundu($p=0,001$).

Tablo 4. 9. Sol parotis bezinde Hocevar skorlarına ait veriler

		Grup				P*
		Kontrol		Hasta		
		N	%	N	%	
Ekojenite (Sol Parotis Bezi)	Normal	42	97,7 ^a	27	62,8 ^b	0,001
	Azalmış	1	2,3 ^a	16	37,2 ^b	
Homojenite (Sol Parotis Bezi)	Homojen	36	83,7 ^a	3	7,0 ^b	0,001
	Minimum Heterojen	7	16,3 ^a	23	53,5 ^b	
	Belirgin Heterojen	0	0,0 ^a	15	34,9 ^b	
	Büyük Ölçüde Heterojen	0	0,0 ^a	2	4,7 ^a	
Hipoekojen Alan (Sol Parotis Bezi)	Yok	40	93,0 ^a	6	14,0 ^b	0,001
	Dağınık Seyrek	3	7,0 ^a	30	69,8 ^b	
	Bir Miktar Çeşitli	0	0,0 ^a	6	14,0 ^b	
	Çok Sayıda	0	0,0 ^a	1	2,3 ^a	
Hiperekojen Yansıma (Sol Parotis Bezi)	Yok	38	88,4 ^a	10	23,3 ^b	0,001
	Dağınık Seyrek	5	11,6 ^a	30	69,8 ^b	
	Bir Miktar Çeşitli	0	0,0 ^a	3	7,0 ^a	
Sınır Netliği (Sol Parotis Bezi)	Net Görülen Sınır	37	86,0 ^a	7	16,3 ^b	0,001
	Kısmen Belirli	6	14,0 ^a	31	72,1 ^b	
	İyi Tanımlanmamış	0	0,0 ^a	4	9,3 ^b	
	Tanımlanamayan,Görünür Değil	0	0,0 ^a	1	2,3 ^a	

* Üst simge harfler hasta ve kontrol arasındaki farkın anlamlılığını göstermektedir. Pearson ki-kare testi

Sağ submandibular bez Hocevar skorlarına ait veriler tablo 4.10.'da yer almaktadır. Sağ submandibular bez ekojenitesi azalanların oranı hastalarda anlamlı düzeyde daha yüksekti (p=0,043). Sağ submandibular bez homojenitesi için “belirgin heterojenite” oranı hastalarda “homojen” olanlar ise kontrol grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu(p=0,001). Sağ submandibular hipoekojen alan “dağınık seyrek” ve “bir miktar çeşitli” olanlar hastalarda, “yok” olanlar kontrolde daha fazla bulundu (p=0,001). Sağ submandibular hiperekojen yansıma “dağınık

seyrek” ve “bir miktar çeşitli” olanlar hastalarda, “yok” olanlar kontrolde daha fazla bulundu($p=0,001$). Sağ submandibular sınır netliği “kısmen belirli” ve “iyi tanımlanmamış” olanlar hastalarda, “net görünen sınır” olanlar kontrolde daha fazla bulundu ($p=0,001$).

Tablo 4. 10. Sağ submandibular bez Hocevar skorlarına ait veriler

		Grup				P*
		Kontrol		Hasta		
		N	%	N	%	
Ekojenite (Sağ Submandibular Bez)	Normal	32	74,4 ^a	23	53,5 ^b	0,043
	Azalmış	11	25,6 ^a	20	46,5 ^b	
Homojenite (Sağ Submandibular Bez)	Homojen	22	51,2 ^a	2	4,7 ^b	0,001
	Minimum Heterojen	18	41,9 ^a	10	23,3 ^a	
	Belirgin Heterojen	3	7,0 ^a	28	65,1 ^b	
	Büyük Ölçüde Heterojen	0	0,0 ^a	3	7,0 ^a	
Hipoekojen Alan (Sağ Submandibular Bez)	Yok	31	72,1 ^a	3	7,0 ^b	0,001
	Dağınık Seyrek	12	27,9 ^a	23	53,5 ^b	
	Bir Miktar Çeşitli	0	0,0 ^a	15	34,9 ^b	
	Çok Sayıda	0	0,0 ^a	2	4,7 ^a	
Hiperekojen Yansıma (Sağ Submandibular Bez)	Yok	37	86,0 ^a	8	18,6 ^b	0,001
	Dağınık Seyrek	6	14,0 ^a	26	60,5 ^b	
	Bir Miktar Çeşitli	0	0,0 ^a	8	18,6 ^b	
	Çok Sayıda	0	0,0 ^a	1	2,3 ^a	
Sınır Netliği (Sağ Submandibular Bez)	Net Görülen Sınır	36	83,7 ^a	3	7,0 ^b	0,001
	Kısmen Belirli	7	16,3 ^a	15	34,9 ^b	
	İyi Tanımlanmamış	0	0,0 ^a	25	58,1 ^b	

* Üst simge harfler hasta ve kontrol arasındaki farkın anlamlılığını göstermektedir. Pearson ki-kare testi

Sol submandibular bezde ekojenite açısından iki grup arasında anlamlı farka rastlanmadı. Sol submandibular bez homojenitesi için “belirgin heterojenite” hastalarda, “homojen” olanlar ise kontrol grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p=0,001$). Sol submandibular hipoekojen alan “dağınık seyrek” ve “bir miktar çeşitli” olanlar hastalarda, “yok” olanlar kontrolde daha fazla bulundu ($p=0,001$). Sol submandibular hiperekojen yansıma “dağınık seyrek” olanlar hastalarda, “yok” olanlar kontrolde daha fazla bulundu ($p=0,001$). Sol submandibular sınır netliği “kısmen belirli” ve “iyi tanımlanmamış” olanlar hastalarda, “net görünen sınır” olanlar kontrolde daha fazla bulundu ($p=0,001$).

Tablo 4. 11. Sol submandibular bez Hocevar skorlarına ait veriler

		Grup				P*
		Kontrol		Hasta		
		N	%	N	%	
Ekojenite (Sol Submandibular Bez)	Normal	28	65,1	28	65,1	1,000
	Azalmış	15	34,9	15	34,9	
Homojenite (Sol Submandibular Bez)	Homojen	17	39,5 ^a	1	2,3 ^b	0,001
	Minimum Heterojen	26	60,5 ^a	21	48,8 ^a	
	Belirgin Heterojen	0	0,0 ^a	19	44,2 ^b	
	Büyük Ölçüde Heterojen	0	0,0 ^a	2	4,7 ^a	
Hipoekojen Alan (Sol Submandibular Bez)	Yok	32	74,4 ^a	2	4,7 ^b	0,001
	Dağınık Seyrek	11	25,6 ^a	24	55,8 ^b	
	Bir Miktar Çeşitli	0	0,0 ^a	16	37,2 ^b	
	Çok Sayıda	0	0,0 ^a	1	2,3 ^a	
Hiperekojen Yansıma (Sol Submandibular Bez)	Yok	34	79,1 ^a	6	14,0 ^b	0,001
	Dağınık Seyrek	9	20,9 ^a	34	79,1 ^b	
	Bir Miktar Çeşitli	0	0,0 ^a	3	7,0 ^a	
Sınır Netliği (Sol Submandibular Bez)	Net Görülen Sınır	34	79,1 ^a	4	9,3 ^b	0,001
	Kısmen Belirli	9	20,9 ^a	23	53,5 ^b	
	İyi Tanımlanmamış	0	0,0 ^a	16	37,2 ^b	

* Üst simge harfler hasta ve kontrol arasındaki farkın anlamlılığını göstermektedir. Pearson ki-kare testi

Total parotis bezi skorlarında ekojenitesi azalanların oranı hastalarda anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p=0,001$). Homojenite için ise “belirgin heterojenite” hastalarda , “homojen” olanlar ise kontrol grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu($p=0,001$). Hipoekojen alan miktarı “dağınık seyrek” ve “bir miktar çeşitli” olanlar hastalarda, “yok” olanlar kontrolde daha fazla bulundu($p=0,001$). Hiperekojen yansıma miktarı “dağınık seyrek” ve “bir miktar çeşitli” olanlar hastalarda, “yok” olanlar kontrolde daha fazla bulundu ($p=0,001$). Sınır netliği “kısmen belirli” ve “iyi tanımlanmamış” olanlar hastalarda, “net görünen sınır” olanlar kontrolde daha fazla bulundu ($p=0,001$).

Tablo 4. 12. Total parotis bezi Hocevar skorlarına ait veriler

		Grup				
		Kontrol		Hasta		P*
		N	%	N	%	
Ekojenite (Parotis Bezi Total)	Normal	38	88,4 ^a	16	37,2 ^b	0,001
	Azalmış	5	11,6 ^a	27	62,8 ^b	
Homojenite (Parotis Bezi Total)	Homojen	26	60,5 ^a	0	0,0 ^b	0,001
	Minimum Heterojen	17	39,5 ^a	18	41,9 ^a	
	Belirgin Heterojen	0	0,0 ^a	22	51,2 ^b	
	Büyük Ölçüde Heterojen	0	0,0 ^a	3	7,0 ^a	
Hipoekojen Alan (Parotis Bezi Total)	Yok	38	88,4 ^a	4	9,3 ^b	0,001
	Dağınık Seyrek	5	11,6 ^a	26	60,5 ^b	
	Bir Miktar Çeşitli	0	0,0 ^a	11	25,6 ^b	
	Çok Sayıda	0	0,0 ^a	2	4,7 ^a	
Hiperekojen Yansıma (Parotis Bezi Total)	Yok	30	69,8 ^a	1	2,3 ^b	0,001
	Dağınık Seyrek	13	30,2 ^a	24	55,8 ^b	
	Bir Miktar Çeşitli	0	0,0 ^a	18	41,9 ^b	
Sınır Netliği (Parotis Bezi Total)	Net Görülen Sınır	31	72,1 ^a	2	4,7 ^b	0,001
	Kısmen Belirli	12	27,9 ^a	31	72,1 ^b	
	İyi Tanımlanmamış	0	0,0 ^a	9	20,9 ^b	
	Tanımlanamayan,Görünür Değil	0	0,0 ^a	1	2,3 ^a	

Total submandibular bez skorlarında azalmış ekojenite oranı hastalarda ekojenitesi normal olanlar ise kontrol grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p=0,018$). Homojenite için “minimum heterojenite”, “belirgin heterojenite” ve “büyük ölçüde heterojenite” oranı hastalarda, “homojen” olanlar ise kontrol grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p=0,001$). Hipoekojen alan “bir miktar çeşitli” olanlar hastalarda, “yok” olanlar kontrol grubunda daha fazla bulundu ($p=0,001$). Hiperekojen yansıma “dağınık seyrek” ve “bir miktar çeşitli” olanlar hastalarda, “yok” olanlar kontrolde daha fazla bulundu ($p=0,001$). Sınır netliği “iyi tanımlanmamış” olanlar hastalarda, “net görünen sınır” olanlar kontrolde daha fazla bulundu ($p=0,001$).

Tablo 4. 13. Total submandibular bez Hocevar skorlarına ait veriler

		Grup				
		Kontrol		Hasta		P*
		N	%	N	%	
Ekojenite (Submandibular Bez Total)	Normal	26	60,5 ^a	15	34,9 ^b	0,018
	Azalmış	17	39,5 ^a	28	65,1 ^b	
Homojenite (Submandibular Bez Total)	Homojen	11	25,6 ^a	0	0,0 ^b	0,001
	Minimum Heterojen	29	67,4 ^a	13	30,2 ^b	
	Belirgin Heterojen	3	7,0 ^a	26	60,5 ^b	
	Büyük Ölçüde Heterojen	0	0,0 ^a	4	9,3 ^b	
Hipoekojen Alan (Submandibular Bez Total)	Yok	25	58,1 ^a	1	2,3 ^b	0,001
	Dağınık Seyrek	18	41,9 ^a	19	44,2 ^a	
	Bir Miktar Çeşitli	0	0,0 ^a	20	46,5 ^b	
	Çok Sayıda	0	0,0 ^a	3	7,0 ^a	
Hiperekojen Yansıma (Submandibular Bez Total)	Yok	27	62,8 ^a	2	4,7 ^b	0,001
	Dağınık Seyrek	16	37,2 ^a	30	69,8 ^b	
	Bir Miktar Çeşitli	0	0,0 ^a	10	23,3 ^b	
	Çok Sayıda	0	0,0 ^a	1	2,3 ^a	
Sınır Netliği (Submandibular Bez Total)	Net Görülen Sınır	29	67,4 ^a	0	0,0 ^b	0,001
	Kısmen Belirli	14	32,6 ^a	13	30,2 ^a	
	İyi Tanımlanmamış	0	0,0 ^a	30	69,8 ^b	

Tablo 4.14’ te hastalarda, Hocevar total skor, Milic total skor ile hastalık süresi arasındaki ilişkiler incelenmiş ancak anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür.

Tablo 4. 14. Hastalarda, Hocevar toplam skor ve Milic toplam skor ile hastalık süresi arasındaki ilişkiler

		Hastalık Süresi		
		R	P	N
Grup	Hocevar Skoru (Total)	0,177	0,257	43
	Milic Skoru (Total)	0,211	0,174	43

Hasta grubunda parotis bezi Hocevar skoru ile submandibular bez Hocevar skoru arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu ($p= 0,042$; $R=0,312$) (Tablo 4.15) .

Tablo 4. 15. Hasta grubunda parotis bezi ve submandibular bez Hocevar Skoru arasındaki korelasyon

	Hocevar Skoru (Submandibular Bez)	
	R	P
Hocevar Skoru (Parotis Bezi)	0,312	0,042

Hastalarda parotis bezi Hocevar skoru, submandibular bez Hocevar skoru ve ile tükürük akış hızı ve oral semptomlar arası ilişkiler Tablo 4.16’ da verildi. Submandibular bez Hocevar skoru ortalaması, tükürük akış hızı >0.1 ml/dk olanlarda anlamlı düzeyde daha küçük ($p=0,002$) ve ağız yanması olanlarda anlamlı düzeyde daha büyük ($p=0,027$) bulundu.

Tablo 4. 16. Hastalarda parotis ve submandibular beze ait Hocevar skorları ile tükürük akış hızı ve oral semptomlar arası ilişkiler

		Hocevar Skoru (Parotis Bezi)				Hocevar Skoru (Submandibular Bez)			
		N	Ort.	SS	P	N	Ort.	SS	P
Tükürük Akış Hızı	≤0.1	24	10,54	3,189	0,082	24	12,75	2,923	0,002
	>0.1	19	8,89	2,767		19	9,95	2,592	
Ağız Kuruluğu	Yok	9	8,78	2,333	0,263	9	11,44	2,506	0,943
	Var	34	10,09	3,232		34	11,53	3,259	
Ağız Yanması	Yok	32	9,81	3,402	0,996	32	10,91	3,009	0,027
	Var	11	9,82	2,040		11	13,27	2,724	
Oral Aft	Yok	31	9,84	3,247	0,934	31	11,48	3,182	0,926
	Var	12	9,75	2,768		12	11,58	2,968	
Kandida	Yok	39	9,97	3,141	0,293	39	11,26	3,076	0,091
	Var	4	8,25	2,217		4	14,00	2,160	
Stomatit	Yok	39	9,77	3,232	0,771	39	11,44	3,177	0,622
	Var	4	10,25	,957		4	12,25	2,217	
Tat Duyusu Kaybı	Yok	36	9,58	3,255	0,272	36	11,31	3,267	0,327
	Var	7	11,00	1,732		7	12,57	1,718	
Metalik Tat	Yok	36	9,56	3,084	0,217	36	11,42	3,157	0,653
	Var	7	11,14	2,968		7	12,00	2,887	
Çiğneme Güçlüğü	Yok	35	9,80	3,376	0,921	35	11,49	3,329	0,910
	Var	8	9,88	1,356		8	11,63	1,847	
Disfaji	Yok	33	9,88	3,426	0,727	33	11,48	3,318	0,919
	Var	10	9,60	1,647		10	11,60	2,319	

Hastalarda Hocevar toplam skoru ve Milic toplam skoru ile immünsüpresif ilaç kullanım durumu, tükürük akış hızı ve oral semptomlar arası ilişkiler Tablo 4.17’de verildi. Hocevar toplam skoru ve Milic toplam skoru ortalaması immünsüpresif ilaç kullanan kişilerde anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,020$, $p=0,010$; sırasıyla). Ayrıca Hocevar toplam skor ve Milic toplam skor ortalaması tükürük akış hızı >0.1 ml/dk olanlarda anlamlı düzeyde daha düşük bulundu ($p=0,03$ ve $p=0,021$; sırasıyla). Bu sonuçların dışında oral semptomlar ile Hocevar toplam skor ve Milic toplam skor arasında anlamlı ilişki bulunamadı.



Tablo 4. 17. Hastalarda Hocevar toplam skor ve Milic toplam skor ile ilaç kullanım durumu, tükürük akış hızı ve oral semptomlar arası ilişkiler

		Hocevar Skoru				Milic Skoru			
		(Total)				(Total)			
		N	Ort.	SS	P	N	Ort.	SS	P
İmmünsüpresif İlaç Kullanımı	Yok	29	20,14	5,350	0,020	29	5,69	1,795	0,010
	Var	14	23,86	2,958		14	7,14	1,292	
Tükürük Akış Hızı	≤0.1	24	23,29	4,704	0,003	24	6,71	1,601	0,021
	>0.1	19	18,89	4,293		19	5,47	1,775	
Ağız Kuruluğu	Yok	9	20,22	3,346	0,453	9	5,78	1,202	0,470
	Var	34	21,65	5,342		34	6,26	1,896	
Ağız Yanması	Yok	32	20,75	5,406	0,183	32	6,00	1,918	0,310
	Var	11	23,09	3,081		11	6,64	1,206	
Oral Aft	Yok	31	21,35	5,695	0,990	31	6,29	1,987	0,455
	Var	12	21,33	2,570		12	5,83	1,030	
Kandida	Yok	39	21,26	5,215	0,709	39	6,23	1,828	0,439
	Var	4	22,25	1,708		4	5,50	1,000	
Stomatit	Yok	39	21,23	5,204	0,634	39	6,15	1,857	0,919
	Var	4	22,50	1,915		4	6,25	0,500	
Tat Duyusu Kaybı	Yok	36	20,92	5,245	0,201	36	6,06	1,866	0,374
	Var	7	23,57	2,637		7	6,71	1,113	
Metalik Tat	Yok	36	21,00	5,275	0,304	36	6,06	1,851	0,374
	Var	7	23,14	2,734		7	6,71	1,254	
Çiğneme Güçlüğü	Yok	35	21,31	5,449	0,926	35	6,17	1,963	0,948
	Var	8	21,50	2,268		8	6,13	0,354	
Disfaji	Yok	33	21,39	5,545	0,916	33	6,27	1,989	0,466
	Var	10	21,20	2,616		10	5,80	0,632	

Tablo 4.18’ de hasta ve kontrol gruplarında ayrı ayrı sayısal ölçümler arası korelasyonlar yer almaktadır. Tabloda kontrol grubunda Hocevar toplam skor ve Milic toplam skor ile DMFT arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu ($p<0,05$). Ayrıca hasta grubunda ise parotis bezi Hocevar skoru, submandibular bez Hocevar skoru, Hocevar toplam skor ve Milic toplam skor ile DMFT arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu görüldü ($p<0,05$).

Tablo 4. 18. Hasta ve kontrol gruplarında DMFT ile ayrı ayrı sayısal veri ve USG skorları arası korelasyonlar

		DMFT		
		R	P	N
Kontrol	Hocevar Skoru (Total)	0,511	0,001	40
	Milic Skoru (Total)	0,484	0,002	40
Hasta	Hocevar Skoru (Parotis Bezi)	0,331	0,040	39
	Hocevar Skoru (Submandibular Bez)	0,335	0,037	39
	Hocevar Skoru (Total)	0,408	0,010	39
	Milic Skoru (Total)	0,325	0,043	39

Hastalarda, immünsüpressif ilaç kullanma durumu ile oral semptomlar ve tükürük akış hızı arasındaki ilişkiler Tablo 4.19.’da verildi. İmmünsüpresif ilaç kullanmayanlarda çiğneme gücü ve disfaji sıklığı anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ve kullananlarda hiç gözlenmedi ($p=0,029$ ve $p=0,012$; sırasıyla). Bunun dışındaki oral semptomlar ile immünsüpresif ilaç kullanımı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0,05$).

Tablo 4. 19. Hastalarda, immünsüpresif ilaç kullanma durumu ile oral semptomlar ve tükürük akış hızı arasındaki ilişkiler

		İmmünsüpresif İlaç Kullanımı					
		Hayır		Evet		Total	P
		N	%	N	%	N	
Ağız Kuruluğu	Yok	6	20,7	3	21,4	9	0,955
	Var	23	79,3	11	78,6	34	
Ağız Yanması	Yok	22	75,9	10	71,4	32	0,755
	Var	7	24,1	4	28,6	11	
Oral Aft	Yok	21	72,4	10	71,4	31	0,946
	Var	8	27,6	4	28,6	12	
Kandida	Yok	26	89,7	13	92,9	39	0,735
	Var	3	10,3	1	7,1	4	
Stomatit	Yok	25	86,2	14	100,0	39	0,145
	Var	4	13,8	0	0,0	4	
Tat Duyusu Kaybı	Yok	23	79,3	13	92,9	36	0,260
	Var	6	20,7	1	7,1	7	
Metalik Tat	Yok	25	86,2	11	78,6	36	0,525
	Var	4	13,8	3	21,4	7	
Çiğneme Güçlüğü	Yok	21	72,4	14	100,0	35	0,029
	Var	8	27,6	0	0,0	8	
Disfaji	Yok	19	65,5	14	100,0	33	0,012
	Var	10	34,5	0	0,0	10	
Tükürük Akış Hızı	≤0.1	16	55,2	8	57,1	24	0,903
	>0.1	13	44,8	6	42,9	19	

5. TARTIŞMA

Sjögren sendromu, ekzokrin bezlere mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterize kronik, inflamatuvar, otoimmün ve lenfoproliferatif bir hastalıktır (137). SS tanısı zorludur, belirtiler genellikle sinsi bir şekilde gelişir ve olası diğer durumlara bağlanıp gözden kaçırılabilir. Genel popülasyonda kuruluk, yorgunluk ve miyalji gibi belirsiz semptomların prevalansının yüksek olması ve popülasyonda pozitif antinükleer antikorların fazlaca bulunması, SS tanısını karmaşık hale getirmektedir (138).

SS hastaları çok çeşitli belirti ve semptomlara sahip olabilir ve bu nedenle, çeşitli uzmanlık alanlarındaki hekimlerin hastalığın klinik belirtileri, tanı ve sınıflandırma kriterleri ve mevcut tedavi seçenekleri hakkında bilgi sahibi olmaları çok önemlidir (26). Diş hekimleri SS'nin erken teşhis edilmesinde ve multidisipliner olarak yönetiminde önemli bir rol oynar. Bu hastalardaki yaygın oral ve dental problemlerin teşhisi, tedavileri, yönetimi ve hastaların spesifik gereksinimlerinin tanımlanması önemlidir (139).

SS teşhisi oral ve oküler semptomlara; oküler bulgulara; minör tükürük bezlerinin histopatolojisine; tükürük akış hızı testi, sialografi veya sintigrafi ile belirlenen tükürük bezi tutulumunun değerlendirilmesine ve serolojik testlere dayanır. SS bu kriterlerin çeşitli kombinasyonlarına dayanarak teşhis edilir (140, 141). Çalışmamızda hasta grubu, Romatoloji kliniği tarafından ilgili kriterler değerlendirilerek pSS tanısı konulmuş hastalardan oluşmaktadır.

Literatürde SS'nin kadınlarda erkeklere oranla 9 kat daha fazla görüldüğü ve yaşamın dördüncü ve beşinci dekadında görülme insidansının en yüksek olduğu bildirilmiştir (4, 7). Türk popülasyonunda yapılan çalışmalarda; Birlik ve ark. (30) kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 10 kat daha yüksek pSS prevalansı bulurken, Yazısız ve ark.'nın (142) yapmış olduğu çalışmada ise kadınlarda pSS prevalansında önemli ölçüde baskınlık (% 91,7) olduğu görülmüştür. Benzer şekilde çalışmamızda hasta grubunda 41 adet kadın (%95,3) ve 2 adet erkek (%4,7) mevcuttu ve kadın popülasyonunda belirgin baskınlık görüldü. Literatüre benzer şekilde, hasta grubundaki bireylerin yaşları 25 ve 64 arasında değişmekte olup, hasta ve kontrol grubu yaş ortalaması sırasıyla $50,09 \pm 11,235$ ve $46,3 \pm 9,033$

bulundu. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmadı. Bu durum da ultrasonografik bulguların ve DMFT skorlarının gruplar arasında yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak karşılaştırılabilmesine olanak sağladı.

Çalışmamızdaki hastaların hastalık süresi ortalaması yaklaşık $37,14 \pm 51,805$ ay olarak bulundu ve minimum takip süresi 3 aydı. Hastaların %55,8'inin bir yıl veya daha az süredir takip edildiği ve çoğunun hastalığın erken döneminde olduğu görüldü. Hastalık süresi 10 yılı aşan olgular, tüm hastaların yalnızca küçük bir kısmını (%4,6) oluşturmaktaydı.

SS oral dokuları etkileyen bir hastalık olup kserostomi ile karakterizedir. SS kaynaklı kserostomi bir dizi oral ve dental problemi de beraberinde getirir. Kuru gıdaları yutma ve çiğneme güçlüğü, ağızda metalik tat, ağızda yanma hissi, tat algısında kaybolma veya azalma hastalarda sık görülen subjektif semptomlardır. Ayrıca dental çürükler, mukozitis, oral kandidiyazis, aftöz ülser sıklıkla gözlemlenen klinik oral belirtilerdendir. Mukozal enfeksiyonlar başta kandida olmak üzere pseudomembranöz veya eritematöz mukozal lezyonlar ve stomatit şeklinde ortaya çıkabilir (76, 139, 143, 144).

Epstein ve ark.'nın (145) 151 SS hastasını oral semptomların şiddetine göre 3 gruba ayırarak yaptığı anket çalışmasında en sık bulunan semptom ağız kuruluğu idi. Oral semptomları şiddetli olan hastalarda ağız kuruluğu ile ilgili sorunlar %78,5 , ağız kuruluğunun çiğneme/yutma üzerindeki etkileri %44,6 olarak raporlanmıştır. Oral semptomların şiddeti orta olan hastalarda ise ağız kuruluğu ile ilgili sorunlar %16,1 olarak, ağız kuruluğunun çiğneme/yutma üzerindeki etkileri ise %29,1 olarak bildirilmiştir.

Crincoli ve ark.'nın (143) çalışmasında, yaş ortalaması 56 olan 72 SS hastasının %91,7'sinin en az bir oral bulguya sahip olduğu bulunmuştur. SS hastalarında kserostomi %91,67, tat alma bozukluğu %31,94 , disfaji %14, kandidiazis %12,5, stomatitis %12,5 olarak bildirilmiştir . Likar-Manookin ve ark. (146) yaş ortalaması 57.9 olan pSS tanılı 155 hastayı değerlendirmiş ve %4,5 'inde stomatit, %29,9'unda kandidiyazis lezyonları tespit etmiştir. Olate ve ark.'nın (147) yaş ortalaması 53,9 olan 35 SS hastasında yaptıkları çalışmada, hastaların tümünde ağız kuruluğu, %3'ünde eritematöz kandidiyazis, %26'sında stomatit bildirilmiştir .

Martins ve ark. (148) 52 SS hastasını değerlendirdiği çalışmasında kandida görülme sıklığını %13,5 olarak bildirmiştir.

Marton ve ark.'nın (149) 49 SS ve 43 kontrol hastasında yaptığı çalışmada 45 hastada (%92) kserostomi, 17 hastada (%34) disfaji, 17 hastada (%34) kandida ve 9 hastada (%18) stomatit rapor edilmiştir. Ramos-Casals ve ark.'nın (150) SS 'li 1010 hastadan oluşan çalışmasında (ortalama hastalık süresi 74,9 ay) hastaların %96'sında ağız kuruluğu tespit edildi. Bu tez çalışmasında ise hasta grubundaki ağız kuruluğu %79,1, ağız yanması %25,6, oral aft sıklığı %27,9, kandida sıklığı %9,3, stomatit sıklığı %9,3, tat duyusu kaybı %16,3, metalik tat sıklığı %16,3, çiğneme güçlüğü sıklığı %18,6 ve disfaji sıklığı %23,3 olarak bulundu. Çalışmamızda oral semptom sıklığının diğer çalışmalara göre göreceli olarak daha az olmasının hasta grubumuzun yaş ortalamasının ve ortalama hastalık süresinin daha düşük olması, hasta grubumuzun çoğunun hastalığın erken döneminde olması ve semptomlara ait verilerin subjektif olması ve çalışmanın retrospektif doğasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürdeki çeşitli çalışmalarda (151-153) SS hastalarında, sağlıklı kontrollere kıyasla DMFT değerleri daha yüksek bulunmuştur. Pedersen ve ark. (154) tarafından, SS hastalarında mkemmek ağız hijyenine sahip olanların bile diş çürüklerinin yüksek seviyelerde olduğu, daha yüksek DMFT indeksi ve gingival indeks gösterdiği bildirilmiştir. Christensen ve ark. (155) yaptıkları çalışmada, pSS olan bireylerin hem genç hem de ileri yaş gruplarında, kontrol grubuna kıyasla diş çürüğü, eksik veya dolgulu diş sayısı kontrol bireyelerine göre daha yüksek bulunmuştur. Berman ve ark. (156) SS hastalarında çürüğe sahip olma olasılığını kontrol grubuna göre yüksek bulmuştur. Boutsis ve ark.'nın (157) alışmasında SS hastalarında tükürük akış hızıyla servikal çürük lezyonu arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir. elenligil ve ark. (158) SS'li bireylerde yaşları uyumlu kontrol grubuna göre diş kaybının daha fazla olduğunu bildirmiştir. Almstahl ve ark.'nın (159) alışmasında dolgulu ve kronlanmış diş sayısının pSS hastalarında kontrol grubundan fazla olduğu rapor edilmiştir. Glavina ve ark.'nın (160) 31 pSS ve 28 kontrol hastasında DMFT indeksini karşılaştırdığı çalışmada ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiş ve bu durumun küçük örneklem boyutundan kaynaklanmış olabileceği öne srlmştir. Molania ve ark.'nın (161) 45 SS hastası ve 45 sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdığı

çalışmasında gruplar arasında DMFT indeksi açısından anlamlı fark bulunamadı ve ayrıca DMFT ve ağız sağlığı ile ilişkili yaşam kalitesi anketi sonuçları arasında anlamlı bir ilişki görülmedi. Bu tez çalışmasında Glavina ve ark. (160) ve Molania ve ark.'na (161) benzer şekilde hasta ve kontrol grubu arasında DMFT indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasa da, hasta grubunun DMFT indeksi ortalaması ($16,62 \pm 5,941$), kontrol grubunun ortalamasından ($14,98 \pm 6,952$) daha yüksekti. Kontrol grubundaki hastalar kliniğimize hali hazırda mevcut çeşitli dental şikayetler ile başvurmuştu ve hasta grubumuzun çoğunluğu teşhis süresi 1 yıldan az olan hastalardan oluşuyordu ve grupların muayene kayıtlarındaki diş fırçalama bilgileri benzerdi. DMFT değerlerinin hasta ve kontrol grubunda anlamlı farklılık göstermemesinin nedeninin bu faktörler olabileceğini düşünmekteyiz.

SS tanısında tükürük bezi tutulumunu ve fonksiyonunu göstermede henüz tanısız geçerliliği doğrulanmış spesifik bir yöntem bulunmamış olup kabul gören mevcut yöntemler (tükürük sintigrafisi, parotis sialografisi ve uyarılmamış tükürük akış hızı) sınırlı duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (132). Uyarılmamış tükürük akış hızı klinik olarak uygulanabilir, kolay ve basittir, kserostomi için yüksek derecede özgüldür. Uyarılmamış tükürük akış hızının ölçümü SS için yüksek duyarlılığa ancak düşük özgüllüğe sahiptir ve SS tanısında kullanışlıdır. Tükürük bezi ultrasonografisi ile birlikte önemli tanı araçları haline gelmektedir (141, 152, 162). Ferguson ve ark. (153) SS hastalarında, düşük tükürük akış hızları ile yüksek diş çürüğü oranının ilişkili olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde uyarılmamış tükürük akış hızı ≤ 0.1 ml/dk olanlarda DMFT ortalaması anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. Aksine Bookman ve ark. (163) 197 pSS hastalarında uyarılmamış tükürük akışı ile DMFT skoru ve ağız kuruluğu süresi arasında anlamlı ilişki bildirmemiş ve DMFT ve tükürük akış hızını biyopsi örneğindeki patolojik değişikliklerle ve fokus skoru ile ilişkili bulmuşlardır (163). Literatür taraması yapıldığında SS hastalarında DMFT ile tükürük akış hızı arasındaki korelasyonu değerlendiren başka çalışma bulunamadığı için bu parametreler karşılaştırılıp tartışılamamıştır.

SS hastalarında yaşanan kserostomi hissinin, toplam tükürük hacminin azalmasından kaynaklandığı bildirilmiştir (144). Marton ve ark. (149) 49 SS ve 43 kontrol hastasının 33'ünde (%67) uyarılmamış tükürük akış hızını ≤ 0.1 ml/dk

olarak rapor etmiştir. Ramos-Casals ve ark. (150) 1010 hastanın %76'sında tükürük akışında azalma ve/veya parotis sintigrafisi bozuklukları tespit etti.

Serrano ve ark.'nın (164) çalışmasında pSS tanısı almış 61 hastanın %60'ında uyarılmamış tükürük akış hızı ≤ 0.1 ml/dk bulunmuş ve bu hastalarda ağız kuruluğu şiddeti ile tükürük akış hızı arasında negatif korelasyon bulundu. Benzer şekilde Osailan ve ark.'nın (165) çalışmasında da pSS'de klinik ağız kuruluğu şiddeti ile uyarılmamış tükürük akış hızı arasında negatif korelasyon bulundu. Çalışmamızda ise tükürük akış hızı ≤ 0.1 ml/dk olanlarda ağız yanması sıklığı ve stomatit sıklığı anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. Diğer oral bulgular ile tükürük akış hızı arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. Bu bulgular hasta beyanına dayandığı için subjektiftir bu nedenle çalışmalar arası sonuçların farklılık göstermesi beklenen bir sonuçtur.

Pijpe ve ark. (166) tükürük bezi fonksiyon kaybının erken SS'de belirgin olduğunu ve hastalığın ilerleyen seyrinde azalan fonksiyonun nispeten sabit kaldığını göstermiştir. Haga ve ark. (167) tarafından uyarılmamış tükürük akışının; hastanın yaşı, hastalık süresi ve minör tükürük bezi biyopsisi bulguları ile ilişkili olmadığı ve yalnızca immünolojik faktörlerle yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Olate ve ark. (147) ise SS hastalarında tanı süresiyle orantılı olarak tükürük akışının azaldığını gözlemledi. Bu tez çalışmasında Olate ve ark.'nın (147) aksine önceki diğer çalışmaların (166, 167) sonuçlarıyla uyumlu olacak şekilde uyarılmamış tükürük akış hızı ile hastalık süresi arasındaki ilişkiler incelenmiş ancak anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür. Bu durumun hastalık süresinin homojen dağılım göstermemesi ve hastaların çoğunun 1 yıl veya daha az hastalık süresine sahip olmasından kaynaklanıyor olabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürdeki birçok çalışmada pSS'li hastalarda uyarılmamış tükürük akış hızının sağlıklı veya ağız kuruluğu olan sağlıklı kontrol gruplarından daha düşük olduğu belirtilmiştir (149, 157, 165, 168, 169). Ancak çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle kontrol grubuna ait tükürük akış hızı verileri bulunmadığından gruplar arası karşılaştırma yapılamadı.

Pijpe ve ark.'nın (170) bir diğer çalışmasında SS hastalarında hastalık süresi uzadıkça kuru yiyecekleri yutma sorunlarında artış olduğu görülmüştür. Çalışmamızda hastalık süresi ile disfaji semptomu arasında anlamlı ilişki

bulunmasa da disfaji bulunanlarda hastalık süresi ortalaması bulunmayanlara göre daha fazla idi. Hastalık süresi ortalaması; stomatit olanlarda, tat duyusu kaybı ve çiğneme güçlüğü olanlarda anlamlı düzeyde daha yüksek çıktı. Theander ve ark. (171) pSS hastalarını 5 yıl boyunca takip etmiş ve göz kuruluğu, ağız kuruluğu ve yaşam kalitesinin genel olarak oldukça stabil seyrettiğini bildirmiştir. Yaş ve hastalık süresi, başlangıçtaki veya takipteki objektif oral ölçümlerin hiçbirisiyle korele değildi. Bu durumun hastaların etkili başa çıkma stratejileri geliştirmiş olmasından kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (171). Çalışmamızda stomatit, tat duyusu kaybı ve çiğneme güçlüğü olanlarda hastalık süresi ortalaması anlamlı düzeyde daha yüksek çıktı. Çalışmamızda belirttiğimiz gibi oral semptom görülme sıklığı literatür verilerinden daha azdı. Bulgular değerlendirildiğinde stomatit, tat duyusu kaybı, çiğneme güçlüğü semptomu görülenlerde hastalık süresi ortalaması 5 yıldan fazlaydı. Çalışmamızın retrospektif dizaynı gereği hasta takibi yapılmadığı için semptomların başlangıca veya hastalığın ilerleyen süresine kıyasla nasıl bir değişim gösterdiği değerlendirilemedi .

SS tanısında ve/veya sınıflandırılmasında “altın standart” olarak kullanılabilecek bir yöntem henüz bulunmamaktadır. SS tanısında kullanılan invaziv yöntemlere bir alternatif bulmak için birçok çalışma yapılmıştır. Tükürük bezi ultrasonografisi, parotis ve submandibular bezlerin değerlendirilmesi ve tedavi sonucunun takibi için invaziv olmayan, radyasyon yaymayan bir görüntüleme yöntemidir. Bu yöntem ile tükürük bezlerindeki ekojenite, yapısal değişiklikler (fibrozis ve kalsifikasyon gibi) ve homojenite, hiperekojen ve hipoekojen alanlar olarak görüntülenen dejeneratif değişiklikler değerlendirilebilmektedir (137).

Zhang ve ark. (172) tarafından US'nin pSS için tanısal doğruluğunun, tükürük bezi eko yapısının değerlendirildiği çalışmada; US'nin yüksek duyarlılık ve özgüllük gösterdiği ve iyi bir uygulanabilirliğe sahip olduğu bildirilmiştir. Bazı çalışmalar (31, 173-175) ise SS şüphesi olan hastalarda US bulgularının tanı kriterlerine (AECG, ACR) eklenmesinin duyarlılığı yükselttiğini ancak özgüllüğü belirgin şekilde değiştirmediğini bildirmiştir .Tükürük bezi ultrasonografisi, tanı kriterlerini yerine getirmek için minör tükürük bezi biyopsisi yapılması gereken hastaların tanısında rol oynayabilir. pSS hastalarında US değerlendirmesi, histopatoloji skoru ve immünolojik bulguların görülme sıklığı ile uyumlu olduğu için SS

tanısında önemlidir (176, 177). Baldini ve ark. (178) pSS erken teşhisinde US skorunu, minör tükürük bezi fokus skoru ile korele bulmuştur .

Delli ve ark.'nın (179) 29 çalışmayı dahil edilerek yaptıkları meta analizde SS hastalarında majör tükürük bezlerini değerlendirmek için kullanılan 33 farklı skorlama sistemi belirlemiştir. Hocevar skorlama sistemi, bu skorlama sistemlerinden en kapsamlı olanıdır ve daha önce birçok çalışmada uygulanmıştır (132). Dahil edilen çalışmalarda SS hastalarını tanımlamak için kullanılan çeşitli tanı kriterlerinin çalışma sonuçlarını önemli ölçüde etkilemediği görülmektedir. Dahil edilen çalışmalar ultrasonografinin SS olmayan hastaları başarılı bir şekilde tanımlayabileceğini öne sürmektedir ancak negatif bir test sonucunun hastalığın varlığını dışlamak için yeterli olmadığı gösterilmiştir (179).

Milic ve ark. (180) pSS'li hastalarda Hocevar (132) US skorlama sisteminin, sintigrafi ve tükürük bezi biyopsisi gibi invaziv yöntemlerle karşılaştırılabilir yüksek tanısal doğruluğa sahip olduğunu göstermiştir. Milic ve ark. (135) pSS şüphesi olan hastalarda oral tutulumu değerlendirdikleri bir diğer çalışmalarında Hocevar (132) tarafından önerilen US skorlama sisteminin sintigrafiye kıyasla daha yüksek tanısal değere sahip olduğunu bildirmiştir. Bazı çalışmalarda (141, 181) bulgular SS için ultrasonografinin tanısal yeteneğinin sialografi ile karşılaştırılabilir düzeyde olduğunu düşündürmektedir. SS hastalarında tükürük bezi tutulumu tanısında US ve MR eşit derecede hassas bulunmuştur (182).

Delli ve ark. (183) pSS şüphesi olan 80 hastanın ultrasonografisinde Hocevar (132) skorlama sistemini değerlendirdi ve gözlemci içi güvenilirliği mükemmel, gözlemciler arası güvenilirliği ise iyi ila mükemmel seviyede bildirdi. Zhang ve ark. (184) pSS hastalarında US bulgularının Hocevar (132) sistemine göre skorlarını kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek bulmuş olup bu skorlama sisteminin yüksek hassasiyete sahip olduğunu bildirmiştir. De Vita ve ark.'nın (185) çalışmasında belirttiği skorlama sistemine kıyasla, Hocevar (132) skorlama sistemi daha yüksek duyarlılık göstermiştir. Dört tükürük bezindeki bulguların da değerlendirilmesi, pSS teşhisi için daha doğru sonuçlar vermektedir (184).

pSS'li bireylerdeki US anormallikleri için en uygun tanı ve skor yöntemi konusunda bir fikir birliğine varmak zordur (186). Mossel ve ark. (187) çalışmasında, parotis

ve submandibular tükürük bezlerinin Hocevar (132) skorlama sistemi ile değerlendirilmesinin ACR-EULAR sınıflandırmasını ön görmede yeterli olduğunu ve bu skorlama sisteminin tüm parametrelerinin ve özellikle de parankimal ekojenite ve hipoekojenik alanların sınıflandırmaya bağımsız olarak katkıda bulunduğunu göstermiştir.

Çeşitli çalışmalar pSS'de majör tükürük bezlerindeki en önemli ve en güvenilir ultrasonografik bulguyu parankimal inhomojenite olarak bildirilmiştir (80, 132, 135, 182, 185, 188-190) ancak, tek bir US değişkeninin değerlendirilmesi hatalı tanılara yol açabilir. Parankimal inhomojenliğin diğer US özellikleri olmadan değerlendirilmesi subjektif olabilir ve gözlemcinin deneyim seviyesine bağlı olabilir. Bu nedenle, parankimal inhomojenliğin US ile değerlendirilmesi, SS için diğer US değişkenleri ve tanısal kriterlerle kombinasyon halinde doğru tanıya katkıda bulunabilir (135).

Hocevar ve ark. (132) çalışmasında beş US parametresini değerlendirdi: ekojenite, inhomojenite, hipoekoik alanların sayısı, hiperekoik yansımalar ve tükürük bezinin sınırlarının netliği. Beş US parametresinin hepsi SS ile ilişkili bulundu. SS tanısı konulan hastalarda US skorları önemli ölçüde yüksekti. Hocevar skorlama sisteminde özetlenen majör tükürük bezlerindeki belirgin US değişiklikleri, SS hastalarına özgü bulundu ve US görüntülemeye ileri düzey yapısal değişiklikler, neredeyse her zaman SS tükürük bezi tutulumu anlamına gelmekteydi (132). Jousse-Joulin ve ark. (191) SS için tükürük bezleri ekostrüktürel anormalliklerinden en güvenilir iki ögeyi ekojenite ve homojenite olarak tanımlamıştır. Sialografik bulgular, US'deki hipoekoik alanların lenfosit infiltrasyonu ile yer değiştiren glandüler lobüller olduğunu düşündürmektedir (188, 192). Ultrasonografideki hiperekojen yansımaların fibrozları ve yağ birikimini temsil ettiği ve yağ birikiminin tükürük akışı işlev bozukluğunun şiddetiyle paralellik gösterdiği bildirilmiştir (182, 193, 194) . Bu nedenle çalışmamızda ekojenite, parankimal homojenite, hipoekojen alan, hiperekojen yansıma, glandüler sınır parametrelerinin değerlendirildiği Hocevar (132) skorunu ve ayrıca parankimal homojenitenin değerlendirildiği Milic (135) skorunu kullandık.

Wernicke ve ark.'nın (190) çalışmasında US'de parankimal inhomojenite derecesi SS hastalarında hastalık süresi ile pozitif korelasyon göstermiştir. Derece II

parankimal heterojenite (belirgin heterojenite) gösteren pSS hastalarında ortalama hastalık süresi 7,8 yıl iken, ultrasonografik değişiklik göstermeyen hastalarda ortalama hastalık süresi 4,2 yıl idi. Benzer şekilde çalışmamızda ortalama hastalık süresi; parotis bezi Hocevar skorlarında büyük ölçüde heterojenite gösteren hastalarda (77 ay), belirgin heterojenite gösteren hastalardan (48 ay) daha fazla bulundu. Hasta grubunda homojenite değerlerinde ultrasonografik değişiklik gözlenmeyen hasta yoktu.

Milic ve ark. (135) yaptığı çalışmada US homojenlik skoru ≥ 6 olan hastaların hastalık süresini daha uzun bulmuştur. Çalışmamızda ise Milic total skoru (parankimal homojenite) ile hastalık süresi karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür. Ancak Milic ve ark. 'na (135) benzer şekilde Milic skoru ≥ 6 olanların hastalık süresi ortalaması (43 ay), <6 olanların hastalık süresinden (14 ay) fazla bulunmuştur.

Önceki çalışmalarda, pSS hastalarında hastalık süresi ≤ 5 yıl olanlarda US'nin iyi bir tanı doğruluğu sağladığı belirtilmiştir (173, 178). Ancak, pSS hastalarında hastalık süresi >5 yıl olanlarda US performansı, ≤ 5 yıl olanlara kıyasla daha iyi tanısal doğruluk göstermiştir (195). Çalışmamızda hastalık süresi 5 yıl ve daha kısa olanların oranı (%79), 5 yıldan uzun olanlardan (%21) daha fazla bulunmuş olup bu durumun US skorlarını ve tükürük akış hızı bulgularını etkileyebileceği düşünülmektedir.

Niemela ve ark. (80) pSS hastalarında parotis ve submandibular bezlerinin ultrasonografisinde parankimal yapıya ait skorları birbiriyle ilişkili buldu. Bu tez çalışmasında da hasta grubunda parotis bezi Hocevar skoru ile submandibular bez Hocevar skoru arasında pozitif korelasyon bulundu.

Qi ve ark. (196) 134 pSS hastası ve sicca semptomu olan 109 kontrol hastasını farklı skorlama sistemleri (hipoeoik lezyonların boyutuna göre, bez homojenitesine göre, parotis bezleri ve submandibular tükürük bezleri) ile değerlendirdi ve yapılan tüm değerlendirmelerde pSS hastalarının ortalama skorları kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Salaffi ve ark. (197) 77 SS hastasında ve sicca semptomları olan 79 hastada parankimal homojenite, ekojenite, bezlerin boyutu ve posterior glandüler sınır parametrelerini incelemiş ve pSS hastalarında ortalama US skoru daha yüksek bulunmuştur. Lee ve ark. (195)

94 pSS hastasını ve 44 sicca semptomu olan hastayı karşılaştırmış ve US skorları hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde bu tez çalışmasında da Hocevar toplam skor ve Milic toplam skor ortalamalarının hastalarda kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görüldü. Ayrıca çalışmamızda Hocevar skorlamasında (sağ parotis bezi, sol parotis bezi, sağ submandibular bez, sol submandibular bez, total parotis, total submandibular) sol submandibular bezdeki parankimal ekojenite skoru hariç tüm parametrelerde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farka rastlandı .

Milic ve ark. (135) yaptığı çalışmada pSS hastalarının %93'ünde US'de belirgin glandüler değişiklikler gözlemledi ve majör tükürük bezlerindeki SS'ye özgü US değişiklikleri diğer gruplardan anlamlı şekilde daha sık görüldü . Çalışmamızda sağ ve sol parotis , sağ ve sol submandibular ve total parotis ve total submandibular bez US skorlarında belirgin heterojenite gösterenlerin sayısı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde fazla bulundu. Minimum heterojenite ise sol parotis ve total submandibular bezde kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde fazla bulundu. Büyük ölçüde heterojenite ise total submandibular bezde kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde fazla görüldü. Çalışmamızın bulgularına göre SS hastalarının US skorlarının kontrol grubunun skorlarından yüksek olması öngördüğümüz sonuçlardır.

Delli ve ark.'nın (183) Hocevar skorlama sistemini kullandığı çalışmasında parotis bezleri, hiperekoik yansımalar ve tükürük bezi sınırı açısından submandibular bezlere kıyasla daha düşük puanlar almıştır. Pijpe ve ark.'nın (170) SS hastalarında hastalık süresi ve immünomodülatör ilaç kullanımı ile tükürük bezlerinde fonksiyon kaybı arasında ilişkiyi değerlendirdiği çalışmasında; kısa hastalık süresine sahip olanların (1 yıldan az) , uzun hastalık süresine sahip olanlara göre uyarılmamış tükürük akış hızlarındaki azalma submandibular bezde parotise kıyasla daha belirgin bulundu. Bu veriler, hastalık sürecinde hiposalivasyon belirtilerinin en son parotis bezinde görüldüğünü göstermiştir (170). Ayrıca SS ve sialadenit vakalarında submandibular bezlerdeki fonksiyonel bozuklukların parotis bezine kıyasla daha şiddetli olduğu ve morfolojik değişikliklerin daha belirgin olduğu öne sürülmüştür (198, 199). Çalışmamızda Delli ve ark.' na (183) benzer şekilde sınır netliği kısmen belirli olanlar parotis bezinde, iyi tanımlanmamış sınır netliği olanlar ise submandibular bezde daha fazla bulundu ve parotis bezinde homojenite skorları

toplamı submandibular bezden daha azdı. Ayrıca parotis bezi Hocevar skoru ortalaması 9.81 ± 3.088 ve submandibular bez Hocevar skoru ortalaması ise 11.51 ± 3.089 idi. Önceki çalışmalarda (170, 198, 199) SS'deki fonksiyonel değişikliklerin submandibular bezde parotis bezine kıyasla daha erken ve daha belirgin görüldüğü belirtilmiş olup, bu çalışmada da önceki çalışmalara benzer şekilde hastaların çoğunun kısa hastalık süresine sahip olması nedeniyle submandibular tükürük bezinin parotis bezine kıyasla daha fazla etkilendiği düşünülmektedir.

Lee ve ark.'nın (195) 94 pSS'li ve 44 sicca semptomu olan hastada Hocevar skorlama sistemini kullandıkları çalışmada pozitif US grubunda (US skoru ≥ 14 olanlar) uyarılmamış tükürük akış hızı daha düşük bulunmuştur ve uyarılmamış tükürük akış hızı ile US skorları arasında ilişki olduğu belirtilmiştir. Baldini ve ark. (178) pSS erken teşhisinde US skorunu uyarılmamış tükürük akışı ile korele bulmuştur. Yalçınkaya ve ark. (200) 66 SS hastasında Hocevar ve Milic skorlamasına göre US incelemesi yapmış ve azalmış uyarılmamış tükürük akış hızı olan 21 SS hastasında Hocevar ve Milic skoru daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca ciddi parotis bezi tutulumu ile düşük tükürük akış hızı ve kötü ağız sağlığı yaşam kalitesi ilişkili bulunmuştur. Niemela ve ark. ise (80) pSS hastalarında yaptığı US incelemeleri ile tükürük salgısı arasında ilişki bulmamıştır. Çalışmamızda da benzer şekilde Hocevar toplam skor, Milic toplam skor ve submandibular bez Hocevar skoru ortalaması tükürük akış hızı >0.1 ml/dk olanlarda anlamlı düzeyde daha düşük bulundu. Bu bulgular sonucunda tükürük akış hızı ile US'de tükürük bezi tutulumu arasında ilişki olduğu düşünülmektedir.

Niemela ve ark. (80) pSS hastalarında yaptığı çalışmasında US incelemeleri ile hastalık süresi arasında ilişki bulmadı. Theander ve ark.'nın (201) pSS hastası ve sicca kontrol grubunda, Hocevar tarafından tanımlanan şekilde tükürük bezi parankimal homojenitesini değerlendirdiği çalışmada yaş, hastalık süresi ve kuru ağız şikayetleri normal veya anormal US arasında fark göstermedi. Theander ve ark. (201) anormal US'ye sahip olan hastalarda daha fazla sistemik komplikasyon, daha yüksek hastalık aktivitesi bildirdi. Zabotti ve ark. (202) 75 pSS hastasını değerlendirmiş ve US incelemesindeki hiperekoik alanlar ile görsel analog skala (VAS) ile belirlenen ağız kuruluğu şiddeti ve uyarılmamış tükürük akış hızı arasında ilişki bildirmiştir. Lee ve ark.'nın (195) Hocevar skorlama sistemini kullandıkları çalışmasında pozitif US grubunda (US skoru ≥ 14 olanlar); yaş,

hastalık süresi, cinsiyet, kuruluk semptomları açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Benzer şekilde çalışmamızda hastalık süresi ve oral semptomlar ile US skorları arasında anlamlı ilişki izlenmedi, parotis bezi Hocevar skor ortalaması ile tükürük akış hızı ve oral semptomlar arasında ilişki bulunmadı, ancak submandibular bez Hocevar skoru artışı ile ağız yanması arasında korelasyon mevcuttu. Ayrıca literatürdeki çalışmalara (80, 135, 190) benzer şekilde total US skorları ile yaş arasında da anlamlı istatistiksel ilişki izlenmedi.

Yalçinkaya ve ark. (200) 66 SS hastasında Hocevar ve Milic skorlamasına göre US incelemesi yapmış ve Ağız Sağlığı Etki Profili (OHIP-14) ile OHRQOL (Ağız Sağlığı ile İlişkili Yaşam Kalitesi), çeşitli peridontal ve gingival indeksler ve diş çürüğü varlığı, doğal diş sayısı sıklığı kullanılarak değerlendirildi. pSS'li hastalarda US puanları ile diş sayısı ve çürükler arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (200). Çalışmamızda hasta grubunda parotis bezi Hocevar skoru, submandibular bez Hocevar skoru, Hocevar toplam skor ve Milic toplam skor ile DMFT arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu görüldü. Literatürde benzer parametreleri karşılaştıran çalışma bulunmadığı için karşılaştırma yapılamadı.

Bu tez çalışmamızın bulgularını incelediğimizde tükürük akış hızı ile değerlendirilen US skorlarının bazıları (Hocevar toplam skor , Milic toplam skor ve submandibular bez Hocevar skoru) anlamlı korelasyon gösterdi, bazı skorlar ile tükürük akış hızı arasında anlamlı ilişki olmasa da tükürük akış hızı ≤ 0.1 ml/dk olanlarda US skor ortalaması daha yüksekti. US skorlarındaki artışın literatürde bez tutulumunun göstergesi olduğu öne sürülmüştür. Bez tutulumunun artması ile birlikte tükürük akışı azalmaktadır ve bununla birlikte tükürüğün oral floraya ve dokulara olan olumlu etkilerinin azalması dental problemlerin sıklığını arttırmakta ve bu da US skorları ile DMFT arasındaki pozitif korelasyonu açıklamaktadır.

Hofauer ve ark. (203) çalışmasında gözlemciye bağlı sonoelastografik modalitelerin, SS'de tükürük bezi tutulumunun değerlendirilmesinde B-mod sonografiye ek bilgi sağlamadığını göstererek, SS değerlendirilmesinde B-mod sonografinin önemini vurguladı. Carotti ve ark. (204) çalışmasında Doppler sonografi ile majör tükürük bezlerinde yalnızca küçük kan akışı değişikliklerinin tespit edildiği bildirmiş ve bu durum da bu tekniğin SS'deki kronik inflamatuvar değişikliklerin karakterizasyonu için uygun olmadığını göstermektedir.

Çalışmamızın retrospektf olması nedeniyle doppler sonografi tekniği kullanılmamış yalnızca B-mod US kayıtları değerlendirilmiştir.

Tez çalışmamızda hasta grubundaki 43 bireyden 15 tanesi (%34,8) hidoksiklorokin kullanmaktaydı ancak literatürdeki çeşitli çalışmalarda hidoksiklorokin kullanımının pSS ile ilgili semptomlara anlamlı düzeyde etki etmediği belirtildiğinden çalışmamızda hidoksiklorokin kullanımının parametreler üzerine etkisi araştırılmadı (205-207). Çalışmamızda hasta grubunun %32.6' sını immünsüpresif ilaç kullanıyordu. Hocevar toplam skoru ve Milic toplam skoru ortalaması immünsüpresif ilaç kullanan kişilerde anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Pijpe ve ark. (170) çalışmasında, steroid tedavisi gören SS hastaları ile bu tedavileri almayan hastalar arasında tükürük akış hızlarında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da uyarılmamış tükürük akış hızı ile immünsüpresif ilaç kullanımı arasında ilişki bulunmadı.

Genel tedavi yaklaşımında immünsüpresif ajanlar, ekstrasgladüler tutulum ve sistemik belirtiler görülen SS hastalarında kullanılmaktadır (208). Bazı araştırmacılar prednizolonun hastalarda tükürük akışını ve ana klinik özellikleri iyileştirebileceğini öne sürmüştür (170). Bazıları ise immünsüpresif tedavilerin, SS gladüler fonksiyon bozukluğu üzerinde sınırlı etkiye sahip olduğu ve ağız kuruluşunun tedavisi semptomatik olduğu görüşünü bildirmiştir (209). Biz çalışmamızda küçük ve heterojen bir hasta grubunu değerlendirdiğimiz için hastalar immünsüpresif ilaç kullanan ve kullanmayan bireyler olarak gruplandırıldı ve bu nedenle ilaçları ayrı ayrı değerlendirip etkilerini gözlemleyemedik. Çalışmamızda immünsüpresif ilaç kullanımına göre tükürük akış hızında anlamlı farka rastlanmazken, immünsüpresif ilaç kullanmayanlarda çiğneme güçlüğü ve disfaji daha yüksek bulundu. Bu sonuçlar oral bulguların subjektif olmasından ve immünsüpresif kullanımının hastalar üzerinde plasebo etkisi ile çiğneme güçlüğü ve disfaji anamnezinin immünsüpresif kullananlarda daha az beyan edilmesinden kaynaklanabilir. Bu konuda daha büyük bir popülasyon üzerinde oral bulguların objektif değerlendirilebildiği çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak;

- Çalışmaya toplam 43 Sjögren hastası ve 43 kontrol olmak üzere toplam 86 kişi dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamaları benzerdi ($p=0,088$).
- Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve DMFT skorları açısından anlamlı fark yoktu ($p= 0,088$ ve $p=0,264$; sırasıyla).
- Hastalarda yaş ve hastalık süresi ile DMFT arasındaki ilişki anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).
- Oral bulguların sıklığı; ağız kuruluğu %79,1 , ağız yanması %25,6 , oral aft sıklığı %27,9 , kandida sıklığı %9,3 , stomatit sıklığı %9,3 , tat duyusu kaybı %16,3 , metalik tat sıklığı %16,3 , çiğneme güçlüğü sıklığı %18,6 ve disfaji sıklığı %23,3 olarak bulundu.
- Stomatit, tat duyusu kaybı ve çiğneme güçlüğü olan hastalarda hastalık süresi ortalaması anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p=0,039$, $p=0,022$ ve $p=0,005$; sırasıyla).
- Uyarılmamış tükürük akış hızı ≤ 0.1 ml/dk olan hastalarda DMFT ortalaması, ağız yanması sıklığı ve stomatit sıklığı anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p=0,001$, $p=0,044$ ve $p=0,026$;sırasıyla).
- Hocevar toplam skor ve Milic toplam skor ortalamalarının hastalarda kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,001$).
- Hocevar skorlamalarında sol submandibular bezdeki parankimal ekojenite skoru hariç tüm parametrelerde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farka rastlandı .
- Hastalarda Hocevar toplam skor ve Milic toplam skor ile DMFT ve hastalık süresi arasındaki ilişkiler incelendiğinde anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür.
- Hasta grubunda parotis bezi Hocevar skoru ile submandibular bez Hocevar skoru arasında pozitif korelasyon bulundu ($p= 0,042$; $R=0,312$). Ayrıca submandibular bez Hocevar skoru ortalaması, parotis bezi Hocevar skoru ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek idi.

- Hastalarda submandibular bez Hocevar skoru ortalaması ağız yanması olanlarda anlamlı düzeyde daha büyük ($p=0,027$) bulundu. Ayrıca Hocevar toplam skor ve Milic toplam skor ortalaması , submandibular bez Hocevar skoru ortalaması uyarılmamış tükürük akış hızı >0.1 ml/dk olanlarda anlamlı düzeyde daha düşük bulundu ($p=0,03$, $p=0,021$, $p=0,002$; sırasıyla).
- Hasta grubunda parotis bezi Hocevar skoru, submandibular bez Hocevar skoru, Hocevar toplam skor ve Milic toplam skor ile DMFT arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu görüldü ($p<0,05$).
- Hastalardaki immünsüpresif ilaç kullanım sıklığı %32,6 idi.
- Hocevar toplam skor ve Milic toplam skor ortalaması immünsüpresif ilaç kullanan kişilerde anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,020$, $p=0,010$; sırasıyla).
- İmmünsüpresif ilaç kullanmayan hastalarda çiğneme güçlüğü ve disfaji sıklığı anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p=0,029$ ve $p=0,012$; sırasıyla).

Çalışmamızda değerlendirilen US skorları ve DMFT indeksi arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu. US skorları ile bazı oral bulguların sıklığı arasında, uyarılmamış tükürük akış hızı ile bazı US skorları arasında, uyarılmamış tükürük akış hızı ile DMFT ve bazı oral semptomların sıklığı arasında anlamlı ilişkiler bulunmuş olsa da SS hasta grubunda oral bulguların hasta anamnezine dayalı subjektif verilerden elde edilmesi, hastaların kullandıkları ilaçların kullanım süresi ve dozlarına ilişkin verilerin yer almaması nedeniyle ilaç dozu ve kullanım sürelerinin standardize edilememesi, çalışmanın retrospektif dizaynı gereği kontrol grubunun herhangi bir tıbbi tarama istenmeden hasta beyanına dayalı kayıtlardaki sağlıklı bireylerden seçilmesi çalışmamızın limitasyonlarıdır. Daha geniş bir populasyonda, SS hastalarının kullandıkları ilaç türü , dozu ve kullanım sürelerinin belirlendiği, oral bulguların objektif olarak değerlendirilebildiği ve hastaların belirli aralıkla takip edildiği prospektif yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu tez çalışmasında SS hastalarında oral bulguların sıklığı ve değerlendirilen diğer parametrelerle korelasyonlarının araştırılması ile hastaların genel profilinin ortaya koyulması amaçlanmıştır. Hastalarda oral ve dental tutulumunun sıklığı ve derecesinin, US skorları ve tükürük akış hızı verileri hakkında fikir verebileceği

düşünülmektedir. Çalışmada elde edilen veriler SS hastalarında erken tanı ve tedavide diş hekimlerinin rolünün önemini pekiştirmektedir. Diş hekimleri ve romatologların hastaların tanı ve tedavisinde birlikte çalışmaları hastaların erken tanısı ve rehabilitasyonuna yardımcı olmaktadır.



7. KAYNAKLAR

(Bu tez çalışmasında Vancouver atıf sistemi kullanılmıştır.)

1. Fox RI. Sjögren's syndrome. *The Lancet*. 2005;366(9482):321-31.
2. Ramos-Casals M, Font J. Primary Sjogren's syndrome: current and emergent aetiopathogenic concepts. *Rheumatology*. 2005;44(11):1354-67.
3. Hyphantis T, Mantis D, Voulgari P, Tsifetaki N, Drosos A. The psychological defensive profile of primary Sjögren's syndrome patients and its relationship to health-related quality of life. *Clinical and Experimental Rheumatology-Incl Supplements*. 2011;29(3):485.
4. Cobb BL, Lessard CJ, Harley JB, Moser KL. Genes and Sjögren's syndrome. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2008;34(4):847-68.
5. Deshmukh US, Nandula SR, Thimmalapura PR, Scindia YM, Bagavant H. Activation of innate immune responses through Toll - like receptor 3 causes a rapid loss of salivary gland function. *Journal of oral pathology & medicine*. 2009;38(1):42-7.
6. Johansson ÅC, Nakken B, Sundler M, Lindqvist AKB, Johannesson M, Alarcón - Riquelme M, et al. The genetic control of sialadenitis versus arthritis in a NOD. Q× B10. Q F2 cross. *European journal of immunology*. 2002;32(1):243-50.
7. Isine Bolstad A, Jonsson R. Genetic aspects of Sjögren's syndrome. *Arthritis Research & Therapy*. 2002;4(6):1-7.
8. Bascones - Martínez A, García - García V, Meurman JH, Requena - Caballero L. Immune - mediated diseases: what can be found in the oral cavity? *International Journal of Dermatology*. 2015;54(3):258-70.
9. Margaix-Muñoz M, Bagán JV, Poveda R, Jiménez Y, Sarrión G. Sjögren's syndrome of the oral cavity. Review and update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009;14(7):E325-30.
10. Manthorpe R. Sjögren's syndrome criteria. *Annals of the rheumatic diseases*. 2002;61(6):482-4.
11. Saccucci M, Di Carlo G, Bossù M, Giovarruscio F, Salucci A, Polimeni A. Autoimmune diseases and their manifestations on oral cavity: diagnosis and clinical management. *Journal of immunology research*. 2018;2018(1):6061825.
12. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. The geoepidemiology of Sjögren's syndrome. *Autoimmunity reviews*. 2010;9(5):A305-A10.
13. Rischmueller M, Tieu J, Lester S. Primary Sjögren's syndrome. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2016;30(1):189-220.
14. Tzioufas AG, Voulgarelis M. Update on Sjögren's syndrome autoimmune epithelitis: from classification to increased neoplasias. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2007;21(6):989-1010.
15. Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Archives of internal medicine*. 2004;164(12):1275-84.
16. Bayetto K, Logan R. Sjögren's syndrome: a review of aetiology, pathogenesis, diagnosis and management. *Australian dental journal*. 2010;55:39-47.
17. Mossel E, Arends S, Bootsma H. Recent insights in the potential role of imaging modalities for diagnosing patients with primary Sjogren's syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2020;38(4):S310-S4.
18. Neelis DA, Roberts GD. Advances in equine ultrasonography. *The Veterinary Clinics of North America Equine Practice*. 2012;28(3):497-506.
19. Bhatia KSS, Dai Y-L. Routine and advanced ultrasound of major salivary glands. *Neuroimaging Clinics*. 2018;28(2):273-93.
20. Kalinowski M, Heverhagen JT, Rehberg E, Klose KJ, Wagner H-J. Comparative study of MR sialography and digital subtraction sialography for benign salivary gland disorders. *American journal of neuroradiology*. 2002;23(9):1485-92.

21. Baldini C, Talarico R, Tzioufas AG, Bombardieri S. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a critical review. *Journal of autoimmunity*. 2012;39(1-2):9-14.
22. Cornec D, Jousse-Joulin S, Pers JO, Marhadour T, Cochener B, Boissrame-Gastrin S, et al. Contribution of salivary gland ultrasonography to the diagnosis of Sjögren's syndrome: toward new diagnostic criteria? *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):216-25.
23. Sarmiento-Monroy JC, Mantilla RD, Rojas-Villarraga A, Anaya J-M. Sjögren's syndrome. Autoimmunity: From Bench to Bedside [Internet]: El Rosario University Press; 2013.
24. Bloch K, Buchanan W, Wohl M, Bunim J. Sjögren's syndrome: a clinical, pathological, and serological study of sixty-two cases. *Medicine*. 1965;44(3):187-231.
25. Ihrler S, Harrison JD. Mikulicz's disease and Mikulicz's syndrome: analysis of the original case report of 1892 in the light of current knowledge identifies a MALT lymphoma. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2005;100(3):334-9.
26. Stefanski A-L, Tomiak C, Pleyer U, Dietrich T, Burmester GR, Dörner T. The diagnosis and treatment of Sjögren's syndrome. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2017;114(20):354.
27. Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(11):1983-9.
28. Pillemer SR, Matteson EL, Jacobsson LT, Martens PB, Melton III LJ, O'Fallon WM, et al., editors. Incidence of physician-diagnosed primary Sjögren syndrome in residents of Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clinic Proceedings*; 2001: Elsevier.
29. Kabasakal Y, Kitapcioglu G, Turk T, Öder G, Durusoy R, Mete N, et al. The prevalence of Sjögren's syndrome in adult women. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2006;35(5):379-83.
30. Birlik M, Akar S, Gurler O, Sari I, Birlik B, Sarioglu S, et al. Prevalence of primary Sjögren's syndrome in Turkey: a population - based epidemiological study. *International journal of clinical practice*. 2009;63(6):954-61.
31. Cornec D, Jousse-Joulin S, Marhadour T, Pers J-O, Boissramé-Gastrin S, Renaudineau Y, et al. Salivary gland ultrasonography improves the diagnostic performance of the 2012 American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome. *Rheumatology*. 2014;53(9):1604-7.
32. Segal BM, Nazmul-Hossain AN, Patel K, Hughes P, Moser KL, Rhodus NL. Genetics and genomics of Sjögren's syndrome: research provides clues to pathogenesis and novel therapies. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2011;111(6):673-80.
33. Lessard CJ, Li H, Adrianto I, Ice JA, Rasmussen A, Grundahl KM, et al. Variants at multiple loci implicated in both innate and adaptive immune responses are associated with Sjögren's syndrome. *Nature genetics*. 2013;45(11):1284-92.
34. Choo SY. The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. *Yonsei medical journal*. 2007;48(1):11.
35. Nocturne G, Mariette X. Advances in understanding the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome. *Nature Reviews Rheumatology*. 2013;9(9):544-56.
36. Bjork A, Mofors J, Wahren-Herlenius M. Environmental factors in the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome. *Journal of Internal Medicine*. 2020;287(5):475-92.
37. Kawai T, Akira S. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. *Immunity*. 2011;34(5):637-50.
38. Daniels TE. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1984;27(2):147-56.
39. Jonsson R, Moen K, Vestrheim D, Szodoray P. Current issues in Sjögren's syndrome. *Oral diseases*. 2002;8(3):130-40.
40. Manoussakis MN, Kapsogeorgou EK. The role of intrinsic epithelial activation in the pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Journal of autoimmunity*. 2010;35(3):219-24.
41. Brkic Z, Maria NI, van Helden-Meeuwssen CG, van de Merwe JP, van Daele PL, Dalm VA, et al. Prevalence of interferon type I signature in CD14 monocytes of patients with Sjögren's syndrome and association with disease activity and BAFF gene expression. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(5):728-35.
42. Voulgarelis M, Tzioufas AG. Pathogenetic mechanisms in the initiation and perpetuation of Sjögren's syndrome. *Nature Reviews Rheumatology*. 2010;6(9):529-37.
43. Odani T, Chiorini JA. Targeting primary Sjögren's syndrome. *Modern rheumatology*. 2019;29(1):70-86.

44. Nordmark G, Rorsman F, Ronnblom L, Cajander S, Taussig M, Kampe O, et al. Autoantibodies to a-fodrin in primary Sjogren's syndrome and SLE detected by an in vitro transcription and translation assay. *Clinical and experimental rheumatology*. 2003;21(1):49-56.
45. Lavie F, Miceli-Richard C, Ittah M, Sellam J, Gottenberg J-E, Mariette X. Increase of B cell-activating factor of the TNF family (BAFF) after rituximab treatment: insights into a new regulating system of BAFF production. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(5):700-2.
46. Reksten TR, Jonsson MV. Sjögren's syndrome: an update on epidemiology and current insights on pathophysiology. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics*. 2014;26(1):1-12.
47. Katsifis GE, Moutsopoulos NM, Wahl SM. T lymphocytes in Sjögren's syndrome: contributors to and regulators of pathophysiology. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2007;32:252-64.
48. Sandhya P, Theyilamannil Kurien B, Danda D, Hal Scofield R. Update on pathogenesis of Sjogren's syndrome. *Current rheumatology reviews*. 2017;13(1):5-22.
49. Llamas - Gutierrez FJ, Reyes E, Martínez B, Hernández - Molina G. Histopathological environment besides the focus score in Sjögren's syndrome. *International journal of rheumatic diseases*. 2014;17(8):898-903.
50. Fox RI, Stern M. Sjögren's syndrome: mechanisms of pathogenesis involve interaction of immune and neurosecretory systems. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2002;31(2):3-13.
51. Moutsopoulos H. Sjögren's Syndrome: Autoimmune Epithelitis. *Clinical immunology and immunopathology*. 1994;72(2):162-5.
52. Al - Hashimi I, Khuder S, Haghighat N, Zipp M. Frequency and predictive value of the clinical manifestations in Sjögren's syndrome. *Journal of oral pathology & medicine*. 2001;30(1):1-6.
53. Ramos-Casals M, Daniels TE, Fox RI, Whitcher JP, Fragoulis GE, Skopouli FN, et al. Sjögren's syndrome. A clinician's pearls and myths in rheumatology. 2009:107-30.
54. Zhao Y, Li Y, Wang L, Li X-F, Huang C-B, Wang G-C, et al. Primary Sjögren syndrome in Han Chinese: clinical and immunological characteristics of 483 patients. *Medicine*. 2015;94(16):e667.
55. Leone M, Alunno A, Cafaro G, Valentini V, Marcucci E, Bartoloni E, et al. The clinical spectrum of primary Sjögren's syndrome: beyond exocrine glands. *Reumatismo*. 2017;69(3):93-100.
56. Lemp MA, Foulks GN. The definition and classification of dry eye disease. *Ocul Surf*. 2007;5(2):75-92.
57. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X, et al. Sjögren syndrome. *Nature reviews Disease primers*. 2016;2(1):1-20.
58. Fox PC, Bowman SJ, Segal B, Vivino FB, Murukutla N, Choueiri K, et al. Oral involvement in primary Sjögren syndrome. *The Journal of the American Dental Association*. 2008;139(12):1592-601.
59. Cimaz R, Casadei A, Rose C, Bartunkova J, Sediva A, Falcini F, et al. Primary Sjögren syndrome in the paediatric age: a multicentre survey. *European journal of pediatrics*. 2003;162:661-5.
60. Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren's Syndrome. *The New England journal of medicine*. 2018;378(10):931-9.
61. Fox RI, Liu AY. Sjögren's syndrome in dermatology. *Clinics in dermatology*. 2006;24(5):393-413.
62. Kittridge A, Routhouska SB, Korman NJ. Dermatologic manifestations of Sjögren syndrome. *Journal of cutaneous medicine and surgery*. 2011;15(1):8-14.
63. Stojan G, Baer AN, Danoff SK. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Current allergy and asthma reports*. 2013;13(4):354-60.
64. Ramos-Casals M, Font J, García-Carrasco M, Brito M-P, Rosas J, Calvo-Alen J, et al. Primary Sjögren syndrome: hematologic patterns of disease expression. *Medicine*. 2002;81(4):281-92.
65. Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Font J, Cervera R. Sjögren's Syndrome and Lymphoproliferative Diseases. *Cancer and autoimmunity: Elsevier*; 2000. p. 55-80.
66. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum*. 1993;36(3):340-7.
67. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos H, Alexander E, Carsons S, et al. European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. Classification criteria for Sjögren's

syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Annals of the rheumatic diseases*. 2002.

68. Gomes Pde S, Juodzbals G, Fernandes MH, Guobis Z. Diagnostic Approaches to Sjögren's syndrome: a Literature Review and Own Clinical Experience. *J Oral Maxillofac Res*. 2012;3(1):e3.

69. Brito-Zerón P, Theander E, Baldini C, Seror R, Retamozo S, Quartuccio L, et al. Early diagnosis of primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS task force clinical recommendations. *Expert review of clinical immunology*. 2016;12(2):137-56.

70. Shiboski S, Shiboski C, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data - driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis care & research*. 2012;64(4):475-87.

71. Takagi Y, Sumi M, Nakamura H, Iwamoto N, Horai Y, Kawakami A, et al. Ultrasonography as an additional item in the American College of Rheumatology classification of Sjögren's syndrome. *Rheumatology*. 2014;53(11):1977-83.

72. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: a consensus and data - driven methodology involving three international patient cohorts. *Arthritis & rheumatology*. 2017;69(1):35-45.

73. Vivino FB, Bunya VY, Massaro-Giordano G, Johr CR, Giattino SL, Schorpion A, et al. Sjogren's syndrome: An update on disease pathogenesis, clinical manifestations and treatment. *Clinical immunology (Orlando, Fla)*. 2019;203:81-121.

74. HUO AP, LIN KC, CHOU CT. Predictive and prognostic value of antinuclear antibodies and rheumatoid factor in primary Sjogren's syndrome. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2010;13(1):39-47.

75. Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, Heidenreich AM, Kitagawa K, Zhang S, et al. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjögren's Syndrome International Registry. *American journal of ophthalmology*. 2010;149(3):405-15.

76. Soto-Rojas AE, Kraus A. The oral side of Sjögren syndrome. Diagnosis and treatment. A review. *Archives of medical research*. 2002;33(2):95-106.

77. Daniels TE, Cox D, Shiboski CH, Schiødt M, Wu A, Lanfranchi H, et al. Associations between salivary gland histopathologic diagnoses and phenotypic features of Sjögren's syndrome among 1,726 registry participants. *Arthritis & Rheumatism*. 2011;63(7):2021-30.

78. Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S. The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjögren's syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjögren's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 1994;53(10):637-47.

79. Vinagre F, Santos M, Prata A, da Silva JC, Santos A. Assessment of salivary gland function in Sjögren's syndrome: the role of salivary gland scintigraphy. *Autoimmunity reviews*. 2009;8(8):672-6.

80. Niemela R, Takalo R, Paakko Eea, Suramo I, Paivansalo M, Salo T, et al. Ultrasonography of salivary glands in primary Sjogren's syndrome. A comparison with magnetic resonance imaging and magnetic resonance sialography of parotid glands. *Rheumatology*. 2004;43(7):875-9.

81. Varghese JC, Thornton F, Lucey BC, Walsh M, Farrell MA, Lee MJ. A prospective comparative study of MR sialography and conventional sialography of salivary duct disease. *AJR Am J Roentgenol*. 1999;173(6):1497-503.

82. Roberts C, Parker GJ, Rose CJ, Watson Y, O'Connor JP, Stivaros SM, et al. Glandular function in Sjogren syndrome: Assessment with dynamic contrast-enhanced MR imaging and tracer kinetic modeling—Initial experience. *Radiology*. 2008;246(3):845-53.

83. Martinoli C, Pretolesi F, Del Bono V, Derchi L, Mecca D, Chiaramondia M. Benign lymphoepithelial parotid lesions in HIV-positive patients: spectrum of findings at gray-scale and Doppler sonography. *AJR American journal of roentgenology*. 1995;165(4):975-9.

84. von Bültzingslöwen I, Sollecito TP, Fox PC, Daniels T, Jonsson R, Lockhart PB, et al. Salivary dysfunction associated with systemic diseases: systematic review and clinical management recommendations. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2007;103:S57. e1-S. e15.

85. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Sjögren syndrome. *Cmaj*. 2014;186(15):E579-E86.

86. Saraux A, Pers J-O, Devauchelle-Pensec V. Treatment of primary Sjögren syndrome. *Nature Reviews Rheumatology*. 2016;12(8):456-71.
87. Fauchais A-L, Ouattara B, Gondran G, Lalloue F, Petit D, Ly K, et al. Articular manifestations in primary Sjögren's syndrome: clinical significance and prognosis of 188 patients. *Rheumatology*. 2010;49(6):1164-72.
88. Amano O, Mizobe K, Bando Y, Sakiyama K. Anatomy and histology of rodent and human major salivary glands—Overview of the Japan salivary gland society-sponsored workshop—. *Acta histochemica et cytochemica*. 2012;45(5):241-50.
89. Pink R, Simek J, Vondrakova J, Faber E, Michl P, Pazdera J, et al. Saliva as a diagnostic medium. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of Palacky University in Olomouc*. 2009;153(2).
90. Porcheri C, Mitsiadis TA. Physiology, pathology and regeneration of salivary glands. *Cells*. 2019;8(9):976.
91. Aktaş A, Giray B, Aktaş G. Tükürük Salya; Özellikleri ve Görevleri Tanı Açısından Değeri. *ADO Klinik Bilimler Dergisi*. 2009;3(2):361-7.
92. Abdullah A, Rivas FF, Srinivasan A. Imaging of the salivary glands. *Seminars in roentgenology*. 2013;48(1):65-74.
93. Cho C, Tong S, Bhatia K, Wong K, Yuen H, Lee Y, et al. Unusual parotid gland lesions: a pictorial review. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2013;41(8):501-8.
94. Kessler AT, Bhatt AA. Review of the major and minor salivary glands, part 1: anatomy, infectious, and inflammatory processes. *Journal of clinical imaging science*. 2018;8.
95. Ellis H. Anatomy of the salivary glands. *Surgery (Oxford)*. 2012;30(11):569-72.
96. Bialek EJ, Jakubowski W, Zajkowski P, Szopinski KT, Osmolski A. US of the major salivary glands: anatomy and spatial relationships, pathologic conditions, and pitfalls. *Radiographics*. 2006;26(3):745-63.
97. Katz P, Hartl DM, Guerre A. Clinical ultrasound of the salivary glands. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2009;42(6):973-1000.
98. Carlson ER, Ord R. Textbook and color atlas of salivary gland pathology: diagnosis and management: John Wiley & Sons; 2009.
99. Kurtoğlu G, Durmuşoğlu M, Ecevit MC. Submandibular sialolithiasis perforating the floor of mouth: a case report. *Turkish Archives of Otorhinolaryngology*. 2015;53(1):35.
100. Capaccio P, Torretta S, Ottavian F, Sambataro G, Pignataro L. Modern management of obstructive salivary diseases. *Acta otorhinolaryngologica Italica : organo ufficiale della Società italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale*. 2007;27(4):161-72.
101. Howlett D, Alyas F, Wong K, Lewis K, Williams M, Moody A, et al. Sonographic assessment of the submandibular space. *Clinical radiology*. 2004;59(12):1070-8.
102. Ching A, Ahuja A. High-resolution sonography of the submandibular space: anatomy and abnormalities. *American Journal of Roentgenology*. 2002;179(3):703-8.
103. Adhikari R, Soni A. Submandibular sialadenitis and sialadenosis. 2020.
104. Abdel Razek AAK, Mukherji S. Imaging of sialadenitis. *The neuroradiology journal*. 2017;30(3):205-15.
105. Mandel L. Salivary gland disorders. *Medical Clinics*. 2014;98(6):1407-49.
106. Alyas F, Lewis K, Williams M, Moody A, Wong K, Ahuja A, et al. Diseases of the submandibular gland as demonstrated using high resolution ultrasound. *The British Journal of Radiology*. 2005;78(928):362-9.
107. Caglayan F, Bayrakdar IS. The intraoral ultrasonography in dentistry. *Nigerian journal of clinical practice*. 2018;21(2):125-33.
108. Hangiandreou NJ. AAPM/RSNA physics tutorial for residents: topics in US: B-mode US: basic concepts and new technology. *Radiographics*. 2003;23(4):1019-33.
109. Shankar VN, Praveena V, Amingad BB. Ultrasonography of salivary gland: A pictorial review. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*. 2014;26(1):61-7.
110. Zengel P, Schrötmair F, Reichel C, Paprottka P, Clevert D, editors. Sonography: the leading diagnostic tool for diseases of the salivary glands. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*; 2013: Elsevier.
111. David CM, Tiwari R. Ultrasound in maxillofacial imaging: A review. *Journal of Medicine, Radiology, Pathology and Surgery*. 2015;1(4):17-23.
112. Kossoff G. Basic physics and imaging characteristics of ultrasound. *World journal of surgery*. 2000;24(2):134-42.

113. Evirgen Ş, Kamburoğlu K. Review on the applications of ultrasonography in dentomaxillofacial region. *World journal of radiology*. 2016;8(1):50.
114. Pallagatti S, Sheikh S, Puri N, Mittal A, Singh B. To evaluate the efficacy of ultrasonography compared to clinical diagnosis, radiography and histopathological findings in the diagnosis of maxillofacial swellings. *European journal of radiology*. 2012;81(8):1821-7.
115. Marotti J, Heger S, Tinschert J, Tortamano P, Chuembou F, Radermacher K, et al. Recent advances of ultrasound imaging in dentistry—a review of the literature. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2013;115(6):819-32.
116. Aldrich JE. Basic physics of ultrasound imaging. *Critical care medicine*. 2007;35(5):S131-S7.
117. Abu-Zidan FM, Hefny AF, Corr P. Clinical ultrasound physics. *Journal of emergencies, trauma, and shock*. 2011;4(4):501-3.
118. Sharma S, Rasila D, Singh M, Mohan M. Ultrasound as a diagnostic boon in Dentistry a review. *Int J Sci Stud*. 2014;2(2):70-6.
119. Elbarbary M, Sgro A, Khazaei S, Goldberg M, Tenenbaum HC, Azarpazhooh A. The applications of ultrasound, and ultrasonography in dentistry: a scoping review of the literature. *Clinical oral investigations*. 2022;1-18.
120. Sites BD, Brull R, Chan VW, Spence BC, Gallagher J, Beach ML, et al. Artifacts and pitfall errors associated with ultrasound-guided regional anesthesia: Part II: a pictorial approach to understanding and avoidance. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2007;32(5):419-33.
121. Baad M, Lu ZF, Reiser I, Paushter D. Clinical significance of US artifacts. *Radiographics*. 2017;37(5):1408-23.
122. Baum G, Greenwood I, Slawski S, Smirnow R. Observation of internal structures of teeth by ultrasonography. *Science*. 1963;139(3554):495-6.
123. ÇAĞLAYAN F. TÜKÜRÜK BEZİ PATOLOJİLERİNİN TEŞHİSİNDE ULTRASONUN TANI DEĞERİ. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2016;25(3).
124. Hayashi T. Application of ultrasonography in dentistry. *Japanese Dental Science Review*. 2012;48(1):5-13.
125. Ghorayeb SR, Bertocini CA, Hinders MK. Ultrasonography in dentistry. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*. 2008;55(6):1256-66.
126. Bains VK, Mohan R, Gundappa M, Bains R. Properties, effects and clinical applications of ultrasound in periodontics: an overview. *Periodontal Practice Today*. 2008;5(4).
127. Badarinza M, Serban O, Maghear L, Bocsa C, Micu M, Porojan MD, et al. Multimodal ultrasound investigation (grey scale, Doppler and 2D-SWE) of salivary and lacrimal glands in healthy people and patients with diabetes mellitus and/or obesity, with or without sialosis. *Medical Ultrasonography*. 2019;21(3):257-64.
128. Organization WH. Oral health surveys: basic methods: World Health Organization; 2013.
129. Plemons JM, Al-Hashimi I, Marek CL. Managing xerostomia and salivary gland hypofunction: executive summary of a report from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *The Journal of the American Dental Association*. 2014;145(8):867-73.
130. Inanc N, Şahinkaya Y, Mumcu G, Özdemir FT, Paksoy A, Ertürk Z, et al. Evaluation of salivary gland ultrasonography in primary Sjögren's syndrome: does it reflect clinical activity and outcome of the disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(Suppl 118):S140-5.
131. Bukhari AF, Farag A, Papas A, Ganguly R, Campos H, Ramesh A. Salivary glands ultrasonography as a diagnostic aid in Sjögren syndrome: A prospective pilot investigation. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2021;132(2):172-81.
132. Hocevar A, Ambrozic A, Rozman B, Kveder T, Tomsic M. Ultrasonographic changes of major salivary glands in primary Sjogren's syndrome. Diagnostic value of a novel scoring system. *Rheumatology*. 2005;44(6):768-72.
133. Oruk YE, Çildağ MB, Karaman CZ, Çildağ S. Effectiveness of ultrasonography and shear wave sonoelastography in Sjögren syndrome with salivary gland involvement. *Ultrasonography*. 2021;40(4):584.
134. Krumrey-Langkammerer M, Haas J-P. Salivary gland ultrasound in the diagnostic workup of juvenile Sjögren's syndrome and mixed connective tissue disease. *Pediatric Rheumatology*. 2020;18:1-8.
135. Milic VD, Petrovic R, Boricic I, Radunovic G, Pejnovic N, Soldatovic I, et al. Major salivary gland sonography in Sjögren's syndrome: diagnostic value of a novel ultrasonography score (0–12) for parenchymal inhomogeneity. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2010;39(2):160-6.

136. Chisholm D, Mason D. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease. *Journal of clinical pathology*. 1968;21(5):656-60.
137. Jonsson R, Brokstad KA, Jonsson MV, Delaleu N, Skarstein K. Current concepts on Sjögren's syndrome—classification criteria and biomarkers. *European journal of oral sciences*. 2018;126:37-48.
138. Fox RI, Stern M, Michelson P. Update in Sjögren syndrome. *Current opinion in rheumatology*. 2000;12(5):391-8.
139. Mays JW, Sarmadi M, Moutsopoulos NM. Oral manifestations of systemic autoimmune and inflammatory diseases: diagnosis and clinical management. *Journal of Evidence Based Dental Practice*. 2012;12(3):265-82.
140. Vitali C. Classification criteria for Sjögren's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003;62(1):94-5.
141. Takagi Y, Kimura Y, Nakamura H, Sasaki M, Eguchi K, Nakamura T. Salivary gland ultrasonography: can it be an alternative to sialography as an imaging modality for Sjögren's syndrome? *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(7):1321-4.
142. Yazisiz V, Göçer M, Erbasan F, Uçar İ, Aslan B, Oygen Ş, et al. Survival analysis of patients with Sjögren's syndrome in Turkey: a tertiary hospital-based study. *Clinical rheumatology*. 2020;39:233-41.
143. Crincoli V, Di Comite M, Guerrieri M, Rotolo RP, Limongelli L, Tempesta A, et al. Orofacial manifestations and temporomandibular disorders of Sjögren syndrome: an observational study. *International journal of medical sciences*. 2018;15(5):475.
144. Mathews SA, Kurien BT, Scofield RH. Oral manifestations of Sjögren's syndrome. *Journal of dental research*. 2008;87(4):308-18.
145. Epstein JB, Villines DC, Sroussi HY. Oral symptoms and oral function in people with Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(1):132-3.
146. Likar - Manookin K, Stewart C, Al - Hashimi I, Curtis W, Berg K, Cherian K, et al. Prevalence of oral lesions of autoimmune etiology in patients with primary Sjogren's syndrome. *Oral diseases*. 2013;19(6):598-603.
147. Olate S, Muñoz D, Neumann S, Pozzer L, Cavalieri-Pereira L, de Moraes M. A descriptive study of the oral status in subjects with Sjögren's syndrome. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2014;7(4):1140.
148. Martins VA, Floriano TF, Leon EP, Villamarín LE, Deveza GB, Aikawa NE, et al. Primary dental care treatment in primary Sjögren's syndrome: a possible role in improving salivary flow rate. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40:2258-67.
149. Márton K, Boros I, Varga G, Zelles T, Fejérdy P, Zeher M, et al. Evaluation of palatal saliva flow rate and oral manifestations in patients with Sjögren's syndrome. *Oral diseases*. 2006;12(5):480-6.
150. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, del Pino-Montes J, et al. Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine*. 2008;87(4):210-9.
151. Pedersen AM, Reibel J, Nordgarden H, Bergem H, Jensen J, Nauntofte B. Primary Sjögren's syndrome: salivary gland function and clinical oral findings. *Oral diseases*. 1999;5(2):128-38.
152. Speight PM, Kaul A, Melsom RD. Measurement of whole unstimulated salivary flow in the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 1992;51(4):499-502.
153. Ferguson DB. The flow rate and composition of human labial gland saliva. *Archives of oral biology*. 1999;44:S11-S4.
154. Pedersen AML, Bardow A, Nauntofte B. Salivary changes and dental caries as potential oral markers of autoimmune salivary gland dysfunction in primary Sjögren's syndrome. *BMC clinical Pathology*. 2005;5:1-13.
155. Christensen LB, Petersen PE, Thorn JJ, Schiødt M. Dental caries and dental health behavior of patients with primary Sjögren syndrome. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2001;59(3):116-20.
156. Berman N, Vivino F, Baker J, Dunham J, Pinto A. Risk factors for caries development in primary Sjogren syndrome. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2019;128(2):117-22.
157. Boutsis EA, Paikos S, Dafni UG, Moutsopoulos HM, Skopouli FN. Dental and periodontal status of Sjögren's syndrome. *Journal of clinical periodontology*. 2000;27(4):231-5.

158. Çelenligil H, Eratalay K, Kansu E, Ebersole JL. Periodontal status and serum antibody responses to oral microorganisms in Sjögren's syndrome. *Journal of periodontology*. 1998;69(5):571-7.
159. Almståhl A, Wikström M, Stenberg I, Jakobsson A, Fagerberg - Mohlin B. Oral microbiota associated with hyposalivation of different origins. *Oral microbiology and immunology*. 2003;18(1):1-8.
160. Glavina A, Božić I, Parat K, Perković D, Biočina-Lukenda D, Martinović Kaliterna D, et al. Salivary Flow Rate and Oral Status in Patients with Primary Sjögren's Syndrome and Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis: A Cross-Sectional Study. *Diagnostics*. 2023;13(6):1057.
161. Molania T, Salehi M, Ehsani H, Moosazadeh M, Niksolat F, Rezaei A, et al. Comparison of periodontal indices, DMFT, xerostomia, hyposalivation and oral health-related quality of life in Sjögren's syndrome patients versus healthy individuals: a case-control study. *Dental and Medical Problems*. 2023;60(1):99-107.
162. Bootsma H, Spijkervet F, Kroese F, Vissink A. Toward new classification criteria for Sjögren's syndrome? *Arthritis and Rheumatism*. 2013;65(1):21-3.
163. Bookman AA, Shen H, Cook RJ, Bailey D, McComb RJ, Rutka JA, et al. Whole stimulated salivary flow: correlation with the pathology of inflammation and damage in minor salivary gland biopsy specimens from patients with primary Sjögren's syndrome but not patients with sicca. *Arthritis & Rheumatism*. 2011;63(7):2014-20.
164. Serrano J, López - Pintor RM, Fernández - Castro M, Ramírez L, Sanz M, López J, et al. Usefulness of implementing the OHIP - 14 questionnaire to assess the impact of xerostomia and hyposalivation on quality of life in patients with primary Sjögren's syndrome. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2022;51(9):810-7.
165. Osailan S, Pramanik R, Shirlaw P, Proctor G, Challacombe S. Clinical assessment of oral dryness: development of a scoring system related to salivary flow and mucosal wetness. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2012;114(5):597-603.
166. Pijpe J, Kalk WW, Vissink A. Clinical and immunological factors associated with low lacrimal and salivary flow rate in patients with primary Sjögren's syndrome. *The Journal of Rheumatology*. 2003;30(1):206-7.
167. Haga H-J. Clinical and immunological factors associated with low lacrimal and salivary flow rate in patients with primary Sjögren's syndrome. *The Journal of rheumatology*. 2002;29(2):305-8.
168. Ergun S, Çekici A, Topcuoglu N, Migliari D-A, Külekçi G, Tanyeri H, et al. Oral status and Candida colonization in patients with Sjögren's Syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010;15(2):e310-5.
169. Kang EH, Lee YJ, Hyon JY, Yun PY, Song YW. Salivary cytokine profiles in primary Sjögren's syndrome differ from those in non-Sjögren sicca in terms of TNF- α levels and Th-1/Th-2 ratios. *Clinical and Experimental Rheumatology-Incl Supplements*. 2011;29(6):970.
170. Pijpe J, Kalk W, Bootsma H, Spijkervet F, Kallenberg C, Vissink A. Progression of salivary gland dysfunction in patients with Sjögren's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(1):107-12.
171. Theander E, Andersson SI, Manthorpe R, Jacobsson LT. Proposed core set of outcome measures in patients with primary Sjögren's syndrome: 5 year follow up. *The Journal of rheumatology*. 2005;32(8):1495-502.
172. Zhang X, Feng R, Zhao J, Wang Y, He J, Liu L, et al. Salivary gland ultrasonography in primary Sjögren's syndrome from diagnosis to clinical stratification: a multicentre study. *Arthritis Research & Therapy*. 2021;23:1-9.
173. Cornec D, Jousse - Joulin S, Pers JO, Marhadour T, Cochener B, Boisramé - Gastrin S, et al. Contribution of salivary gland ultrasonography to the diagnosis of Sjögren's syndrome: toward new diagnostic criteria? *Arthritis & Rheumatism*. 2013;65(1):216-25.
174. Le Goff M, Cornec D, Jousse-Joulin S, Guellec D, Costa S, Marhadour T, et al. Comparison of 2002 AECG and 2016 ACR/EULAR classification criteria and added value of salivary gland ultrasonography in a patient cohort with suspected primary Sjögren's syndrome. *Arthritis research & therapy*. 2017;19:1-10.

175. Jousse-Joulin S, Gatineau F, Baldini C, Baer A, Barone F, Bootsma H, et al., editors. Modification of the classification criteria for primary Sjögren syndrome: An International vignette survey. American College of Rheumatology; 2017.
176. Astorri E, Sutcliffe N, Richards PS, Suchak K, Pitzalis C, Bombardieri M, et al. Ultrasound of the salivary glands is a strong predictor of labial gland biopsy histopathology in patients with sicca symptoms. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2016;45(6):450-4.
177. El Miedany YM, Ahmed I, Mourad HG, Mehanna AN, Aty SA, Gamal HM, et al. Quantitative ultrasonography and magnetic resonance imaging of the parotid gland: can they replace the histopathologic studies in patients with Sjogren's syndrome? *Joint Bone Spine*. 2004;71(1):29-38.
178. Baldini C, Luciano N, Tarantini G, Pascale R, Sernissi F, Mosca M, et al. Salivary gland ultrasonography: a highly specific tool for the early diagnosis of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis research & therapy*. 2015;17:1-8.
179. Delli K, Dijkstra PU, Stel AJ, Bootsma H, Vissink A, Spijkervet FK. Diagnostic properties of ultrasound of major salivary glands in Sjögren's syndrome: a meta - analysis. *Oral diseases*. 2015;21(6):792-800.
180. Milic VD, Petrovic RR, Boricic IV, Marinkovic-Eric J, Radunovic GL, Jeremic PD, et al. Diagnostic value of salivary gland ultrasonographic scoring system in primary Sjögren's syndrome: a comparison with scintigraphy and biopsy. *The Journal of rheumatology*. 2009;36(7):1495-500.
181. Yonetsu K, Takagi Y, Sumi M, Nakamura T, Eguchi K. Sonography as a replacement for sialography for the diagnosis of salivary glands affected by Sjögren's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2002;61(3):276-7.
182. Makula É, Pokorny G, Kiss M, Vörös E, Kovács L, Kovács A, et al. The place of magnetic resonance and ultrasonographic examinations of the parotid gland in the diagnosis and follow-up of primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology*. 2000;39(1):97-104.
183. Delli K, Arends S, van Nimwegen JF, Dijkstra PU, Stel AJ, Spijkervet FK, et al. Ultrasound of the major salivary glands is a reliable imaging technique in patients with clinically suspected primary Sjögren's syndrome. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*. 2018;39(03):328-33.
184. Zhang X, Zhang S, He J, Hu F, Liu H, Li J, et al. Ultrasonographic evaluation of major salivary glands in primary Sjögren's syndrome: comparison of two scoring systems. *Rheumatology*. 2015;54(9):1680-7.
185. De Vita S, Lorenzon G, Rossi G, Sabella M, Fossaluzza V. Salivary gland echography in primary and secondary Sjögren's syndrome. *Clinical and experimental rheumatology*. 1992;10(4):351-6.
186. Jousse-Joulin S, d'Agostino MA, Nicolas C, Naredo E, Ohrndorf S, Backhaus M, et al. Video clip assessment of a salivary gland ultrasound scoring system in Sjögren's syndrome using consensual definitions: an OMERACT ultrasound working group reliability exercise. *Annals of the rheumatic diseases*. 2019;78(7):967-73.
187. Mossel E, Arends S, van Nimwegen JF, Delli K, Stel AJ, Kroese FG, et al. Scoring hypoechogenic areas in one parotid and one submandibular gland increases feasibility of ultrasound in primary Sjögren's syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018;77(4):556-62.
188. Takashima S, Morimoto S, Tomiyama N, Takeuchi N, Ikezoe J, Kozuka T. Sjogren syndrome: comparison of sialography and ultrasonography. *Journal of clinical ultrasound*. 1992;20(2):99-109.
189. Salaffi F, Argalia G, Carotti M, Giannini FB, Palombi C. Salivary gland ultrasonography in the evaluation of primary Sjögren's syndrome. Comparison with minor salivary gland biopsy. *The Journal of Rheumatology*. 2000;27(5):1229-36.
190. Wernicke D, Hess H, Gromnica-Ihle E, Krause A, Schmidt WA. Ultrasonography of salivary glands--a highly specific imaging procedure for diagnosis of Sjögren's syndrome. *The Journal of Rheumatology*. 2008;35(2):285-93.
191. Jousse-Joulin S, Nowak E, Cornec D, Brown J, Carr A, Carotti M, et al. Salivary gland ultrasound abnormalities in primary Sjögren's syndrome: consensual US-SG core items definition and reliability. *RMD open*. 2017;3(1):e000364.
192. van Ginkel MS, Glaudemans AW, van der Vegt B, Mossel E, Kroese FG, Bootsma H, et al. Imaging in primary Sjögren's syndrome. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(8):2492.
193. Takagi Y, Sasaki M, Eida S, Katayama I, Hashimoto K, Nakamura H, et al. Comparison of salivary gland MRI and ultrasonography findings among patients with Sjögren's syndrome over a wide age range. *Rheumatology*. 2022;61(5):1986-96.

194. Izumi M, Eguchi K, Nakamura H, Nagataki S, Nakamura T. Premature fat deposition in the salivary glands associated with Sjögren syndrome: MR and CT evidence. *American Journal of Neuroradiology*. 1997;18(5):951-8.
195. Lee K-A, Lee S-H, Kim H-R. Diagnostic and predictive evaluation using salivary gland ultrasonography in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(Suppl 112):165-72.
196. Qi X, Sun C, Tian Y, Han Y, Peng C, Jin H, et al. Comparison of the diagnostic value of four scoring systems in primary sjögren's syndrome patients. *Immunology Letters*. 2017;188:9-12.
197. Salaffi F, Carotti M, Iagnocco A, Luccioli F, Ramonda R, Sabatini E, et al. Ultrasonography of salivary glands in primary Sjögren's syndrome: a comparison with contrast sialography and scintigraphy. *Rheumatology*. 2008;47(8):1244-9.
198. Aung W, Murata Y, Ishida R, Takahashi Y, Okada N, Shibuya H. Study of quantitative oral radioactivity in salivary gland scintigraphy and determination of the clinical stage of Sjögren's syndrome. *Journal of Nuclear Medicine*. 2001;42(1):38-43.
199. Tighe J, Bailey B, Khan M, Stavrou M, Todd C. Relation of preoperative sialographic findings with histopathological diagnosis in cases of obstructive sialadenitis of the parotid and submandibular glands: retrospective study. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1999;37(4):290-3.
200. Yalcinkaya Y, Mumcu G, Özdemir FT, Kuruş RE, Ünal AU, Direskeneli H, et al. Are salivary gland ultrasonography scores associated with salivary flow rates and oral health-related quality of life in Sjögren syndrome? *The Journal of rheumatology*. 2020;47(12):1774-9.
201. Theander E, Mandl T. Primary Sjögren's syndrome: diagnostic and prognostic value of salivary gland ultrasonography using a simplified scoring system. *Arthritis Care & Research*. 2014;66(7):1102-7.
202. Zabotti A, Zandonella Callegger S, Gandolfo S, Valent F, Giovannini I, Cavallaro E, et al. Hyperechoic bands detected by salivary gland ultrasonography are related to salivary impairment in established Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(Suppl 118):146-52.
203. Hofauer B, Mansour N, Heiser C, Gahleitner C, Thuermel K, Bas M, et al. Sonoelastographic modalities in the evaluation of salivary gland characteristics in Sjögren's syndrome. *Ultrasound in medicine & biology*. 2016;42(9):2130-9.
204. Carotti M, Salaffi F, Manganelli P, Argalia G. Ultrasonography and Colour Doppler Sonography of Salivary Glands in Primary Sjo" gren's Syndrome. *Clinical rheumatology*. 2001;20:213-9.
205. Gottenberg J-E, Ravaud P, Puéchal X, Le Guern V, Sibilia J, Goeb V, et al. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjögren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial. *Jama*. 2014;312(3):249-58.
206. Kruize A, Hene R, Kallenberg C, Van Bijsterveld O, Van Der Heide A, Kater L, et al. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjögren's syndrome: a two year double blind crossover trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 1993;52(5):360-4.
207. Wang S-Q, Zhang L-W, Wei P, Hua H. Is hydroxychloroquine effective in treating primary Sjogren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2017;18:1-13.
208. Mavragani CP, Nezos A, Moutsopoulos HM. New advances in the classification, pathogenesis and treatment of Sjogren's syndrome. *Current opinion in rheumatology*. 2013;25(5):623-9.
209. Tai V, Suppiah R. Autoimmune dysphagia. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*. 10.1097.