

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**OTOİMMÜN HASTALIKLARDA TÜKÜRÜK BEZİ
FONKSİYONLARININ SİNTİGRAFİK OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Harun SÜSLÜ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Mustafa YILDIZ

Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 1415 proje numarası ile desteklenmiştir.

ISPARTA - 2007

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

İÇİNDEKİLER	i
ÖNSÖZ	iii
KISALTMALAR	iv
TABLO DİZİNİ	v
GRAFİK DİZİNİ	vii
RESİM DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Parotis Bezi	3
2.2. Submandibular Bez.....	4
2.3. Sublingual Bez	4
2.4. Minör Bezler	5
2.5. Mikroanatomi ve Histoloji.....	5
2.6. Tükürük Fonksiyonları	7
2.7. Elektrolitler	10
2.8. İnfiltrate Eden Lenfositlerin Fenotipi	11
2.8.1. T Hücre Kompartmanı	11
2.8.2. B Hücre Kompartmanı.....	11
2.8.3. Sitokin Profili.....	11
2.8.4. İnterlökin 10 (IL-10).....	12
2.8.5. Tükürük İmmüoglobulinleri	12
2.8.6. Tükürük Oto Antikorları	13
2.8.6.1. İmmüoglobulin A (IgA).....	13
2.8.6.2. Tümör Nekroz Faktörü (TNF- α).....	14
2.8.6.3. İnterferon-Gama (INF- γ)	14

2.9. Otoimmün Hastalıklar.....	15
2.9.1. Sjögren Sendromu.....	16
2.9.2. Sekonder Sjögren Sendromu	18
2.9.3. Romatoid Artrit.....	19
2.9.4. Hashimoto Hastalığı.....	20
2.10. Tükürük Bezlerinin Görüntüleme Yöntemleri.....	21
2.10.1. Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri	21
2.10.2. Nükleer Tıp Yöntemleri.....	22
2.10.2.1. Tükürük Bezi Sintigrafisi - Teknesyum-99m (Tc-99m).....	22
2.10.2.2. Galyum-67 sintigrafisi	25
2.10.2.3. In-111 yada Tc-99m ile İşaretli Lökosit Sintigrafisi	25
2.11. Tükürük Bezi Anormalliklerinin Sintigrafik Görünümleri.....	27
3. MATERYAL VE METOD	28
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	59
6. ÖZET	64
7. SUMMARY	65
8. KAYNAKLAR	66

ÖNSÖZ

Eşsiz deneyimlerini bizlerle paylaşarak naçizane Nükleer Tıp nosyonumuzun gelişmesinde kuşkusuz en büyük pay sahibi değerli hocalarım Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım Doç. Dr. Mustafa YILDIZ'a, değerli hocam Yrd. Doç. Dr. S. Süreyya ÇERÇİ'ye,

Eğitimime katkılarından dolayı Yrd.Doç.Dr.Berna OKUDAN 'a,

Asistanlık dönemim boyunca dayanışma ve uyum içinde çalıştığım sevgili arkadaşlarım Dr. F. Meltem ÖZBEK, Dr. Semahat SAĞLAM, Dr. Aslıhan İLHAN, Dr. Yadigar KILIÇKAYA ve Nükleer Tıp kliniğinin tüm personeline, tezime yaptıkları katkılar için İç hastalıkları Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Ercan TUNÇ'a, Yrd. Doç. Dr. Mehmet ŞAHİN'e, Dr. Oğuzhan AKSU ve İç hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm asistanlarına, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda Yrd. Doç. Dr. Selçuk KAYA'ya ve Dr. Mehmet Salih ARIKAN'a, Biyokimya Anabilim Dalı'nda Dr. Yusuf KARA'ya, Fizyoloji Anabilim Dalı'dan Arş. Gör. Gökhan CESUR'a, Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan Dr. Tufan NAYİR'e

Her konuda olduğu gibi, tezimi hazırlamamda da benden sevgisini, saygısını, anlayışını ve yardımını esirgemeyerek bana destek olan hayat arkadaşım eşim Dr. Feride Ekimler SÜSLÜ'ye ve ailemizin neşe kaynağı biricik kızım Beyza'ya, tüm yaşantım boyunca gerek manevi gerekse maddi desteklerini sonuna kadar benim için kullanan ve bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan sevgili aileme teşekkür ederim.

Dr. Harun SÜSLÜ

Isparta - 2007

KISALTMALAR

SS	: Sjögren Sendromu
pSS	: Primer Sjögren Sendromu
SSS	: Sekonder Sjögren Sendromu
RA	: Romatoid Artrit
HH	: Hashimoto Hastalığı
PI	: Perfüzyon indeks
MA	: Maksimum Akümülyasyon
MS	: Maksimum Sekresyon
UO	: Uptake Oranı
SağP	: Sağ parotis
SolP	: Sol parotis
Sağ Smb	: Sağ submandibular
Sol Smb	: Sol submandibular
Tc-99m	: Teknesyum 99m
Ga-67	: Galyum 67
In-111	: İndium 111
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
RF	: Romatoid faktör
CRP	: C-reaktif protein
TNF-α	: Tümör nekroz faktör alfa
INF-γ	: İnterferon gama
IL-10	: İnterlökin 10
IgA	: İmmünglobulin A
ROI	: Regions of interest (ilgi alanları)

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Otoimmün hastalıklarının spektrumu	16
Tablo 2: Olguların demografik özellikleri	35
Tablo 3: Grup 1 (pSS) için elde edilmiş olan minimum, maksimum, ortanca ve standard sapma değerleri	36
Tablo 4: Grup 2 (SSS) için elde edilmiş olan minimum, maksimum, ortanca ve standard sapma değerleri	34
Tablo 5: Grup 3 (RA'lı hastalar) için elde edilmiş olan minimum, maksimum, ortanca ve standard sapma değerleri	38
Tablo 6: Grup 4 (HH) için elde edilmiş olan minimum, maksimum, ortanca ve standard sapma değerleri	39
Tablo 7: Grup 5 (Kontrol grubu) için elde edilmiş olan minimum, maksimum, ortanca ve standard sapma değerleri	40
Tablo 8: Olgu grupları için SağP ve SolP bezler ayrı olmak üzere 12 sintigrafik parametrenin Kruskal-Wallis Anova testi sonucuna göre elde edilmiş p değerleri	41
Tablo 9: Gruplar arasında Kruskal-wallis testinde anlamlı sonuç elde edilen parametrelerden SağP Tmin değerinin Mann Whitney U testine göre karşılaştırmalı sonuçları	42
Tablo 10: Gruplar arasında Kruskal-wallis testinde anlamlı sonuç elde edilen parametrelerden SolP PI değerinin Mann Whitney U testine göre karşılaştırmalı sonuçları	42
Tablo 11: Gruplar arasında Kruskal-wallis testinde anlamlı sonuç elde edilen parametrelerden Sağ ve sol P MA değerlerinin Mann Whitney U testine göre karşılaştırmalı sonuçları	43
Tablo 12: Gruplar arasında Kruskal-wallis testinde anlamlı sonuç elde edilen parametrelerden Sağ ve sol P MS değerlerinin Mann Whitney U testine göre karşılaştırmalı sonuçları	43
Tablo 13: Gruplar arasında Kruskal-wallis testinde anlamlı sonuç elde edilen parametrelerden Sağ ve Sol P UO değerlerinin Mann Whitney U testine göre karşılaştırmalı sonuçları	44
Tablo 14: Olgu grupları için Sağ Sbm ve Sol Sbm bezler ayrı olmak üzere 12 sintigrafik parametrenin Kruskal-Wallis Anova testi sonucuna göre elde edilmiş p değerleri	47
Tablo 15: Gruplar arasında Kruskal-wallis testinde anlamlı sonuç elde edilen parametrelerden Sağ ve sol Smb Tmax değerlerinin Mann Whitney U testine göre karşılaştırmalı sonuçları	48
Tablo 16: Gruplar arasında Kruskal-wallis testinde anlamlı sonuç elde edilen parametrelerden Sağ ve sol Smb Tmin değerlerinin Mann Whitney U testine göre karşılaştırmalı sonuçları	49

Tablo 17: Gruplar arasında Kruskal-wallis testinde anlamlı sonuç elde edilen parametrelerden Sağ ve sol Smb PI değerlerinin Mann Whitney U testine göre karşılaştırmalı sonuçları	49
Tablo 18: Gruplar arasında Kruskal-wallis testinde anlamlı sonuç elde edilen parametrelerden Sağ ve sol Smb MA değerlerinin Mann Whitney U testine göre karşılaştırmalı sonuçları	50
Tablo 19: Gruplar arasında Kruskal-wallis testinde anlamlı sonuç elde edilen parametrelerden Sağ ve sol Smb MS değerlerinin Mann Whitney U testine göre karşılaştırmalı sonuçları	51
Tablo 20: Gruplar arasında Kruskal-wallis testinde anlamlı sonuç elde edilen parametrelerden Sol Smb UO değerinin Mann Whitney U testine göre karşılaştırmalı sonuçları	51
Tablo 21: Gruplara ait serumda çalışılan RF, CRP ve ESH ortalama değerleri	54
Tablo 22: Gruplara ait tükürükte çalışılan Na, Cl, amilaz ve immün parametrelerin ortalama değerleri	54
Tablo 23: Tüm gruplarda serumda ve tükürükte çalışılan labaratuvar bulgularının kontrol grubu ile karşılaştırmalı sonuçları	55
Tablo 24: Primer Sjögren Sendrom'lu hasta grubunda sintigrafik değerlerin serum ve tükürükte çalışılan parametreler ile korelasyonu sonucu elde edilen p değerleri	56
Tablo 25: Sekonder Sjögren Sendrom'lu hasta grubunda sintigrafik değerlerin serum ve tükürükte çalışılan parametreler ile korelasyonu sonucu elde edilen p değerleri	56
Tablo 26: Romatoid Artrit'li hasta grubunda sintigrafik değerlerin serum ve tükürükte çalışılan parametreler ile korelasyonu sonucu elde edilen p değerleri	57
Tablo 27: Hashimoto Hastalığı grubunda sintigrafik değerlerin serum ve tükürükte çalışılan parametreler ile korelasyonu sonucu elde edilen p değerleri	58
Tablo 28: Sağlıklı kontrol grubunda sintigrafik değerlerin serum ve tükürükte çalışılan parametreler ile korelasyonu sonucu elde edilen p değerleri	58

GRAFİK DİZİNİ

Grafik 1: Tükürük bezi sintigrafisinde bir tükürük bezine ait zaman-aktivite eğrisi ve bu eğri üzerinde limon suyu ile stimülasyon öncesi maksimum (Tmax) aktiviteye ulaştığı zaman ile stimülasyon sonrası minimum (Tmin) aktiviteye indiği noktalar görülmektedir.....	32
Grafik 2: Tükürük bezi sintigrafisinde zaman aktivite eğrisi.....	34
Grafik 3: Sağ ve Sol parotis bezi ortalama değerleri bakımından maksimum akümüülasyon (MA) ve maksimum sekresyon (MS) değerlerinin 5 grup arasındaki dağılımı	45
Grafik 4: Sağ ve sol Submandibular bez ortalama değerleri bakımından maksimum akümüülasyon (MA) ve maksimum sekresyon (MS) değerlerinin 5 grup arasındaki dağılımı.....	54

RESİM DİZİNİ

Resim 1: Kompozit görüntü üzerinden sağ parotis gland, sol parotis gland, sağ submandibular gland ve sol submandibular gland ile geri plana ait oluşturulmuş ilgi alanları gösterilmesi	31
Resim 2: Birer dakikalık 44 görüntü (X:limon suyu ile oral sitimulasyon).....	31
Resim 3: Perfüzyon indeksi hesaplanmasında 1. dakidaki bezin uptake'i / backraund aktivite formülü kullanılır. Parotis ve submandibular bezlere ait ROI'ler ve backraund'a ait ROI'ler izlenmektedir	32
Resim 4: A:Tükürük bezi sintigrafisinde normal bir olgunun 1.dakika dinamik görüntüsü B: Tükürük bezlerinde oral sitimülasyon öncesi maksimum aktivitenin bulunduğu görüntü (Tmax). C: Tükürük bezlerinde oral sitimülasyon sonrası minimum aktivitenin bulunduğu görüntü (Tmin).....	33
Resim 5: Normal bir olgunun tükürük bezi sintigrafisi görüntüsü x ile işaretli bölümde limon sitimulasyonu sonucu parotis ve submandibular bezlerde aktivitenin boşaldığı izlenmektedir	45
Resim 6: Aynı hastanın zaman aktivite eğrisi limon stimulasyonu sonucunda her iki parotis bezi boşalmış olarak izlenmektedir	46
Resim 7: Primer Sjögren Sendromu olan bir hastanın tükürük bezi sintigrafisinde her iki parotis ve submandibular bezde uptake ve limon stimulasyonuna cevap izlenmemektedir	46
Resim 8: Primer Sjögren Sendrom'lu aynı hastanın her iki parotis bezlerine ait zaman aktivite eğrisi izlenmektedir. Bezde uptake ve ekstraksiyon düşük düzeyde ve limon stimulasyonu sonrası sekresyon fonksiyonu izlenmemektedir	47
Resim 9: Normal bir olgunun tükürük bezi sintigrafisi görüntüsü x ile işaretli bölümde limon sitimulasyonu sonucu parotis ve submandibular bezlerde aktivitenin boşaldığı izlenmektedir	52
Resim 10: Aynı hastanın zaman aktivite eğrisi limon stimulasyonu sonucunda her iki submandibular bezleri boşalmış olarak izlenmektedir.....	52
Resim 11: Primer Sjögren Sendromu olan bir hastanın tükürük bezi sintigrafisinde her iki parotis bezlerinde uptake izlenirken submandibular bezde uptake ve limon stimulasyonuna cevap izlenmemektedir	53
Resim 12: Primer Sjögren Sendrom'lu aynı hastanın her iki submandibular bezlerine ait zaman aktivite eğrisi izlenmektedir. Bezde uptake ve ekstraksiyon düşük düzeyde ve limon stimulasyonu sonrası sekresyon fonksiyonu izlenmemektedir	53

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tükürük ağız içindeki birleşik sıvının genel adıdır. Bu sıvı değişik bezlerin salgılarını, gıda artıklarını, mikroorganizmaları ve oral epitel artıklarını içerir. Tükürük bezleri: Parotisler, submandibular ve sublingual bezlerden (major bezler) oluşur. Ayrıca dudak, yanak, damak molar ve retromolar bölge ile tonsiller bölgesindeki pek çok bezler (minör) bulunur. Değişik tükürük bezlerinin salgıları ağıza değişik bölgelerden girerler. Örneğin parotis salgısı molar bölgeden, lingual bez salgısı alt ön gurup dişlerin lingual yüze bakan kısmından girer. Kapiller kuvvetlerin etkisi, diffüzyon dil dudak ve yanak kaslarının etkisiyle tükürük hem karışır hem de her bölgeye yayılır. Günlük salgı miktarı 1-1,5 litre arasındadır. Tükürük salgılanması uyaran ile salgılanma ve dinlenim halinde salgılanma olarak farklılık gösterir (1).

Otoimmün hastalıklar, patolojik organ hasarının temelini, self antijenlerin lenfositler tarafından tanınmasının oluşturduğu heterojen bir grup hastalıktır. İmmün aracılı hastalıklar toplumun %5'ini etkiler ve morbidite ve mortalitenin başlıca nedenidir. Bu hastalıklar iki ana bölümde ele alınırlar: organ spesifik ve sistemik. Göreceli olarak sık görülen organ spesifik otoimmün hastalık örnekleri tiroid hücre hasarının hipotiroidiye yol açabildiği tiroiditis; pankreatik adacıklarda bulunan insülin salan beta hücrelerinin harap olduğu tip I diyabet yada Sjögren Sendromu (SS) ve Romatoid Artrit (RA) gibi organa özgü olmayan (sistemik) olabilirler. Bu tip hastalıkların ortaya çıkışında genetik faktörler önemlidir ve tümünün 6.kromozomdaki insan lokosit antijen (HLA) genleri ile ilişkileri bilinmektedir. Bu hastalıkların çoğunda immün aracılı yıkımdan T lenfositler sorumludur (2). Sistemik hastalıklarda ekzokrin organların lenfositik infiltrasyonu ile karakterize kronik, sistemik inflamasyonu sık görülmektedir. Bu hastalarda gözyaşı ve tükürük bezlerinin infiltrasyonu sonucu sekresyonların azalmasına bağlı kuru göz (kseroftalmi) ve kuru ağız (kserostomi) bulunmaktadır. Bu iki bulguya sikka semptomları denilmektedir (3).

Tükürük bezi sintigrafisi ağız kuruluğu etyolojisinin araştırılmasında, Sjögren Sendromunda (SS), akut ve kronik siyaloadenitlerde, obstrüktif patolojilerde, tükürük bezi kitlelerinin varlığında tükürük bezi fonksiyonlarını incelenmesi amacı ile kullanılan bir yöntemdir. Tükürük bezi disfonksiyonu araştırılmasında sintigrafik bulgular yorumlanırken, radyoaktif maddenin yani Teknesyum-99m perteknetat'ın (Tc-99m)

tükürük bezlerindeki tutulum, akümülyasyon ve sekresyon aşamalarında çeşitli kantitatif parametreler hesaplanmaktadır (4).

Bu araştırmanın amacı otoimmün hastalıklarda tükürük bezi fonksiyonlarının sintigrafik olarak değerlendirmek ve bu hastalarda tükürük bezi tutulumunu ve hastalık aktivasyonunu gösteren serumda romatoid faktör (RF), C-reaktif protein (CRP), Eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) ve tükürükte Na, Cl, Amilaz, IgA, TNF- α , Interferon- γ ve IL-10 parametrelerini sintigrafik parametreler ile ilişkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Tükürük adı verilen ve önemli fonksiyonları olan salgı, tükürük bezleri tarafından oluşturulur. Tükürük bezleri major ve minör tükürük bezleri olmak üzere iki gruba ayrılır. Parotis, Submandibuler ve Sublingual tükürük bezi olmak üzere 3 çift majör tükürük bezi var olup bunlar tükürük üretiminde ana role sahiptir. Ağız içinde, solunum ve sindirim sisteminin üst kısmında, trakea ve paranasal sinüsler yerleşik yaklaşık 600-1000 adet kadar olan minör tükürük bezlerinin tükürük üretimine katkısı vardır (5).

2.1. Parotis Bezi

En büyük tükürük bezi olan parotis, 20-25 gr ağırlığındadır. Kulağın ön ve aşağısında ve ramus mandibulanın arkasında yer alır. Kraniokaudal olarak; ortalama 5 cm., ventrodorsal olarak; 3 cm. boyutlarında düzensiz, geniş şekilli ve unilobular bir bezdir. Parotis bezinin salgısı Stenon kanalı aracılığı ile ağız boşluğuna ulaşır (6).

Arteria Karotis Eksterna'nın dalları parotis bezinin beslenmesinden sorumludur. Parotid loj arteryel damar ağından zengindir. Arteryel kompartman glandın derin parçasının içinde olup Eksternal Karotis arter, İnternal Maksiller ve Superfisial Temporal arterler bulunur. Venöz kompartman parotisin arka kısmında yer alır. Fasial sinirin derinindedir. Venler sinir ve arterler arasında seyreder. Sinirler yüzeide, arterler derindedir. Esas venöz drenajı sağlayan Retromandibular ven, posteroaurikular vene katılıp v.jugularis eksternayı oluştururlar.

Parotis salgılamayı yaptıran sempatik ve parasempatik innervasyona sahiptir. Sempatik sinirler C2-4 (Servikal 2-4) dorsal segmentlerden başlayan lifler ganglion servikale superiora bir kesilme gösterdikten sonra postganglioner lifler olarak karotis arteri boyunca tükürük bezlerine dağılırlar. Bu beze giden lifler kapillerler üzerinde vazokonstrüktör etki yaparak bezden bol müsinli koyu bir tükürük çıkmasına sebep olurlar. Parotise gelen parasempatik lifler, nucleus salivatorius inferior medulla oblongatadan çıkar, n.glossopharyngeus içinde ilerler ve n.tympanikus ve n.petrozus minör ile ganglion oticum'a gelirler. Buradan çıkan postganglioner parasempatik lifler nervus auriculotemporalis'e katılarak parotis bezine gelirler. Vazodilatatör etkiye sahip olan parasempatik lifler asetilkolinin etkisi ile bol ve sulu salgıya sebep olurlar.

Parotis lenf nodları embriyolojik olarak glanddan önce gelişir. Lenfatik drenaj, paraparotik ve intraparotik nodlara olur. Paraparotik nodlar daha fazla olup temporal bölgeyi, skalp ve aurikulyayı drene eder. İntraparotik nodlar ise posterior nazofarenks, yumuşak damak ve kulağın drenajını sağlar (7).

2.2. Submandibular Bez

Submandibular bez parotid bezin yarı ağırlığında olup submaksiller bez olarak adlandırılır. Bu bez digastrik kasın anterior ve posterior karınları ve mandibulanın inferior sınırı arasında kalan submandibular üçgen içerisinde yer alır. Bu bez mylohyoid kasın anterior sınırının etrafında “C” şeklini oluşturur. Bu kas bezi superfisial ve derin loblara ayırır.

Submandibular bezin duktusu (Wharton duktusu) bezin medial yüzeyinden çıkar ve lateralde mylohyoid ve hyoglossus kasları arasından geçerek genioglossus kasına doğru ilerler. Wharton kanalı, ağız tabanının anteriorunda lingual frenulumun lateralinde intraoral kaviteye boşalır. Ostiumun ağız yer çekiminin aksine, yukarı yönde olduğundan tükürük taşı oluşumuna eğilim teşkil eder. Submandibular glandın arteriyel beslenmesi fasial arterin (A. karotis eksterna'nın dalıdır) submental dalından olur. Ayrıca arteria lingualisten de dallar alır.

Venöz drenaj anterior fasial ven tarafından sağlanır. Bu da marjinal mandibular sinirin derininde ilerler.

Lenfatik drenaj ise submandibular lenf nodlarına daha sonrada derin servikal ve juguler zincire olur. Trigonum submandibularede çok sayıda lenf nodu mevcut olup bezin içerisinde de 1-12 adet kadar lenf nodu vardır.

Submandibular glandın innervasyonu iki önemli kaynaktan gelir. Sempatik innervasyon; lingual arter boyunca superior servikal gangliyondan; parasempatik innervasyon lingual sinir yoluyla submandibular gangliyon tarafından sağlanır.

2.3. Sublingual Bez

Majör bezlerin en küçüğüdür. Badem şeklindeki gland, ağız tabanı mukozasının derininde, frenulum linguae'nin iki yanında, mandibula ve genioglossus kası arasında yer alır. Parotis ve submandibular glandın aksine sublingual glandın tek dominant duktusu olmayıp bunun yerine yaklaşık olarak 10 tane küçük duktus (Rivinius

duktusları) tarafından drene edilirler. Bu duktuslar glandın superiorundan çıkarlar, ağız tabanında sublingual oluk boyunca plika sublingualislerde boşalırlar. Bunun sonucunda anteriordaki duktusların birkaçı birleşerek ortak bir kanal oluşturabilirler (Bhartolin duktusu). Bu kanalda tipik olarak Wharton kanalına dökülür. Sublingual glandın duktusları kontrast madde injeksiyonu için çok küçüktür ve sialogramı mümkün değildir.

Arteriyel beslenmesi; lingual arterin sublingual dalı ve fasial arterin submental dalı ile olurken venöz drenaj arteriyel beslenme gibi olup vena jugularis internaya dökülürler. Lenfatik drenajı ise submental ve submandibular lenf nodlarına olmaktadır. Bezin sempatik innervasyonu fasial arter boyunca servikal zincir gangliyonlarından, parasempatik innervasyonu submandibular gland gibi submandibular gangliyondan innerve edilir (8).

2.4. Minör Bezler

Majör tükürük bezlerinin aksine minör tükürük bezlerini drene edebilecek duktuslardan yoksundurlar. Bunun yerine her tükürük ünitesi kendi tek duktusuna sahiptir. Minör tükürük bezleri bukkal, labial, palatal ve lingual bölgelerde lokalize olmuştur. Ayrıca minör tükürük bezleri tonsillerin superior polünde de bulunurlar (Weber glandı). Tonsiller plikalar, dil tabanı (Von Ebner glandı), molar, retromolar (Carmalt Glandları), paranasal sinüsler, larinks, trakea ve bronşlarda da bulunurlar.

Minör tükürük bezlerinden kaynaklanan en yaygın tümör bölgeleri, üst dudak ve yanaklardır.

Minör glandların birçoğu parasempatik innervasyonu lingual sinir yoluyla alır. Damağın minör tükürük bezleri ise sfenopalatin gangliyondan palatin sinirler yoluyla alır (9).

2.5. Mikroanatomi ve Histoloji

Tükürük bezleri tübüler ve tübüloalveolar bir yapı gösteren dış salgı bezleridir. Merokrin bez grubuna dahil edilirler. Tükürük bezleri parankim ve stromadan oluşmuşlardır. Parankim, asini, salgı kanalı ve boşaltım kanallarını içerir. Stromada bulunan bağ dokusu parankime destek sağlar. Kan damarları, lenf damarları ve tükürük

kanaliküllerini içerir. Stromayı oluşturan bu bağ dokusu bazı bezlerde fibröz kapsülü teşkil eder (10).

Sekretuar ünite (tükürük ünitesi), asiniler, myoepitelyal hücreler, birleştirici kanallar, salgı (çizgili kanal) kanalları ve boşaltıcı kanallardan oluşur. Tüm tükürük asiner hücreleri sekretuar granüller içerir. Seröz bezlerde bu granüller amilaz, müköz bezlerde ise müsün içerir.

Asini primer sekresyonun yapımından sorumlu olup üç tipe ayrılır:

1-Seröz (Protein sekrete eden); zimojen granüllerden zengin sferikal hücreler

2-Müköz (Musin sekrete eden); şekilleri daha tübuler olup, musinojen granülleri Hematoksilen-Eozin boyasında yıkandığı için boş hücre görünümü verir.

3-Miks; seröz demilünler veya birkaç seröz asiniler arasında ağırlıklı olarak müköz asiner hücrelerden oluşur.

Myoepitelyal hücreler, asinilerin etrafına belirgin yapılar gönderir. Bu yapılar proksimal duktal sistemede gider ve sekresyonları boşaltıcı kanallara doğru hareket ettirir. Sempatik sistemin, myoepitelyal hücreler için motor sinir taşıdığı gösterilmiştir. Parasempatik sistem ile de stimüle edilirler. Bu hücrelerin kontraksiyonu tükürüğün ilk hareketini sağlamaya yardım eder. Asini lümeni duktal sistemle devam eder.

Salgı kanallar ise basit kuboid epitelyal hücrelerle çevrili olup proksimalde bazal ve bazolateral plasma membranı, mitokondri nedeniyle girintiler oluştururlar. Bu hücreler lümeden sodyum absorbe edip potasyum sekrete ederler ve aşırı hipotonik bir sıvı sekrete ederler. Tükürük akımı arttıkça bu hücrelerin aktivasyonu için geçen süre kısalmır ve daha az hipotonik bir tükürük oluşur.

Boşaltıcı kanallar proksimalde basit kuboidal ve strafiye kuboidal hücrelerle, distalde ise pseudostrafiye kolumnar epitelle çevrilidirler. Bu hücreler tükürüğün modifikasyonunda rol oynamazlar.

Birleştirici kanallar kısa olup müköz glandları daha azdır. Salgı kanallar ise müköz glandlardan yoksundur. Ancak her iki kanalda seröz glandlardan zengindir ve sekresyonu çok fazla modifiye ederler. Müköz glandlar ise tam tersi olarak primer sekresyonu çok fazla modifiye edemezler.

Boşaltıcı kanallar ve birleştirici kanalların bazal hücreleri tam differansiye duktal epitelyal hücreler dönüşme kapasitesine sahiptir. Bu tümörögenезisin bicelluler teorisine bağlı olarak önemli bir özelliktir. Bu teoride tükürük bezlerinin tüm tümörlerinin birleştirici kanalların kök hücrelerinin (pleomorfik adenom, Wharton tümörü, onkositom, asinik hücreli karsinom, adenoid kistik karsinom, akustik karsinom) veya boşaltıcı kanal kök hücrelerinden (squamöz hücreli ve mukoeypidermoid) köken aldığını göstermektedir.

Parotis bezi tamamen seröz bir bezdir. Parotid glandın kendine has özelliği birçok yağ hücresi içermesidir ki parotis bezinde adiposit/asiner hücre oranı 1/1'dir.

Submandibular bez, tubuloasiner veya miks fakat ağırlıklı olarak seröz bir bezdir. Yaklaşık %10 asini musinözdür. Sublingual bez ise miks olup ağırlıklı olarak müközdür. Miks asinilerde, seröz hücreler müköz hücrelerin etrafında yarım ay gibi dizilmişlerdir bunlara Ginuzzi yarımını denir.

Majör bezlerden sublingual bez basit bir transport sistemi kullanırken, parotis ve submandibular bezler daha karmaşık sistemler içerir. Sublingual bezde miks fakat müköz ağırlıklı bir bezdir. Saf seröz asini nadir veya yoktur.

Tükürük bezi stroması lenfosit ve plasma hücrelerinden zengin olup bu hücreler IgA üretiminden sorumludur. IgA bazal membran üzerindeki sekretuar parçalara yapışır ve epitelyal hücre üzerinden transport edilerek duktal lümene sekretuar IgA şeklinde bırakılırlar (11).

2.6. Tükürük Fonksiyonları

Birçok majör fonksiyon tanımlanmıştır:

- 1- Oral mukozayı nemlendirir. Gerçekte oral mukozadaki musin tabaka, oral kavitedeki en önemli non-immün defans mekanizmasıdır.
- 2- Kuru yemekleri nemlendirir. Sıcak yemekleri soğutur. Lokmanın oluşumuna yardım eder. Yutmayı kolaylaştırır.
- 3- Çözünmüş durumdaki yemeklerin tat cisimlerini stimüle etmesine yardım eder. Tat cisimlerini sürekli temizleyerek yeni uyarımlara hazır hale getirir.

- 4- Oral kavite içeriklerini tamponlar. Tükürük bikarbonat yönünden zengindir.
- 5- Sindirim; alfa amilaz (pityalin) tükürükte bulunur bu ise 1-4 glikozit bağlarını kırar, lingual lipaz ise yağ yıkımından sorumludur. Amilaz nişastaya etki ederek onu maltoz ve dekstrine parçalar.
- 6- Oral floradaki bakteriyel florayı kontrol eder.
- 7- Enamel onarımı ve yeni diş mineralizasyonu, tükürük yüksek düzeyde kalsiyum ve fosfat içermektedir.
- 8- Koruyucu tabaka oluşturarak dişlerin korunması antibakteriyel bileşikler içeren bir protein tabakası dişleri sarar. Bunun için tükürük bezleri ile ilgili problemler genelde kötü ağız hijyenine sebep olur.
- 9- Konuşmaya yardım eder. Bukkal ve farengeal mukozanın ıslatılması konuşma yönünden gereklidir.
- 10- Hormonal etki; tükürükte parotin adlı protein tanımlanmıştır. Bu hormon mezenkimal dokunun gelişmesine yardım eder ve kemik gelişiminde önemli rol oynar.

Lizozim, sekretuar IgA ve tükürük peroksidazı tükürüğün antibakteriyel özelliklerinde önemli rol oynar. Lizozim bakteri ile aglütine olup otolizini aktive eder. IgA mikroorganizmaların dokulara adezyonunu engeller. Peroksidaz tükürük tiyosiyanatını yıkarak bakteriyel glikozitte yer alan enzimleri okside eder. Bu yüzden tükürük akım hızı oral hijyen için diğer faktörlerden daha önemlidir.

Tükürük hipofonksiyonunun intra oral komplikasyonları:

- 1-Candidiyazis
- 2-Oral liken planus (genelde ağrılı)
- 3-Yanan ağız sendromu (normal mukoza görünümlü subjektif yanma)
- 4-Rekkürren aftöz stomatit
- 5-Diş çürükleri

Ateşli hastalıklarda stomatit ve paslı dil görünmesinin sebebi azalan tükürük salgısıdır. Ateş tükürük salgısını azaltır.

Tükürük fonksiyonunu belirlemenin en iyi yolu stimüle ve unstimüle safhalarda tükürük akım hızını ölçmektir (Parasempatometik pilokarpin kullanarak).

Sefalik faz, cevabı yemeğe karşı fizyolojik cevabın yarattığı duyuşal stimuluslara etkilidir. Parasempatik sinir sistemi yoluyla nöronal olarak kontrol edilirler. Duyusal uyarımlar arasında hiyerarşi mevcuttur. Sırasıyla yutma, çiğneme, tat, koklama, görme ve düşünme. Stimülasyon total tükürük akımının 0,3 cc/dk'dan 1 cc/dk'nın üzerine çıkmasına neden olur. Ek olarak cevabın büyüklüğü kişinin açlık durumuyla da ilişkilidir.

Tükürük yapımı iki fazda oluşan aktif bir süreçtir.

1-Primer Sekresyon; asiner hücrede oluşur. Bu sekresyon sonucunda yapı ve osmolalite açısından plasmaya benzer bir sekresyon oluşmaktadır.

2-Duktal sekresyon; hipotonik tükürük salgısı olur. Sonuçta azalmış sodyum ve artmış potasyum içerikli bir salgı oluşur.

Tükürük kanalları Na/K/2Cl kotransportuna bağımlıdır. Duktus hücreleri negatif bir dinlenme membran potansiyeline sahiptirler ve bu hücreler, potasyumun dışarı çıkmasına klorun hücre içine girmesine ve sekonder hiperpolarizasyona sebep olurlar. Bu yaygın olmayan sekretuar potansiyel olarak adlandırılan bir durumdur. Çünkü uyarılabilir birçok hücre stimülasyonla depolarize olurlar.

Duktuslardaki tükürüğün modifikasyon derecesi tükürük akım hızına çok bağımlıdır. Hızlı akımlar sonucu primer sekresyona benzer bir tükürük oluşur. Yavaş akımlar artan hipotonik ve potasyumdan zengin tükürükle sonuçlanır.

Genel olarak proteinler, glikoproteinler ve elektrolitlerin yanında %99.5'u sudan oluşur. Tükürük potasyum (plazmadan 7 kat), bikarbonat (plazmaya göre 3 kat), kalsiyum, fosfor, klor, tiyosiyonat ve üreden zengindir. Sodyum açısından ise plazmadan 10 kat daha fakirdir. Normal tükürük PH'sı 5-7 arasındadır.

24 saatlik periyot boyunca ortalama tükürük salınımı 1-1.5 litredir (~1 cc/dk). Büyük kısmı yemekler sırasında salgılanır.

Bazal tükürük akım hızı 0.001-0.2 ml/dk/bez'dir. Stimülasyonla tükürük akım hızı 0.18-1.7 ml/dk/bez'dir. Tükürük akım hızı minör tükürük bezlerinde stimülasyondan bağımsızdır. Toplam tükürük çıkışının %7-8'ini oluşturur.

Sublingual ve minör tükürük bezleri toplam tükürüğün %10'unu oluşturmalarına rağmen birlikte müköz salgının büyük kısmını yaparlar ve oral mukozayı örten musin tabakanın devamlılığında kritik rol oynarlar (12).

Yaşlanmanın Etkileri

Asiner hücreler yaşla dejenere olur. Ancak total tükürük akım hızı yaşa bağımlı değildir. Xerostomi kuru ağzın subjektif şikayeti olup, düşmüş tükürük akım hızı ile arasında ayırıcı tanı yapılmalıdır. Yaşlılarda Xerostomi genel olarak ilaçlara veya sistemik bir hastalığa sekonder olarak gelişir.

Submandibular bezler metabolik ve fizyolojik değişikliklere daha duyarlıdır. Bunun için unstimüle fazda tükürük akım hızı bu değişikliklerden daha fazla etkilenir(11).

2.7. Elektrolitler

Tükürüğün kimyasal analizi farklı metodlar kullanılarak yaygın olarak arttırılmıştır. SS' li tükürükte en önemli bulgulardan biri artmış Na ve Cl konsantrasyonu ile birlikte yükselmiş veya normal K ve normal total protein seviyesidir. Sağlıklı kontrol grubunda tükürük kimyasının normal değerleri (13).

Na $32 \pm 21,9$ mmol/L

Cl 5 ± 40 mmol/L

Amilaz $21-5870$ U/ml (166 ± 116 median 560)

Normalde Na ve Cl duktal sistemden absorbe olur. Ve hipotonik tükürük üretilir. SS hastalarında akım hızları çok düşük olanlar bile NaCl konsantrasyonunda 2-3 kat artış gösterir. Nahir ve arkadaşları sitimilasyonlu tükürükte Na ve K düşüşünü göstermişlerdir (14). Bu düşük akım hızına sahip tükürüğün sekretuar bölgelerle temas süresinin artmasına ve dolayısıyla serum ve tükürük arasında dengelenme sağlanır. Benzer şekilde akım hızı artınca temas süresi kısılacağından hipotonik bir tükürük

meydana gelir. SS de ise Na ve Cl absorpsiyonunun engelenmesi periduktal lenfositik infiltrasyona bağlanmaktadır (15).

2.8. İnfiltrate Eden Lenfositlerin Fenotipi

2.8.1. T Hücre Kompartmanı

Klasik bulgu olarak minör tükürük bezlerini infiltrate eden lenfositler arasında CD4+T hücrelerinin baskınlığı tanımlanmıştır. CD+ egemenliği aynı zamanda periferik kanda da gösterildi. Az da olsa CD8+T hücreler asinar epitelyum hücreler etrafında yerleşme eğilimindedirler (16).

2.8.2. B Hücre Kompartmanı

Sjögren Sendromu hastalarının tükürük bezlerinde IgG, IgA, IgM'yi ekspresse eden plazma hücreleri bulunur. IgA baskın izotiptir. Bununla birlikte IgM pozitif hücrelerin %10'unu aşan seviyelere çıkması SS için spesifik gibi görünmektedir (17). IgA pozitif hücre kümelerinin DR-ekspresse eden epitele bitişik yerleşmesi (18), aktive olmuş glandüler epitelin mikro çevresinin plazma hücre farklılaşmasına ve lokal IgA sentezine katkıda bulunduğunu düşündürür. Sjögren Sendromlu hastaların tükürüğündeki anti-SS-B IgA'nın yüksek bulunması lokal immünglobulinin sentezinin arttığını düşündürür (19).

2.8.3. Sitokin Profili

İmunohistokimyasal ve insitu hibridizasyon metodlarının kullanıldığı çalışmalar SS'de minör tükürük bezi biyopsilerinde IL-1 β , TNF- α , IL2 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin değişmez varlığını gösterir (20). Bu sitokinler epitelyum ve mononükleer hücre infiltratına yerleşir. TNF- α ve TNF-reseptör (TNF-R) inflamatuvar infiltratta vasküler endotelde ve duktal epitelde sıkı bir şekilde koekspresse olarak bulunur (21). Minör tükürük bezinden köken alan CD4+T hücre klonlarının organ kültüründe IL-10 üretim seviyeleri, periferik kan kökenli benzer klonlar tarafından üretilenden 15 kat daha yüksektir. Periferik kanda mononükleer kökenli IL-10'un yaklaşık %90'ını B hücreler ve monositler üretir (22).

2.8.4. İnterlökin 10 (IL-10)

IL-10, TH2 hücrelerince aktivasyon olayında geç olarak sentez edilir. CD8+ T hücreleri, monositler, keratinositler ve aktif B hücrelerince de yapılır. Sitokin sentez inhibitör faktör olarak isimlendirilmiştir. TH1 hücrelerinde IL-2 ve IFN- γ yapımını, NK hücrelerinde ve makrofajlarda sitokin yapımını, makrofajlarca reaktif oksijen metabolitlerinin, nitrik oksidin ve adezyon proteinlerinin yapımını inhibe eder. Hücrel immüniteyi baskılamak, B lenfosit proliferasyonunu, immünoglobülin yapımını uyarır. Epstein-Barr virüsünün genomu, IL-10 genine benzer bir gen taşır. Bu genin kodladığı IL-10 benzeri proteine IL-10 adı verilir. İn vitro olarak IL-10'nun etkilerini paylaşır. Böylece, hücrel immün yanıtın baskılanması ile antiviral aktivite inhibe edilir. Bu Epstein-Barr virüsünün uzun süreli yaşamasına imkan verir. IL-10, TH2 sitokin yanıtının hakim olduğu sistemik lupus eritematozda fazla miktarda yapılır (23).

2.8.5. Tükürük İmmünoglobulinleri

Sjögren Sendrom'lu hastalarda total tip tükürük immünglobulinlerinden IgA ve IgG artış saptanmıştır. Bazı çalışmalar IgA yüksekliğini SS tanı kriteri olarak kabul etmişlerdir. Tükürükteki Ig'lerin normal sınırları IgA: 40-148 mg /ml, IgM: 0.5 –13 mg/ml, IgG : 2-148 mg / ml (24).

Tüm çalışmalarda SS'li hastalarda tükürükte IgA yükselişi gösterilmiştir. Tükürükte artmış IgA sekretuar tiptir (11S) ve serum tipi değildir (7S). Normal popülasyonda IgA düzeyi tükürük akım hızı ile ilişkilidir ve SS'li hastalardada benzer sonuçlar elde edilmiştir. Akıma bağlı bu durum: Stilimilasyonsuz tükürükte yüksek IgA seviyesini stilimilasyon sonrası azalması ile gösterilmiştir. Tükürük IgA ile fokus skoru arasındaki ilişki tartışmalıdır. Ayrıca Maddali – Benge ve arkadaşları bu ikisi arasında bir ilişki gösterememişlerdir. Ancak diğer çalışmalar fokus skoru ile (Labial tükürük bezlerinde 4mm²'de toplanan 50'den fazla lenfosit sayısı) tükürük IgA arasında negatif korelasyon gösterilmiştir.

Sjögren Sendrom'lu hastalarda tükürük IgG seviyeleri doğrudan çalışılmış olmasada birçok çalışmada yükseldiği belirtilmiştir. Tükürük IgG'deki artış tükürük akımından etkilenmez. IgG seviyelerindeki yükseklik lenfostik infiltrasyon sahasındaki biyopside görülen plasma hücrelerinin lokal sekresyonuna bağlanmak istenmiştir. Ayrıca bir çalışma tükürük IgG seviyesi ile fokus skoru arasında pozitif korelasyon

saptamıştır (24). Sjögren Sendrom'lu hastaların tükürüğünde IgM varlığı çelişkilidir ve yalnızca iki çalışmada belirtilmiştir. Bir tanesi fokus skoru ile kolere olarak yüksek seviyeler bildirmiştir. Bu bulgu Speight ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Sjögren Sendrom'lu hastalarda tükürük bezi infiltrasyonunda %10'dan fazla plasma hücre infiltrasyonu vardır (25,26).

2.8.6. Tükürük Oto Antikorları

Sjögren Sendrom'lu hastaların serumunda bulunan oto antikorlar tükürüklerinde de bulunmuştur. RF 1960'larda ilk defa RA'lı hastaların serumlarından ve tükürüklerinden izole edilmesine rağmen 20 yıl sonra Elkon ve ark.'ları bu oto antikorları karakterize etmişlerdir (27.) Sjögren Sendrom'lu 7 hastanın 6'sında IgA ve IgM, RF aktiviteleri artmıştır ve RA hastalarına kıyasla tükürük IgA seviyeleri anlamlı olarak yüksektir. Benchitrit ve arkadaşları SS'li hastalarda anti-Ro ve anti-La antikorlarını tükürükte bulmuşlardır. Bu antikorların çalışması göstermiştir ki serumda IgG ve IgA'nın tüm sınıfları bulunurken tükürükte bazılar tespit edilememiştir (28).

2.8.6.1. İmmunglobulin A (IgA)

İnsan serum Ig'lerinin %20'sini oluşturur. İnsanda monomer şeklinde dört polipeptid zincirinden oluşur. Peyer plakları, tonsiller ve diğer submukozal lenfoid dokuda en çok sentez edilen antikordur. IgA, sekresyonlarda bulunan bir immünglobülinidir. Tükürük, ter, bronş ve bağırsak salgılarında, prostatik sıvıda, vaginal sekresyonda fazla miktarda bulunur. Bu sekresyonlarda dimer veya trimer şeklindedir. J zinciri ile bağlanır, sekretuar bölümü de ayrıca bulunmaktadır. IgA'nın iki alt grubu (IgA 1 ve IgA2) serumda 5/1 oranında bulunur. Sekretuar IgA daha çok IgA2'dir. Sekresyonlardaki IgA, çeşitli antijenlerin absorpsiyon ve elimine edilmesinde önemli rol oynar. IgA viral ve bakteriyel antijenlere bağlanır, bu mikroorganizmaların mukozal hücrelere yayılmasını önler. IgA ve Ag kompleksi, mukus içinde peristaltizm ve silier fonksiyon ile elimine edilir. Tüm çalışmalarda SS'li hastalarda tükürükte IgA yüksekliği gösterilmiştir. Tükürükte artmış IgA sekretuar tiptir (11S) ve serum tipi değildir (7S) normal popülasyonda IgA düzeyi tükürük akım hızı ile ilişkilidir (29,30).

2.8.6.2. Tümör Nekroz Faktörü (TNF- α)

TNF- α , esas olarak aktif makrofajlar tarafından yapılır. Tümörlerde hemorojik nekroz yaptığı için bu ad verilmiştir. Kaşektin olarak da bilinir. Lenfotoksin olarak adlandırılan TNF- β ise aktif T lenfositler tarafından sentezlenir. Organizmanın gram-negatif bakterilere karşı cevabında en önemli mediatördür. TNF- α 'nın biyolojik fonksiyonları konsantrasyonuna bağlıdır. Düşük konsantrasyonlarda etkisi lokaldır, lokositler ve endotel hücreleri üzerine otokrin ve parakrin etki yapar. Bu etkileri mikroorganizmalara karşı verilecek olan inflamatuvar yanıt açısından çok önemlidir. TNF- α , damar endotelinde bazı adezyon moleküllerinin ortaya çıkmasına yol açar. Bu moleküller endotelin önce nötrofiller daha sonrada mononükleer lokositlerin yapışkan olmasını sağlar. Böylece inflamatuvar reaksiyondan sorumlu hücreler infeksiyon sahasına toplanır. TNF- α , başlıca nötrofiller daha az da eozinofil ve mononükleer fagositler olmak üzere lokositlerin mikroorganizmaları öldürmesini aktive eder. INF γ , TNF- α 'nın pek çok biyolojik etkisini kuvvetlendirir.

TNF- α 'nın etkileri, IL-1 ile çakışır. Gram negatif bakterilerin oluşturduğu septik şokun önemli sitokinidir. Dissemine intravasküler koagulyasyona, miyokard kontraktilesinde azalmaya, düz kaslarında gevşeme ile kan basıncında azalmaya yol açar. TNF- α , IL-1 ile birlikte RA patogeneğinde önemli rol oynarlar. Deney hayvanlarında artrit oluştururlar. RA'da, sinovyal sıvıda artmış miktarda bulunurlar. Hayvan deneylerinde IL-1'in özellikle hastalığın destrüktif fazından, TNF- α 'nın proliferatif fazından sorumlu olduğu gösterilmiştir (31).

2.8.6.3. İnterferon-Gama (INF- γ)

INF γ doğal immunitenin bir mediatörü olarak görev yapar. İnterferonlar (IFN), ilk olarak antiviral aktiviteleri ile tanınmıştır. Anti-viral etkisi parakrin anlamdadır ve virüs üzerine etki ederek değil, konak hücre üzerine etki ederek oluşturur. Virüsle enfekte hücrenin salgıladığı IFN komşu hücreye etki eder. Bazı enzimlerin sentezine yol açarak viral replikasyonu önler. Anti-proliferatif ve immünomodülatör etkilerini de, hedef hücrede gen ekspresyonunu regüle ederek gerçekleştirir. Bu nedenle IFN- γ bazı tümörlerin tedavisinde kullanılır. Virüsle enfekte hücreleri öldüren NK hücrelerin de litik etkisini artırır. IFN- γ , TH0 ve TH1 CD4+ ve CD8+ T lenfositler, NK hücreleri tarafından yapılır. İmmün yanıt sırasında IL-2 ve IL-12 etkisi ile salgılanırken, IL-10,

IL-4, TGF- β , kortikosteroidler, siklosporin A ve FK506 tarafından önlenir. Anti-viral etkisi tip I IFN'lara göre daha azdır. İmmüno-regülasyonel sitokin olarak ön plana çıkar. MHC class I ve II moleküllerinin ekspresyonunu artırır. Bu şekilde antijenin tanınmasını sağlar. Mononükleer fagositlerin kuvvetli aktivatörüdür. Fagosite edilen mikroorganizmaların öldürülmesini sağlar. Diğer makrofaj aktive edici sitokinler; IL1, TNF, GM-CSF'dir. Nötrofilleri, NK hücrelerini, endotel hücrelerini de aktive eder. TH1 gelişimini sağlar iken, TH2 gelişimini inhibe eder. Sitotoksik T lenfosit gelişimi için gereklidir. B lenfositlerde IgG2a ve IgG3 alt sınıflarının yapımını sağlar. IgE yapımını inhibe eder. Genelde viral bir ajanın tükürük bezi epitelyal hücrelerini enfekte etmesi üzerinde durulmaktadır. Viral antijenler ve otoantijenlerden derivate peptitler, epitelyal hücrelerin sitoplazmasında clas-II doku antijenleri ile birleşir ve ardından HLA- antijen kompleksi şeklinde hücre yüzeyinde sunulurlar. Bu antijenleri tanıyan CD4 T hücreler tarafından birtakım sitokinler salınır. INF γ gibi sitokinler HLA ekspresyonunu, interlökin-2 ise T hücre ekspresyonunu başlatırlar. T hücreleri tükürük bezlerinin infiltrasyonunda, B hücreleri ise inflamatuvar yanıt oluşumunda rol oynar. İnfiltrasyon bölgesinde çoğunluğu oluşturan CD4 (helper) T hücreleridir (4/5). B hücrelerinin oranı ise 1/5 civarındadır. Sjögren Sendromu'nda epitelyal hücreler antijen sunma görevini üstlenmişlerdir. Bu hücrelerin T hücrelerine antijen sunmasıyla T hücrelerinden sitokinler salınır ve B hücreleri aktive olarak inflamatuvar yanıt başlatılmış olur (32).

2.9. Otoimmün Hastalıklar

İmmün sistem self antijenler ile yabancı antijenleri ayırd edebilir ve self antijenlere immunolojik tolerans gösterirken, yabancı antijenlere hücrel veya humoral immün yanıt oluşturur. Bazı durumlarda immün sistemin self antijenlere olan toleransı bozularak bu antijenlerde immün yanıt gelişebilir, bu durumda otoimmüniteden söz edilir. Otoimmünite her zaman hastalığa neden olmaz. Yaşın ilerlemesi ile insanlarda değişik otoantikörlerin saptanma olasılığı artar. Ancak bunlar herhangi bir otoimmün hastalığa neden olmaz. Otoimmün reaksiyonlar doku hasarı yaptığıında otoimmün hastalıklardan söz edilir. Otoimmün hastalıklar bir yelpaze oluşturduğu düşünülduğünde bir uçta organa özgü otoimmün hastalıklar diğer uçta ise sistemik (organla özgü olmayan) otoimmün hastalıklar bulunur (33).

Tablo 1: Otoimmün hastalıklarının spektrumu

Organ spesifik	Organ spesifik olmayan
Hashimato hastalığı	Sistemik lupus eritematozus
Basedow Graves hastalığı	Sjögren sendromu
Pernisiyöz anemi	Romatoid artrit
Otoimmün atrofik gastrit	Dermatomyozit-Polimiyozit
Addison hastalığı	Sistemik skleroz
İnsüline bağımlı diabetes mellitus	Miks bağ dokusu hastalığı
Good Pasture sendromu	
Myastenia Gravis	
Otoimmün hemolitik anemi	
Primer biliyer siroz	
İdiopatik trombositopenik purpura	
Otoimmün kronik aktif hepatit	

2.9.1. Sjögren Sendromu

1933 yılında Henrik Sjögren (34) filamenter keratitis ile artrit birlikteliğini tanımlamıştır. Sjögren Sendromu, ekzokrin bezlerin lenfositik infiltrasyonu ile karakterize, yavaş seyirli, kronik, sistemik, otoimmün bir hastalıktır. Başlıca ağız ve göz kuruluğu ile seyrederek. Bu iki bulguya sikka semptomları denilmektedir. Hastalık primer veya sekonder olabilir. Altta yatan başka bir hastalık yoksa Primer Sjögren sendromu (pSS), başka otoimmün bir kollajen doku hastalığına ikincil ise Sekonder Sjögren Sendromu (SSS) adı verilir. Romatoid Artrit, Sistemik Lupus Eritematozus, Skleroderma bu birlikteliğin en sık olduğu hastalıklardır (35).

Sjögren Sendromu yaygın otoimmün bir hastalıktır. Diğer otoimmün hastalıklar gibi daha çok kadınlarda ortaya çıkar. Prevelansı yaklaşık olarak % 0.5–5, kadın erkek oranı ise 9:1'dir. Vakaların yaklaşık %50'si pSS'dur (36). Primer Sjögren Sendromu bir konnektif doku hastalığıdır ve altta yatan başka bir hastalık yoktur. Oysa SSS diğer pek çok romatizmal hastalık ile beraber görülebilir. Romatoid Artrit (RA), Sistemik Lupus Eritematozus, Skleroderma bu birlikteliğin en sık olduğu hastalıklardır. Primer Sjögren Sendromu ve SSS arasındaki önemli bir fark; pSS'de daha belirgin eksraglandüler belirtiler gösterir ve lenfositlerle ilgili bozukluklar daha ağır izlenir. Bu fark dolaşımdaki antikorların tipinde de kendini gösterir.

Etkilenen tüm organlarda temel histopatoloji progresif lenfosit infiltrasyonudur. Minör tükürük bezindeki başlıca hücreler CD4+ T hücreleridir. B hücreleri total infiltrasyonun yaklaşık %20'sini oluşturur (37,38).

Etiyopatogenez tam olarak bilinmemekle birlikte hayvan modelleri önemli bilgiler vermiştir. Sjögren Sendromu önemli immünogenetik komponentlere sahiptir. İnflamatuvar infiltrasyonda büyük oranda T hücresi vardır. Otoimmün sialadeniti viral enfeksiyon tetikleyebilir. Nispeten spesifik oto antikorlar üretilir. Genlerce düzenlenen apoptozis lenfosit infiltrasyonunun kronisitesini etkiler. Ekzokrin bezlerde epitelde anormal self antijenler eksprese edilir. Bu durum endojen (bireysel predispozisyon) ve ekstrinsik (eksojen ajanlar) faktörlerin kombinasyonu ile olabilir. Bu anormal yanıtta hem T hem B hücreleri sitokin ve kemokin sentezinde değişikliğe yol açarak neden olmaktadır. HLA doku grupları üzerinde en çok çalışılan risk faktörleri idi. Spesifik HLA alleleri ve antiRo/La otoantikoları tanımlanmıştır (39,40).

Etyolojide virüsler sorumlu tutulmaktadır. Özellikler hepatit C virüsü (HCV) suçlanmaktadır. HCV sialotropik bir virüstür. Retrovirüs, herpesvirüs ve enterovirüs pSS için etyopatogenetik ajanlardır (39). HIV ilişkili sikka sendromu %3-8 olarak saptanmıştır (41).

Sjögren Sendromu'nu başlatan neden tam olarak bilinmemektedir. Zeminde genetik, infeksiyöz, endokrin ve psikoimmünolojik mekanizmaların hastalığın oluşumunda katkısı olduğu bilinmektedir. Tüm hastaların hikayelerinde kuru göz, kuru ağız yakınmaları vardır. Bu semptomlar yaşla beraber artış gösterir. Bunun sebeplerinden biri, eşlik eden hastalıklar diğerleri de kullanılan ilaçlardır. Yapılan çalışmalarda yaşlı sağlıklı insanların minör tükürük bezi biyopsilerinde bezlerde fibrozis ve atrofi olduğu tesbit edilmiştir. Buda bize yaşlanmanın bu semptomların ilerleyişinde katkısı olduğunu göstermektedir (40).

Hastalarda gözyaşı bezi tutulumuna bağlı olarak gözyaşının azalmasıyla gözde yanma, batma hissi, kaşınma, kanlanma, ışığa karşı duyarlılık, kum gibi yabancı cisim kaçma hissi olur. Bunun sonucu olarak kornea ve konjonktivada hasar olur. Tanıda Schirmer testi ve Rose-Bengal boya testi kullanılır. Schirmer testinde alt göz kapağına yerleştirilen filtre kağıdının 5 dk'da 5 mm'den daha az ıslanması azalmış gözyaşını gösterirken, Rose Bengal boyasından sonra yarı kırık lamba ile kornea ve konjonktiva

muayenesinde boyanın tutulumu punktat korneal ülserasyon ve korneal epitelin yapışmış flamanlarını gösterir (42).

Sjögren Sendromu'nun en belirgin oral semptomu ağız kuruluğudur. Hastaların başlangıç semptomu ağız kuruluğu olabilir (43). Hastalar kuru gıdaları yutmada güçlükten, sürekli konuşamamaktan, yanma hissinden bahsederler. Erken diş kayıpları görülebilir. Takma diş kullanımında sıkıntı çekerler. Yapılan fizik muayenede dil kuru, hiperemik hatta bazen parşömen benzeri görünümde olabilir. Primer Sjögren Sendromu'lu hastaların yaklaşık %50'sinde çoğunlukla çift taraflı parotis bezi şişliği gelişebilir (44).

Burun mukozasındaki kuruluk nedeniyle epistaksis ve tıkanıklık hissi gelişebilir. Trakea ve bronşlardaki salgı azalması ile hastaların %30'unda kuru öksürük gelişebilir. Vajinal kuruluk, kaşıntı ve disparoniaya yol açabilir .

Ekstraglandüler tutulum hastaların yaklaşık 1/3 ünde görülür. Sistemik tutulum non-visseral (cilt, artralji, myalji) ve visseral (karaciğer, böbrek, gastro intestinal sistem, endokrin, santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi) olarak da ikiye ayrılabilir (45). Sjögren Sendromu ile tiroid hastalıkları arasındaki güçlü ilişkiler birçok çalışmada rapor edilmiştir. Sjögren Sendromu'nda tiroid hastalığı sıklığı artmıştır ve antiRo/La, romatoid faktör pozitif olanlarda daha sıktır (46). ANA pozitif otoimmün tiroid hastalığında %10 oranında SS görülür (47). Lazarus ve arkadaşlarının yaptığı 112 SS'li hastadan oluşan seride kanser insidansı araştırılmış. Primer Sjögren Sendromu'nda lenfoma insidansı artmış olarak saptanırken diğer kanserler açısından artış gözlenmemiş. Ancak hastaların immünespresif ve sitotoksik tedavi almalarından dolayı potansiyel kanser açısından dikkatli olunması gerektiği belirtilmiştir (48).

2.9.2. Sekonder Sjögren Sendromu

Sekonder Sjögren Sendromu, otoimmün bir bağ dokusu hastalığı varlığında kuru ağız ve kuru göz olarak tanımlansada, SSS'in tek olmadığı bilincinde olmak önemlidir. Diğer bir deyişle çeşitli bağ dokusu hastalıklarında ortaya çıkan SS'in özellikleri farklı olabilir. Bunun yanı sıra SS sıklıkla tiroiditis, primer biliyer siroz ve MS gibi genellikle "bağ dokusu hastalığı" düşünülmeyen otoimmün hastalıklara eşlik eder. Bu nedenle, bu durumlarda SS bulguları gözden kaçırılmamalıdır. Sonuç olarak, klinik, immunogenetik ve serolojik örtüşme nedeni ile çoğu araştırmacı ve klinisyenler

SS ve Sistemik Lupus Eritematozis arasında SSS' in gözlemlendiği diğer durumlara göre daha yakın bir ilişki olduğunu düşünürler (49).

Romatoid Artrit'li geniş serilerde SSS gelişme oranı %21-25 arasında rapor edilmiştir. Minör tükürük bezi biyopsisi %31 oranında pozitifdir (50). Romatoid Artrit hastalarının %4-23'ünde SS-A antikoru bulunmuştur (50,51). Bu hastalar daha yaygın ve ciddi sıkka şikayetlerine sahiptir. Minör tükürük bezi biyopsileri pozitifdir ve HLA-DR4 ilişkili antijenlerin görülme olasılığı azdır. İlginç olarak fokal sialoadenitis, erken bir sinovitis kohortunda sık bulunmuş ve 1 yıl sonra bunların %70'i RA tanısı almıştır(52).

2.9.3. Romatoid Artrit

Romatoid Artrit, özellikle periferik sinovyal eklemleri simetrik şekilde tutan, kimi zaman belirgin derecede eklem dışı tutulumun da eşlik ettiği kronik, multisistemik bir hastalıktır. İnflamatuar artritler arasında en sık görülenidir. Hastalık eklem sinovyasında yangıyla başlar. Zamanla sinovya da pannüs formasyonu oluşturup kırıkta, kemik ve diğer komşu dokularda yıkıma neden olarak eklem deformasyonlarına yol açar. Eklemlerde hareket kabiliyeti kısıtlanır ve sakatlıklar meydana gelir. Sonuçta hastaların yaşam kalitesi azalır (53,54,55).

Romatoid Artrit'in prevalansı çeşitli toplumlarda % 0.3-5 arasında değişmektedir (53,56). Birçok otoimmün hastalık gibi kadınlarda daha sık görülmektedir. Kadın /erkek oranı 2/1– 4/1 arasında değişmektedir. Hastaların %80'i 35-50 yaşları arasındadır. Genellikle genç erişkinlerin hastalığı olmakla birlikte tüm yaşlarda ortaya çıkabilir. Yaş ilerledikçe cinsiyet farkı azalır (53).

Etyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte, üzerinde en çok durulanlar; genetik, hormonal ve enfeksiyöz ajanlardır. RA'nın HLA-DR4 ve -DR1 ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. HLA DR2, -DR3, -DR7'nin hastalık riskini azalttığı kabul edilmektedir (57). HLA kompleksi dışındaki bazı genler de RA'da genetik yatkınlığa katkıda bulunmaktadır. Bunlar, T hücrelerinde antijen reseptörünün ekspresyonunu ve immünoglobulinin hem hafif hem de ağır zincirlerini kontrol eden genlerdir. Ayrıca tümör nekroz faktör α (TNF- α) ve interlekin 10 (IL-10) genlerindeki polimorfizmler ve kromozom 3 (3q13)'deki bir bölgenin de RA ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (58). Romatoid Artrit, kadınlarda daha sık görülmekte ve daha şiddetli seyretmektedir.

Romatoid Artrit'e etken olan ajanlar arasında enfeksiyöz nedenler üzerinde de çok durulmakla birlikte, bu güne kadar herhangi bir mikroorganizma ortaya çıkarılamamıştır. Romatoid Artrit patogenezinde hümorale ve hücresele bağışıklık mekanizmaları birlikte rol oynar. Temel patoloji, eklem kıkırdağı ve subkondral kemiğin ektopik ve hiperplastik bir sinovya tarafından yıkılmasıdır.

Romatoid Artrit patogenezinde başlangıç stimüls bilinmese de dokudaki inflamatuar sürecin CD4+ T hücre aktivasyonu ile başladığı bilinmektedir. Aktive olan bu hücreler IFN- γ ve IL-2 gibi sitokinleri salgılayarak diğere T lenfosit hücrelerini, makrofajları ve fibroblastları uyarır. IFN- γ monosit/makrofaj hücrelerinin sentez ve sekresyon fonksiyonlarını aktive eder. Aktive olan makrofajlardan sürekli IL-1 ve TNF- α salgılanır. IFN- γ ile inkübasyondan sonra monositler morfolojik, metabolik ve fenotipik değışiklikler gösterirler. MHC sınıf II ve Fc reseptörleri tanımlamaya başlarlar. IFN- γ , kollagen sentezini önleyen bir kapasiteye de sahiptir (59). Buna rağmen RA'lı hastaların sinovyal sıvı ölçümlerinde IFN- γ düzeyleri çok düşük tespit edilmiştir. IFN- γ ile TNF- α 'nın birbirlerine zıt etkileri vardır. IFN- γ 'nın RA'lı hastalarda düşük saptanmasının nedeni TNF- α 'nın bu hastalarda artmış olmasından kaynaklanabilir (60). Yardımcı T lenfositler tarafından aktive edilen B lenfositler, plazma hücrelerine dönüşerek Ig ve RF salgırlar. Salgılanan Ig'ler sinovyal membran, sinovyal sıvı ve eklem kıkırdağındaki antijenlerle birleşerek immün kompleksleri oluştururlar. Eklem boşluğuna serbestçe yayılan immün kompleksler, komplemanı aktive ederek kemotaktik faktörlerin salınmasına yol açarlar. Kemotaktik faktörler damarsal geçirgenliğı arttırırlar, polimorfonükleer lökositlerin ve monositlerin bu bölgede toplanmasını sağlarlar. Bu hücreler immün kompleksleri fagosite ederek doku hasarına neden olan prostoglandin, lökotrien, serbest radikal ve proteolitik enzimlerin yapım ve serbestleşmesine neden olurlar. (49). Romatoid Artrit'li hastalarda trombosit sayısı, C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A ve gama globulin yüksekliğı, IL-6'nın aşırı üretilmesiyle açıklanmaya çalışılmıştır (61).

2.9.4. Hashimoto Hastalığı

Gelişmiş ülkelerde doğurganlık çağındaki kadınlarda tiroid fonksiyon bozukluğunun en yaygın görülen nedeni kronik otoimmün tiroidit, diğere adıyla Hashimoto Hastalığı'dır. Hashimoto Hastalığı (HH) veya otoimmün tiroidit, dünyada

diyetteki iyotun yeterli olduğu bölgelerde guatrojen hipotiroidinin en sık nedenidir. İnsidansı kadınlarda yılda 3.5:1000 olarak bildirilmiştir. Patofizyolojisi tiroid hücrelerinin apoptotik destrüksiyonu ve buna bağlı olarak hormon sentezinin bozulması ile karakterlidir. Folliküler destrüksiyon sonucu açığa çıkan tiroid peroksidaz (TPO) ve tiroglobülin proteinlerine (Tg) karşı gelişen otoantikolar sitotoksiktir. Klinik ve biyokimyasal tablo yavaş gelişen bir guatr ile birlikte başlangıçtaki ötiroidinin zaman içinde subklinik ve belirgin hipotiroidiye dönüşmesidir. Seyrek olarak hipertiroidi gelişebilir (62). Otoimmün tiroidit ve SS arasında genetik ve immünopatolojik benzerlikler saptanmıştır. Hashimoto Hastalığı'nda tükürük bezi tutulumu da bildirilmektedir (63).

2.10. Tükürük Bezlerinin Görüntüleme Yöntemleri

2.10.1. Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri

Diagnostik görüntüleme tükürük bezi hastalıklarının değerlendirmesinde önemli rol oynar. Kontrast sialografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, ultrasonografi ve düz röntgenogram tükürük bezi radyolojik görüntüleme yöntemleridir (64). Düz röntgenogram taş ve kalsifikasyon araştırmak amacıyla kullanılır. Sialografi, tükürük bezleri kanallarının kontrast madde ile doldurularak yapılan radyografik incelemesidir. Temel endikasyonu bezlerin neoplastik olmayan kronik büyümesidir. Akut parotitiste kontrendikedir. Non-opak taşlar ve darlıklar obstruktif siyalektaziye; çocukların rekürrent siyaladeniti, yetişkinlerde rekürrent piyojenik parotit, SS ve Mikulicz hastalığı ise non-obstruktif siyalektaziye neden olurlar.

Ultrasonda bezler normalde homojen ve hiperekoik yapıda izlenirler. Kitleler ve lenfadenomegaliler düzgün kenarlı, genellikle oval şekilli hipoekoik yapıdadırlar.

Bilgisayarlı Tomografide (BT) parotis bezi hipodens görülür. Parotis bezinin iç kesimindeki kitleler genellikle malign yapıdadır; dışındakiler ise çoğunlukla lenfadenopatiye aittir ve inflamasyonla alakalıdır. Malignensinin BT bulgusu düzensiz kenar ve çevredeki doku planlarının silinmesidir. Birlikte adenopati bulunabilir. Mikst tümörler ve karsinomlar nonhomojen kontrast tutarlar. Benign lezyonlar genellikle düz kenarlıdır. Bununla birlikte BT ile benign/malign ayrımı yapılamaz. Submandibular bez de benzer şekilde değerlendirilir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) de tükürük bezlerinin incelenmesinde kullanılan diğer bir kesit görüntüleme yöntemidir. Normal parotis bezinin sinyal intensitesi kastan yüksek, yağdan düşüktür. Tümörler uzamış T1 ve T2 değerleri ile T1'de hipointens, T2'de hiperintens görünürler. MRG ile fasiyal sinir çok iyi görüntülenir. Yumuşak doku kontrast rezolüsyonun çok yüksek olması ve multiplanar görüntü alma yeteneği nedeniyle yer kaplayan lezyonlar ve çevre ilişkileri MRG ile BTden daha iyi saptanır. Ancak vücudun diğer bölgelerinde olduğu gibi boyunda da sinyal karakteristiklerine bakılarak lezyonların benign/malign ayrımı yapılamaz (65).

2.10.2. Nükleer Tıp Yöntemleri

Nükleer Tıp yöntemleri tükürük bezi hastalıklarının değerlendirilmesinde özel rol üstlenmektedir. Bu yöntemler;

- Tükürük bezi sintigrafisi (Tc-99m)
- Galyum-67 sintigrafisi (Ga-67)
- Indium-111 (In-111) yada Tc-99m işaretli lökosit sintigrafisi

2.10.2.1. Tükürük Bezi Sintigrafisi - Teknesyum-99m (Tc-99m)

Tc-99m, molibden'den (Mo-99) radyoaktif bozunma sonucu oluşan bir ajandır. Mo-99, Uranium-235'in fissionu neticesinde oluşur. Radyonüklid olarak kullandığımız Tc-99m, Mo-99/Tc-99m jeneratöründen sağım yolu ile elde edilir. Bir radyonüklid jeneratörü; bir apareyde bulunan ana-yavru (kız) nüklid çiftinin ayrılmasına ve yavru nüklidin ürün olarak elde edilmesine imkan veren bir sistemdir. Yavru nüklid, ana nüklidin bölünmesiyle devamlı olarak tazelenir ve tekrar tekrar sağılabilir.

Mo-99/Tc-99m jeneratör sisteminde ana nüklid olan Mo-99'un absorbe edildiği ve karşılıklı iyon değişimine imkan veren alüminyum bir sütun bulunur. Sütunun alt ucunda delikli cam bir ızgara, tepesinde ise plastik bir halka vardır. Rölatif olarak daha uzun ömürlü olan ana nüklid radyoaktif bozunma ile sürekli yavru nüklidi doğurur. Ana nüklid iyon değiştirici sütun üzerinde kalırken, yavru nüklid çeşitli kimyasal ayrıştırma yöntemleri ile sütunun alt ucunda birikir. Tek bir sağımda genellikle %75-80 oranında Tc-99m aktivitesi Tc-99m-perteknetat olarak elde edilebilir. Bundan sonra tekrar

birikmeye başlar ve erken maksimum aktivite 24 saat sonra elde edilir. Jeneratörden elde edilen serbest Tc (Tc-99m-pertechnetate = Tc-99m O⁴) biyolojik olarak iodyene ve perchlorate gibi davranır. Tiroid, tükürük bezleri ve mideyi tutar. Bu organların imajlanması ve diğer organların kanlanma durumu (anjiogram) için herhangi bir farmasötiğe bağlanmadan kullanılabilir (66).

Özellikleri:

- Sadece γ ışını yaymaktadır
- Düşük enerjilidir (140 keV)
- Mo-99/ Tc-99m jeneratör ürünüdür
- Yarı ömrü kısadır (6,02 saat)
- Hipersensitivite reaksiyonu yapmaz
- Premedikasyon gerekmez
- Görüntü kalitesi iyidir
- Bilinen kontrendikasyonu yoktur
- Adverse reaksiyona ilişkin bir rapor yoktur.

70 kg'lık yetişkinde Tc-99m uygulanmasında çeşitli organların maruz kaldığı radyasyon miktarı:

ORGAN	RADYASYON DOZU (rad/mCi)
Mide	0,051
Tiroid	0,130
Mesane	0,085
Overler	0,030
Testisler	0,009
Kemik iliği	0,017
Tüm vücut	0,011

Tc-99m, İV enjeksiyonunu takiben tükürük bezleri tarafından hızla ekstrakte edilir ve dört major bezde (her iki parotis ve submandibular bezler) aktivitenin hızla akümülyasyonu meydana gelir. Bunu takiben tükürük bezlerinin sekresyonunu uyaran herhangi bir uyaran yani silaog ile (örneğin; limon suyu içirilmesi) bezlerde konsantre edilmiş olan aktivite ağız boşluğuna sekrete edilir. Bu yöntemle aktif epitelyal hücrelerin iki farklı fonksiyonu olan radyofarmasötiğin kandan glandlara ekstraksiyonu

ve ağız boşluğuna tükürük bezi kanalları aracılığı ile sekresyonu non-invazif bir şekilde değerlendirilmiş olmaktadır (4,66).

Yukarıda belirtilen fonksiyonel özellikleri nedeni ile tükürük bezinin görüntülenmesinde hem dinamik hem de statik sintigrafik çalışmalar Tc-99m kullanılarak gerçekleştirilebilmektedir. Özellikle dinamik çalışmada glandın fizyolojisi ve radyoizotopun tutulumu belirli bir süre dahilinde kolaylıkla takip ve kayıt edilebildiğinden tercih edilen öncelikli yöntemdir. Radyoaktivitenin İV enjeksiyonundan sonra dinamik çalışmalar sonucunda elde edilen görüntülerden dört adet tükürük bezine ait ilgi alanları (ROI) çizilerek, her bir glandın radyofarmasötiği ekskresyonu ve sekresyonu zaman-aktivite eğrisi (ZAE) kullanılarak semikantitatif bir biçimde elde edilir (4,67). Tükürük bezi görüntülemesi için Tc-99m en çok kullanılan ajandır. Genellikle 10mci madde intravenöz olarak verilerek dinamik görüntüler alınır. Yapılan analiz 3 farklı fazı ortaya koyar. Bunlar; kan akımı fazı, konsantrasyon fazı ve salınım fazıdır. İlk faz bez içindeki olaylara bağlı olarak değişen kan akımını gösterir. Örneğin inflamasyona bağlı olarak görülen vazodilatasyon ve hiperemide sintigrafinin ilk fazında artmış kan akımı gözlenir. Bununla beraber kronik sialadenitte ise akım fazında azalmış vaskülarite gözlenir. Sintigrafinin ikinci fazı olan konsantrasyon fazını, bezin içindeki Tc-99m perteknetat akümüasyonu tayin eder. Örneğin kronik sialoadenitte akış fazında azalmış vaskülarite varken atrofi ve glandüler fibrozisten dolayı konsantrasyon fazında azalmış konsantrasyon gösterir. Salınım fazı hastanın diline limon suyu damlatılması ile başlayan kayıttır. Aktivitenin azaldığı kronik sialoadenit, otoimmün sialoadenitlerde bezin aktivasyonunu değerlendirilmesinde önem taşır (64). Sjögren Sendromu'nda tükürük bezi fonksiyonlarının değerlendirilmesinde tükürük bezi sintigrafisi önemli bir tanı aracıdır. Sjögren Sendromu ve bilateral parotitlerde bilateral aktivite azalması saptanır. Akut parotitlerde bilateral ,Warthin tümörü ve oksifilik adenomlarda tek taraflı aktivite artışı görülür. Radyoterapi, obstrüksiyon ve kronik sialoadenitte aktivite tek taraflı azalır. Apse metastaz, kist, pleomorfik adenom ve lenfoma gibi hastalıklarda ise tek taraflı fokal defektler görülür (68,69).

2.10.2.2. Galyum-67 sintigrafisi

Ga-67: Ga-67 siklotron ürünü olup fiziksel yarı ömrü 78.1 saattir ve elektron yakalama ile bozunuma uğrar. Biyolojik yarı ömrü 2-3 hafta kadardır. Özellikle dört enerji piki tanısal görüntüleme amacı ile kullanılır. Bunlar sırası ile 93 keV(%40), 184 keV (%24), 296 keV (%22) ve 388 keV (%7)'dir (67).

İV enjeksiyonunu takiben Ga-67'nin büyük bir kısmı transferrin başta olmak üzere, demir ile ilişkili ferritin, laktoferrin gibi plazma proteinlerine bağlanır, ilk 12-24 saat boyunca verilen dozun yaklaşık %20-25'i böbrekler tarafından atılmaktadır. İlk 24 saatten sonra ise atılım karaciğer ve safra yoluyla olmaktadır. Bu atımlardan sonra uygulanan dozun yaklaşık 2/3'ü vücutta uzun süre kalmaktadır. Bu dağılımın önemli bir kısmı kemik ve kemik iliğindedir. Ayrıca karaciğer, dalak, barsaklar ve tükürük bezi gibi sekretuar glandlarda birikim söz konusudur (70).

Tümör hücresinde Ga-67 uptake'i vasküleriteden, artmış hücre permeabilitesinden, hücrenin artmış glikolitik aktivitesinden dolayı düşmüş sitoplazma pH'sından etkilenmektedir. Düşük pH Ga-67'nin çözünmesine yol açar ve Ga-67 iyonları tümör hücresindeki intraselüler proteinlere bağlanır. Bu özellikleri nedeni ile Ga-67 tükürük bezi tümörlerini de içermek üzere birçok tümöral hastalıkta tanı amacıyla kullanılmaktadır.

İnfeksiyon alanındaki polimorf nüveli lökositlerden laktoferrin salgılanır ve bu laktoferrine bağlanma özelliği olan Ga-67'yi infeksiyon ve inflamasyon alanlarında tutulumu gerçekleşir. Yine bu özellikleri nedeni ile inflamatuvar-infektif tükürük bezi hastalıklarında tanı amacı ile kullanılmaktadır (71).

2.10.2.3. In-111 yada Tc-99m ile İşaretli Lökosit Sintigrafisi

In-111 işaretli lökosit: In-111 Ga-67'ye benzer şekilde bir siklotron ürünüdür ve fiziksel yarı ömrü 67 saattir. Fiziksel karakteri nedeni ile In-111 başta lökosit olmak üzere trombosit, monoklonal antikolar ve peptidlerin işaretlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. İşaretli lökosit sintigrafisi Tc-99m ile de yapılmaktadır.

İşaretli lökosit infeksiyon görüntüleme Ga-67'ye alternatif olarak geliştirilmiş ve birçok infeksiyon odağının ortaya çıkarılmasında tanısal amaçla yaygın olarak kullanılmaktadır. Tükürük bezi hastalıkları içerisinde önemli bir yer işgal eden

inflamatuvar hastalıklarda, abseler ve bazı SS'li hastaların tanısında kullanılmaktadır.

Sık görülen tükürük bezi patolojilerinde sintigrafik bulgular: Bakteriyel veya viral akut sialadenitlerde, tutulan gland veya glandlarda radyonüklid alımında önemli bir artış vardır. Bu hiperaktivite muhtemelen infeksiyonun meydana getirdiği hiperemi ve intralober kanallara bası yapan ödeme bağlıdır. Tükürük besi sintigrafisinde karakteristik olarak dik bir inisyel çıkışla beraber yüksek glandular uptake izlenir (64). Kronik sialadenit durumunda ise inflamatuvar prosesin durumuna bağlı olarak değişken sintigrafik paternler izlenmektedir. Ancak eşlik eden bir sialolitiazis durumu söz konusu ise sialoga cevap yani glanduler cevap azalmış ve gecikmiştir. Görüntüleme Ga-67 veya işaretli lökosit kullanılması durumunda ise patoloji izlenen bezde radyofarmasötik tutulumunun artmış olduğu gözlenmektedir. Tükürük bezlerindeki abselerin tanısında teşhise yardımcı olan yöntemlerdir (72-73).

Tükürük bezi sintigrafisi inflamatuvar hastalıklarda antibiyotik tedavisi veya taşaya yönelik cerrahi tedavi sonrası meydana gelen fonksiyonel göstermede en duyarlı ve güvenilir yöntemdir .

Tükürük bezlerinin önemli bir hastalığı olan SS'in tanısının koyulması ve hastalığın takibinde meydana gelebilecek fonksiyonel değişikliklerin tesbitinde sintigrafi non-invazif bir yöntem olarak oldukça yararlıdır. Çünkü tükürük salgısının doğru olarak hesaplanması oldukça güçtür, bununla beraber her bir tükürük bezine ait fonksiyonel veriler sintigrafi ile kolayca elde edilebilmekte ve meydana gelen değişiklikler karşılaştırılabilmektedir. Ga-67 kullanılarak SS'in aktif olup olmadığı konusunda karar verilebilmektedir. Sjögren Sendromu'nun aktif fazında Ga-67 tutulumu yüksek olarak izlenirken geç dönemde Ga-67 tutulumu azalmakta; buna karşılık geç dönemde meydana gelen fonksiyon kaybı nedeniyle Tc-99m uptake'i ve sekresyonu azalmış olarak izlenmektedir (74).

Baş-boyun tümörlü olgularda önemli bir tedavi yöntemi olan radyasyon tedavisinin tükürük bezlerini etkileyen komplikasyonları mevcutturki bu komplikasyonlardan en önemlisi radyasyon sialadenitidir. Bu durumda Tc-99m sintigrafisinde genel olarak azalmış ya da tamamen ortadan kalkmış aktivite tutulumu yani fonksiyon kaybı izlenmektedir. Ga-67 sintigrafisinde ise erken dönem radyasyon sialadenitinde sintigrafik tutulum artışı izlenmektedir. Pozitron emisyon

tomografisinde tükürük bezi tümörleri ve enfeksiyonları hipermetabolik olarak izlenir. Tükürük bezi hastalıklarında Tc-99m kullanılarak yapılan sintigrafik çalışmalarda izlenen çeşitli tutulum paternleri şu şekildedir:

2.11. Tükürük Bezi Anormalliklerinin Sintigrafik Görünümleri

A. Fokal azalmış uptake

1. Tümör
2. Abse
3. Kist

B. Fokal artmış uptake

1. Warthin tümörü
2. Oksifilik adenom

C. Diffüz azalmış uptake

1. Sjögren Sendrom
2. Radyasyon siyaladeniti
3. Akut süpüratif parotit
4. Obstruktif sialolitiazis
5. Klinik siyaladenit

D. Diffüz artmış uptake

1. Akut parotit
2. Kronik rekürren parotit

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza 2005-2007 yıllarında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji bölümünde Primer Sjögren Sendromu (pSS), Sekonder Sjögren Sendromu (SSS) ve Romatoid Artrit (RA) tanısı alan olgular alındı. Olgular Amerika-Avrupa uzlaşısı grubu ve Amerikan Romatoloji Derneği (American College of Rheumatology = ACR) tanı kriterlerini taşıyorlardı. Nükleer Tıp bölümüne başvuran Hashimoto Hastalığı olan olgular da çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak normal sağlıklı olgular çalışmaya alındı. Tükürük bezi fonksiyonlarını değiştirebileceği veya bozabileceğini bilinen sistemik hastalığı bulunan (diyabetes mellitus, hipertansiyon, hipertiroidizm veya hipotiroidizm, alkolizm, sistemik lupus eritramatozus) hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Amerika - Avrupa Uzlaşısı Grubu Sjögren Sendromu Sınıflama Kriterleri

SUBJEKTİV

I. Göz Semptomları: En az biri olmak üzere

1. En az 3 aydır hergün göz kuruluğunuz olur mu?
2. Sık sık gözünüze çöp veya kum kaçmış hissi oluyor mu?
3. Günde 3'den fazla gözyaşı kullanıyor musunuz?

II. Oral Semptomlar: En az biri olmak üzere

1. 3 aydan daha fazla süredir hergün ağız kuruluğu hissediyor musunuz?
2. Tekrarlayıcı veya sürekli tükürük bezi şişliği var mı?
3. Kuru gıdaları yutmak için sıklıkla sıvı almak zorunda kalıyor musunuz?

OBJEKTİV

III. Göz Bulguları: Objektiv olarak göz tutulumunun kanıtları.2 testten en az biri olmak üzere

1. Schirmer testi:Anestezisiz uygulanacak ≤ 5 mm/5 dk
2. Rose Bengal testi

IV. Histopatoloji:

Minör tükürük bezlerinde fokal lenfositik sialadenit

Fokus skoru ≥ 1 : lenfositik fokus olarak tanımlanan normal görünümlü mukozanın asinusları ve 50'den fazla lenfosit içeren her bir 4mm²'lik glandüler dokuda

Deneyimli bir uzman tarafından değerlendirilmeli

V. Tükürük Bezi Tutulumu: Testlerden en az 1 tanesi pozitif olmalı

Uyarılmamış tükürük salgısı (≤ 1.5 ml/15 dk)

Parotis sialografisi (obstrüksiyon olmadığı kanıtlanır)

Tükürük Bezi Sintigrafisi (gecikmiş uptake, azalmış konsantrasyon)

VI. Otoantikolar: Anti Ro(SS-A), Anti La (SS-B) veya her ikisi

Primer veya Sekonder Sjögren sendromu için kriterler (37)

Primer Sjögren Sendromu: 6 kriterden 4'ünün varlığı varsa (Histopatoloji ya da seroloji mutlaka olmalı) yada 4 objektiv kriterin 3'ü varsa (III,IV,V,VI)

Sekonder Sjögren Sendromu: İyi tanımlanmış başka bir kollajen doku hastalığı ile birlikte iken I veya II'ye; III,IV ve V'den 2 tane ilave olursa (75)

Çalışmaya katılan olgulara, hastalıkları ve çalışmanın amaçları bilgilendirilerek sözlü ve yazılı olarak onamları alındı. Çalışmaya 15 pSS (yaş ort 50,26 \pm 9,52) grup 1; 20 SSS (yaş ort 55,20 \pm 8,98) grup 2; 20 RA (yaş ort 48,95 \pm 7,99) grup 3; 10 HH (yaş ort 47,80 \pm 12,54) grup 4; 20 sağlıklı kontrol grubu (yaş ort 52,55 \pm 11,90) grup 5; olmak üzere toplam 79'u kadın, 8'i erkek olmak üzere toplam 87 olgunun yaş ortalaması 48.32 \pm 11.13(20-74) yılı. Her bir gruptaki olguların demografik özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Hastalardan sabah aç karnına kan alınarak kanda Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) (Therma NE cihazında), serum C-reaktif protein (CRP) ve romatoid faktör(RF) düzeyi nefelometrik metodla uygun kitler kullanılarak çalışıldı.

Olgulardan tükürük örneği alırken hasta dik oturtularak ve sakız çiğnetilerek başı öne eğdirilip steril bir kaba 5-10 dakika tükürtüldü (76,77). Toplanan tükürük örnekleri plastik kaplarda -70 derecedeki deep-frezde saklandı. Alınan tükürük

örneklerinden IgA, (Almanya immunodiagnostik üretici firmasının sIgA ELISA Kit), İnterferon-gama (INF- γ), Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF- α), (Amerika IBL Immuno Biological Labartories firmasının Human INF- γ ve Human TNF- α ELISA Kit), İnterlökin-10 (IL-10) (Fransa Immunotech A Beckman Coulter Company firmasının EİA IL-10 kit) düzeyleri mikrobiyoloji laboratuvarında enzyeme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle belirlendi. Ayrıca biyokimya laboratuvarında tükürükte Na, Cl, amilaz düzeyleri uygun kitler kullanılarak spektrofotometrik yöntemle Abbott Aeroset cihazında çalışıldı.

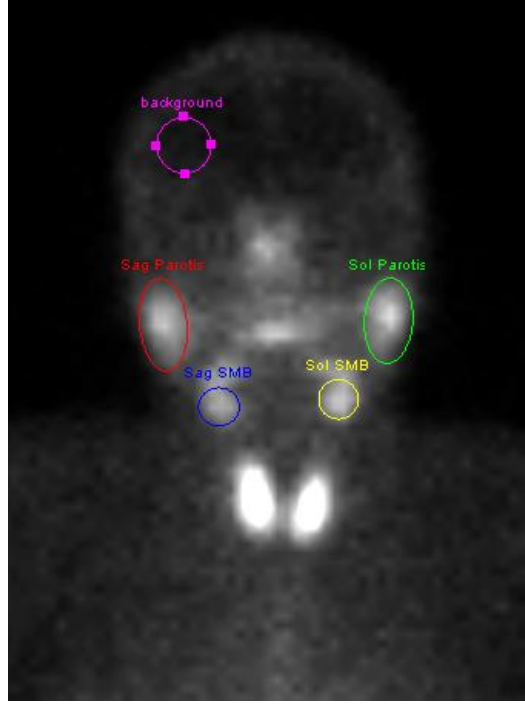
Sintigrafik Yöntem

Çalışmada çift dedektörlü Siemens e-cam gamma kamera ve paralel delikli yüksek rezolüsyonlu (LEHR) kolimatör kullanılmıştır.

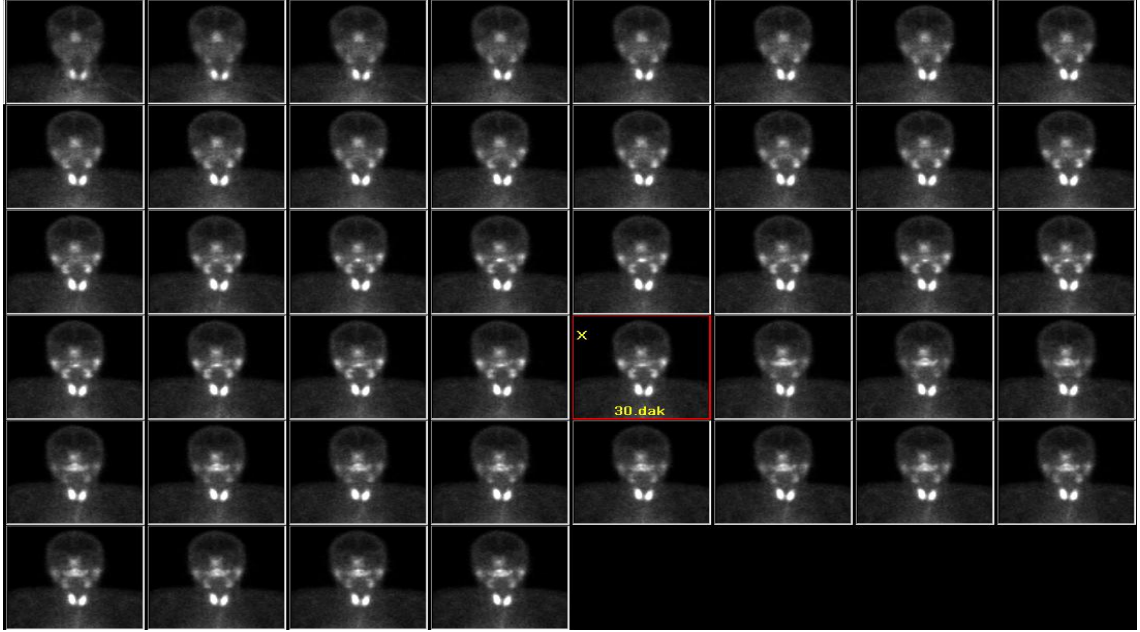
Gama kamera dedektörü altında supin pozisyonda, başı hafifçe ekstansiyonda ve baş-boyun görüş alanındayken yatırılan olguların her birine 10 mci (370 MBq) Tc-99m sodyum perteknetatın İV yoldan bolus enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyonla eşzamanlı olarak 1 dakika boyunca 2 saniyelik 30 görüntü ve 44 dakika boyunca 1 dakikalık 44 görüntü olmak üzere toplam 74 görüntü alınmıştır. Çalışmanın 30.dakikasında 3 ml limon suyu ağız boşluğuna enjektör aracılığıyla verilmiştir. 45 dakikalık görüntüler bilgisayar yardımıyla bir araya getirildi. Değerlendirilmeye alınan sağ ve sol parotis ve submandibular tükürük bezlerinin her birinden ayrı ayrı olmak üzere bilgisayar aracılığı ile ROI'ler çizildi. Bu ROI'ler aracılığı ile elde edilen verilerden aşağıda belirtilen semi-kantitatif parametreler hesaplandı.

Değerlendirmede Kullanılan Sintigrafik Parametreler

Tüm görüntüler işleme öncesi kalite-kontrol amacıyla sine-modunda izlendi. Toplam 45 dakikalık ardışık görüntüler toplanarak tek bir kompozit görüntü oluşturuldu. Bu imaj yardımıyla; heriki parotis ve submandibular gland üzerinde oval şekilde ve sağ orbita üzerinden geri plan ("background") aktivitesi hesaplamasında kullanılmak amacıyla dairesel şekilde ilgi alanları (regions of interest:ROI) çizildi (78). (resim 1).

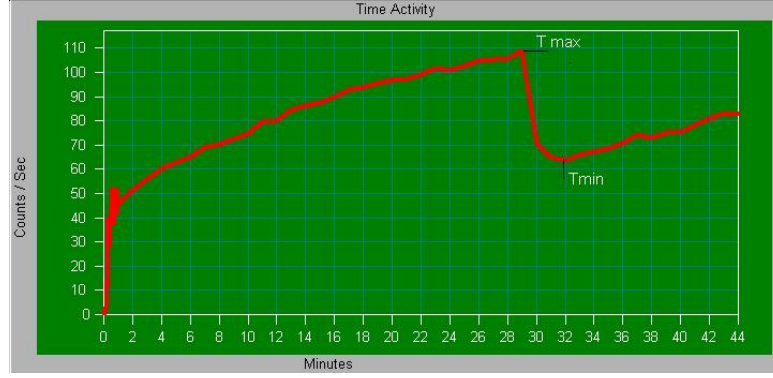


Resim 1: Kompozit görüntü üzerinden sağ parotis gland, sol parotis gland, sağ submandibular gland ve sol submandibular gland ile geri plana ait oluşturulmuş ilgi alanları gösterilmiştir.



Resim 2: Birer dakikalık 44 görüntü (X:limon suyu ile oral stimülasyon)

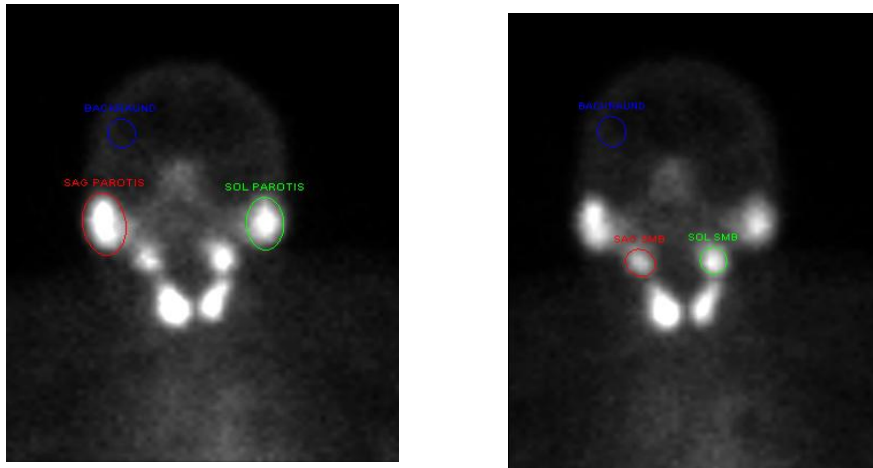
Bu ilgi alanları kopyalanarak orijinal diamik görüntülere aktarıldı ve her bir tükürük bezi için sağ parotis (SağP), sol parotis (SolP), sağ submandibular (SağSmb) ve sol submandibular (SolSmb) zaman aktivite eğrileri oluşturuldu.



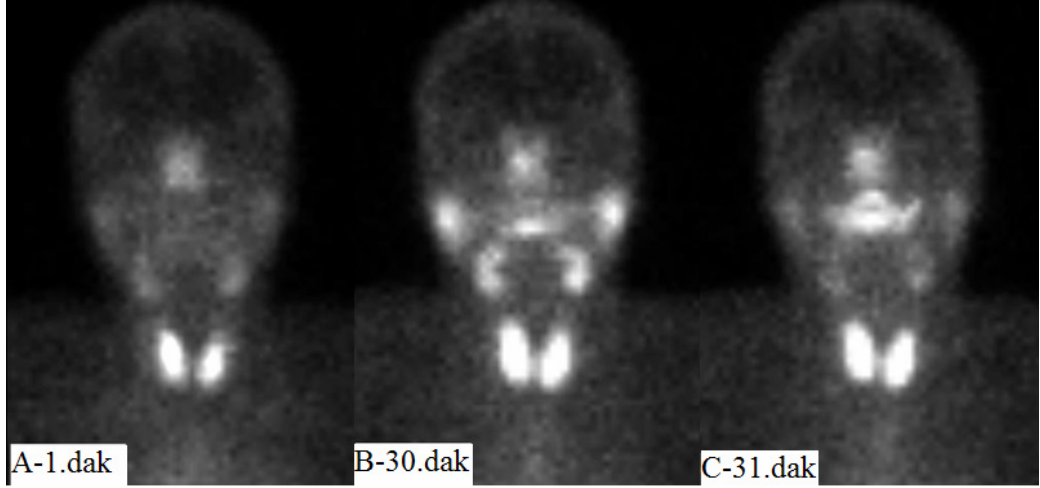
Grafik 1: Tükürük bezi sintigrafisinde bir tükürük bezine ait zaman-aktivite eğrisi ve bu eğri üzerinde limon suyu ile stimülasyon öncesi maksimum (Tmax) aktiviteye ulaştığı zaman ile stimülasyon sonrası minimum (Tmin) aktiviteye indiği noktalar görülmektedir.

Bu eğriler yardımı ile stimülasyon öncesi maksimum aktiviteye ulaştıkları zaman (Tmax) ile stimülasyon sonrası minimum aktiviteye indikleri zaman (Tmin) belirlendi. Tc-99m sodyum perteknetatın enjeksiyonunu takiben ilk 1 dakikalık dönemde bezdeki aktivite tutulumu bezin vasküler perfüzyonunu yansıtmaktadır (79). Bu bilgi ışığında, çalışmanın birinci dakika görüntüleri kullanılarak (resim 4), her bir tükürük bezi ve geri plan için ortalama aktivite sayımları (“mean counts”) bulundu ve aşağıdaki formül yardımı ile “perfüzyon indeksleri (PI)” hesaplandı.

$$PI = (1. \text{ dak. gland ortalama sayım}) / (1. \text{ dak. geri plan ortalama sayım})$$



Resim 3: Perfüzyon indeksi hesaplanmasında 1. dakidaki bezin uptake'i / backraund aktivite formülü kullanılır. Parotis ve submandibular bezlere ait ROI'ler ve backraund'a ait ROI'ler izlenmektedir.



Resim 4 A: Tükürük bezi sintigrafisinde normal bir olgunun 1.dakika dinamik görüntüsü **B:** Tükürük bezlerinde oral sitimülasyon öncesi maksimum aktivitenin bulunduğu görüntü (Tmax). **C:** Tükürük bezlerinde oral sitimülasyon sonrası minimum aktivitenin bulunduğu görüntü (Tmin)

Tükürük bezi fonksiyonel parametrelerinden tükürük üretim fonksiyonu için maksimum aktivitenin bulunduğu görüntüler ile 1.dakika görüntüsü, üzerinden maksimum akümülayon (MA) ve maksimum aktivitenin bulunduğu görüntüler ile background (geri plan) görüntüsü üzerinden“Uptake oranı/uptake ratio” (UO) değerleri hesaplandı. Tükürük atılım fonksiyonu için ise maksimum ve minimum aktivitelerin bulunduğu görüntüler üzerinden“maksimum sekresyon” (MS) değerleri hesaplandı. Bu hesaplamalar için kullanılan formüller ise şöyledir.

Değerlendirmede Kullanılan Sintigrafik Parametreler

Tmax = Limon suyu ile stimülasyon öncesi maksimum aktiviteye ulaştığı zaman

Tmin= Limon suyu ile sitimülasyon sonrası minimum aktiviteye indikleri zaman

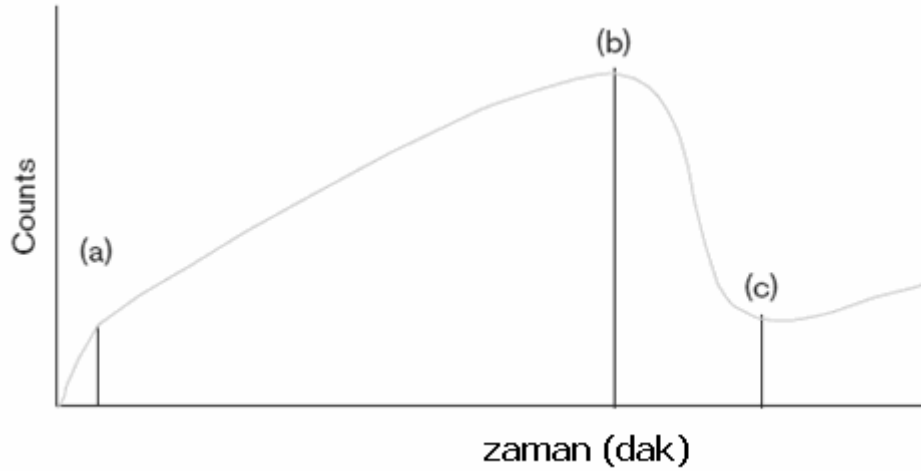
Perfüzyon indeksi(PI) = (1. dak. gland ortalama sayım) / (1. dak. geri plan ortalama sayım)

Maksimum Akümülayon (MA) = (Tmax gland ortalama sayım) / (1. dak. gland ortalama sayım) **(b-a)/bx100(%)**

Maksimum Sekresyon (MS) =[(Tmax gland total sayım) - (Tmin gland total sayım)] / (Tmax gland total sayım) **(b-c)/bx100(%)**

Uptake Oranı(UO)=(Tmax gland ortalama sayım) / (Tmax geri plan ortalama sayım)

Grafik 2’de tükürük bezi sintigrafisinde zaman aktivite eğrisi izlenmektedir.



Grafik 2: Tükürük bezi sintigrafisinde zaman aktivite eğrisi

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken 5 grup (1.Grup: primer Sjögren Sendromu, 2.Grup: Romatoid Artrit–sekonder Sjögren Sendromu, 3.Grup: Romatoid Artrit, 4.Grup: Hashimoto Hastalığı, 5.Grup: kontrol grubu) için sintigrafik parametrelerinde sağ ve sol glandların ve ayrı olarak ortalama (ort) ve standart sapma (SD), ortanca ve aralık (min. ve maks.) değerleri hesaplandı. Her bir parametrenin var olan 5 grup arasında Kruskal-Wallis ANOVA median testi ile anlamlı fark olup olmadığı hesaplandı ve $p<0.05$ olması durumunda karşılaştırma anlamlı kabul edildi. 5’li karşılaştırmada anlamlı olan parametrelerin hangi gruplar arası anlamlı olduğunun tesbiti için Mann Whitney U testi uygulandı ve $p<0.05$ anlamlı fark lehine yorumlandı. Tükürük bezi sintigrafisi parametreleri ile kanda ve tükürükte çalışılan laboaratuvar bulguları arasında korelasyon analizi yapıldı. Grup 1,2,3 ve 4’de serumda ESH, CRP ve RF ile tükürükte çalışılan NA, Cl, Amilaz, IgA, INF- γ , TNF- α , IL-10 değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldı ve bulgulara Mann Whitney U testi uygulanarak $p<0.05$ anlamlı fark lehine yorumlandı.

4. BULGULAR

Tc-99m dinamik tükürük bezi sintigrafisi çekilen 5 gruptaki toplam 87 olgunun yaş ve cinsiyet dağılımı tablo 2’de verilmiştir. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark yoktu.

Tablo 2: Olguların demografik özellikleri

GRUPLAR	Yaş Ort+SD	Min-Maks	Cinsiyet	Sayı
Grup 1:pSS	50,26±9,52	35-70	14K, 1E	15
Grup 2:SSS	55,20± 8,98	37-74	18K, 2E	20
Grup 3:RA	48,95±7,99	29-63	20K, 2E	22
Grup 4:HH	47,80±12,54	20-52	9K, 1E	10
Grup 5:Kontrol	52,55±11,90	24-68	18K, 2E	20
Toplam	50,95± 12,41	20-74	79K, 8E	87

Primer Sjögren Sendrom'lu hastalarda sintigrafi ile elde edilen parametreler tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3: Grup 1 (Primer Sjögren Sendromu) için elde edilmiş olan minimum, maksimum, ortanca ve standard sapma değerleri(sayım oranları). n=15

	Minimum	Maksimum	Ortanca	SD
SağP Tmax (dak)	10,00	38,00	25,86	7,42
SolP T max (dak)	8,00	35,00	24,13	7,89
SağSmb Tmax (dak)	7,00	30,00	21,66	7,27
Sol Smb Tmax (dak)	9,00	30,00	21,06	7,65
SağP Tmin (dak)	2,00	26,00	8,20	7,55
SolP T min (dak)	1,00	26,00	9,80	8,99
SağSmb Tmin (dak)	1,00	34,00	14,13	9,96
SolSmb Tmin (dak)	3,00	32,00	12,66	8,79
SağP PI	1,12	3,51	2,10	0,70
SolP PI	1,00	4,54	2,46	1,15
Sağ Smb PI	2,28	5,41	3,46	0,97
SolSmb PI	2,10	5,29	3,51	1,05
SağP MA (%)	2,10	69,98	42,18	19,75
SolP MA (%)	3,38	75,95	35,96	21,60
SağSmb MA (%)	1,46	44,84	20,19	14,53
SolSmb MA (%)	1,03	40,76	17,48	13,75
SağP MS (%)	2,65	72,53	40,59	20,49
SolP MS (%)	1,13	73,87	38,10	20,01
Sağ Smb MS (%)	3,39	54,46	23,73	17,23
SolSmb MS (%)	0,30	58,01	27,56	16,57
SağP UO	1,53	11,63	4,51	2,66
SolP UO	1,50	12,24	4,49	2,88
SağSmb UO	2,34	9,50	4,73	2,28
SolSmb UO	2,35	7,80	4,41	1,49

Tablo 4’de SSS’li hastalarda sintigrafi ile elde edilen parametreler gösterilmektedir.

Tablo 4: Grup 2 (Sekonder Sjögren Sendrom) için elde edilmiş olan minimum, maksimum, ortanca ve standard sapma değerleri (sayım oranları). n=20

	Minimum	Maksimum	Ortanca	SD
SağP Tmax (dak)	15,00	29,00	26,15	4,28
SolP T max (dak)	14,00	29,00	25,90	4,55
SağSmb Tmax (dak)	7,00	29,00	21,90	7,82
Sol Smb Tmax (dak)	6,00	29,00	22,00	7,50
SağP Tmin (dak)	2,00	16,00	5,75	4,47
SolP T min (dak)	2,00	18,00	5,95	4,91
SağSmb Tmin (dak)	2,00	26,00	11,10	8,64
SolSmb Tmin (dak)	2,00	27,00	11,15	7,58
SağP PI	1,19	3,25	1,84	0,56
SolP PI	1,34	2,94	1,96	0,40
Sağ Smb PI	2,04	4,25	2,89	0,66
SolSmb PI	1,75	4,32	2,89	0,63
SağP MA (%)	24,51	77,15	56,06	14,71
SolP MA (%)	8,90	77,09	54,91	16,87
SağSmb MA (%)	7,49	65,93	34,39	18,76
SolSmb MA (%)	6,02	58,71	32,81	18,30
SağP MS (%)	18,00	67,61	50,37	12,56
SolP MS (%)	13,07	66,27	48,73	14,85
Sağ Smb MS (%)	7,80	62,00	38,99	14,28
SolSmb MS (%)	7,74	56,51	37,92	13,08
SağP UO	2,72	6,08	4,13	0,97
SolP UO	2,10	6,75	4,27	1,19
SağSmb UO	2,20	7,08	4,31	1,17
SolSmb UO	1,98	6,57	4,28	1,06

Romatoid Artrit’li hastaların tükürük bezi sintigrafisinde elde edilen parametreler tablo 5’da gösterilmiştir.

Tablo 5: Grup 3 (Romatoid Artrit’li hastalar) için elde edilmiş olan minimum, maksimum, ortanca ve standard sapma değerleri (sayım oranları). n=20

	Minimum	Maksimum	Ortanca	SD
SağP Tmax (dak)	7,00	29,00	25,13	6,01
SolP T max (dak)	7,00	29,00	24,13	7,33
SağSmb Tmax (dak)	4,00	32,00	18,86	8,99
Sol Smb Tmax (dak)	4,00	29,00	18,90	8,78
SağP Tmin (dak)	2,00	23,00	6,90	6,24
SolP T min (dak)	2,00	24,00	7,04	7,04
SağSmb Tmin (dak)	1,00	32,00	13,27	8,58
SolSmb Tmin (dak)	2,00	28,00	13,31	8,37
SağP PI	1,28	4,70	2,22	0,79
SolP PI	1,43	4,74	2,37	0,82
Sağ Smb PI	1,74	5,91	3,30	1,00
SolSmb PI	1,89	5,77	3,39	0,91
SağP MA (%)	1,65	76,89	60,47	16,44
SolP MA (%)	2,13	76,55	58,04	17,55
SağSmb MA (%)	4,22	65,93	36,65	16,56
SolSmb MA (%)	5,50	61,79	34,13	16,59
SağP MS (%)	14,26	72,47	53,53	14,75
SolP MS (%)	1,17	76,02	53,19	16,99
Sağ Smb MS (%)	6,79	63,96	38,94	15,24
SolSmb MS (%)	4,43	67,21	38,86	16,90
SağP UO	1,74	11,85	5,57	2,19
SolP UO	1,97	12,08	5,58	2,26
SağSmb UO	2,22	6,83	4,74	1,42
SolSmb UO	2,30	9,45	4,95	1,78

Tablo 6’de HH’li hastalarda sintigrafi ile elde edilen parametreler gösterilmektedir.

Tablo 6: Grup 4 (Hashimoto Hastalığı) için elde edilmiş olan minimum, maksimum, ortanca ve standard sapma değerleri (sayım oranları). n=10

	Minimum	Maksimum	Ortanca	SD
SağP Tmax (dak)	12,00	29,00	26,90	5,27
SolP T max (dak)	15,00	29,00	26,90	4,58
SağSmb Tmax (dak)	7,00	21,00	15,50	4,88
Sol Smb Tmax (dak)	10,00	21,00	14,60	4,94
SağP Tmin (dak)	2,00	23,00	6,90	6,24
SolP T min (dak)	2,00	19,00	4,50	5,16
SağSmb Tmin (dak)	2,00	16,00	15,90	4,81
SolSmb Tmin (dak)	11,00	24,00	16,80	4,41
SağP PI	1,41	2,31	1,96	0,31
SolP PI	1,55	4,37	2,30	0,79
Sağ Smb PI	1,55	4,37	2,30	0,79
SolSmb PI	3,28	4,06	3,61	0,25
SağP MA (%)	41,61	71,80	59,94	9,87
SolP MA (%)	51,91	73,91	61,76	8,13
SağSmb MA (%)	10,99	38,75	24,19	10,57
SolSmb MA (%)	5,60	36,72	24,71	9,73
SağP MS (%)	36,57	64,85	50,82	7,47
SolP MS (%)	19,71	67,28	51,10	13,97
Sağ Smb MS (%)	22,90	48,11	34,77	8,64
SolSmb MS (%)	18,93	53,93	30,33	12,31
SağP UO	3,24	9,15	5,62	1,91
SolP UO	4,27	15,63	6,89	3,54
SağSmb UO	3,57	8,02	5,24	1,34
SolSmb UO	3,35	9,73	5,34	1,75

Sağlıklı kontrol grubunda sintigrafide elde edilen parametreler gösterilmektedir.

Tablo 7: Grup 5 (Kontrol grubu) için elde edilmiş olan minimum, maksimum, ortanca ve standard sapma değerleri (sayım oranları). n=20

	Minimum	Maksimum	Ortanca	SD
SağP Tmax (dak)	26,00	29,00	28,55	0,82
SolP T max (dak)	26,00	29,00	28,50	0,88
SağSmb Tmax (dak)	20,00	29,00	27,40	2,66
Sol Smb Tmax (dak)	19,00	29,00	27,65	2,30
SağP Tmin (dak)	2,00	5,00	3,00	0,91
SolP T min (dak)	2,00	5,00	3,35	1,03
SağSmb Tmin (dak)	2,00	12,00	4,20	2,78
SolSmb Tmin (dak)	2,00	12,00	4,00	2,36
SağP PI	1,45	3,39	2,45	0,58
SolP PI	1,33	4,37	2,61	0,79
Sağ Smb PI	2,59	5,15	3,52	0,61
SolSmb PI	2,45	5,37	3,74	0,80
SağP MA (%)	47,96	75,15	63,26	7,04
SolP MA (%)	51,55	73,91	62,97	7,00
SağSmb MA (%)	26,90	62,21	48,99	10,08
SolSmb MA (%)	21,25	63,95	49,78	9,66
SağP MS(%)	50,67	78,69	58,01	6,75
SolP MS (%)	44,47	69,64	59,25	6,75
Sağ Smb MS (%)	23,34	63,95	50,94	9,36
SolSmb MS (%)	21,30	77,53	52,12	11,43
SağP UO	3,15	12,04	6,46	2,08
SolP UO	3,30	15,63	7,12	3,03
SağSmb UO	2,84	8,02	5,56	1,53
SolSmb UO	2,75	9,73	6,16	2,04

Çalışma gruplarının parotis bezine ait sintigrafik parametrelerinin karşılaştırılmaları tablo 8’de gösterilmektedir.

Tablo 8: Olgular için Sağ Parotis ve Sol Parotis bezler ayrı olmak üzere 12 sintigrafik parametrenin Kruskal-Wallis Anova testi sonucuna göre elde edilen değerler .

Gruplar	SağP Tmax	SolP Tmax	SağP Tmin	SolP Tmin	SağP PI	SolP PI	SağP MA	SolP MA	SağP MS	SolP MS	SağP UO	SolP UO
Grup 1	25.8± 7.42	24.13± 7.89	8.20± 7.55	9,8± 8.99	2.10± 0.70	2.46± 1.15	42.18± 19.75	35.96± 21.60	40,± 20.49	38.1± 20.01	4.51± 2.66	4.49± 2.88
Grup 2	26.1± 4.28	25.90± 4.55	5.75± 4.47	5.9± 4.91	1.84± 0.56	1.96± 0.40	56.06± 14.71	54.9± 16.87	50,± 12.56	48.7± 14.85	4.13± 0.97	4.27± 1.19
Grup 3	25.1± 6.01	24.13± 7.33	6.90± 6.24	7.0± 7.04	2.22± 0.79	2.37± 0.82	60.47± 16.44	58.0± 17.55	53,± 14.75	53.1± 16.99	5.57± 2.19	5.58± 2.26
Grup 4	26.9± 5.27	26.90± 4.58	6.90± 6.24	4.5± 5.16	1.96± 0.31	2.30± 0.79	59.94± 9.87	61.76± 8.13	50,± 7.47	51.1± 13.97	5.62± 1.91	6.89± 3.54
Grup 5	28.5± 0.82	28.50± 0.88	3.00± 0.91	3.3± 1.03	2.45± 0.58	2.61± 0.79	63.26± 7.04	62.97± 7.00	58,± 6.75	59.2± 6.75	6.46± 2.08	7.12± 3.03
p değeri	0.090	0.062	0.014*	0.335	0.113	0.014*	0.007*	0.004*	0.040*	0.011*	0.001*	0.001*

*Anlamlı fark (p< 0.05)

Kruskal-wallis testinde 5 grupta çalışılan 12 sintigrafik parametrenin sağ ve sol parotis glandlarındaki değerlerin ortalamaları birlikte karşılaştırıldığında solP Tmax (p= 0.062), sağP Tmin (p= 0.014), solP PI (p= 0.014), sağP MA (p= 0.007), solP MA (p= 0.004), sağP MS (p= 0.040), solP MS (p=0.011), sağP UO (p= 0.001), solP UO (p= 0.001) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. İleri istatistiksel analiz için Mann Whitney U testi yapıldı. SağP Tmax (p= 0.090), solP Tmin (P=0.335), sağP PI (P=0.113) ortalama değerlerinin karşılaştırılmasında ise anlamlı fark bulunmamıştır.

Her bir sintigrafik parametrenin gruplar arası karşılaştırmalı sonuçları aşağıdaki tablolarda belirtilmektedir.

Tablo 9: Gruplar arasında Kruskal-wallis testinde anlamlı sonuç elde edilen parametrelerden SağP Tmin değerinin Mann Whitney U testine göre karşılaştırmalı sonuçları

	Grup 1-2	Grup 1-3	Grup 1-4	Grup 1-5	Grup 2-3	Grup 2-4	Grup 2-5	Grup 3-4	Grup 3-5	Grup 4-5
SağP Tmin p değeri	0.273	0.512	0.034*	0.002*	0.619	0.250	0.044*	0.107	0.011*	0.886

*Anlamlı fark ($p < 0.05$)

SağP Tmin değerlerine göre gruplar karşılaştırıldığında kontrol grubu (grup 5) ile Primer Sjögren Sendrom'lu hasta grubu (grup 1), SSS'li hasta grubu (grup 2), RA'lı hasta grubu (grup 3) arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.002$, $p=0.044$, $p=0.011$). Ayrıca pSS'li hasta grubu (grup 1) ile HH'li hasta grubu (grup 4) arasında da anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.034$). Diğer karşılaştırılan gruplar arasında ise anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 10: Gruplar arasında Kruskal-wallis testinde anlamlı sonuç elde edilen parametrelerden SolP PI değerinin Mann Whitney U testine göre karşılaştırmalı sonuçları

	Grup 1-2	Grup 1-3	Grup 1-4	Grup 1-5	Grup 2-3	Grup 2-4	Grup 2-5	Grup 3-4	Grup 3-5	Grup 4-5
SolP PI p değeri	0.350	0.998	0.978	0.453	0.102	0.153	0.007*	0.855	0.212	0.099

*Anlamlı fark ($p < 0.05$)

Grup 2 ve grup 5 arasında solP bezinin perfüzyon indeks değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı şekilde grup 2 de düşük bulunmuştur ($p=0.007$). Diğer karşılaştırılan gruplar arasında ise anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 11: Gruplar arasında Kruskal-wallis testinde anlamlı sonuç elde edilen parametrelerden Sağ ve sol P MA değerlerinin Mann Whitney U testine göre karşılaştırmalı sonuçları

	Grup 1-2	Grup 1-3	Grup 1-4	Grup 1-5	Grup 2-3	Grup 2-4	Grup 2-5	Grup 3-4	Grup 3-5	Grup 4-5
SağP MA p değeri	0.030*	0.003*	0.020*	0.001*	0.182	0.598	0.130	0.371	0.860	0.538
SolP MA p değeri	0.011*	0.003*	0.005*	0.0001*	0.428	0.333	0.137	0.998	0.687	0.792

*Anlamlı fark ($p < 0.05$)

Sağ ve sol parotis bezlerinin tükürük konsantrasyonunu en iyi yansıtan parametrelerden olan MA yüzdesi tüm gruplarla karşılaştırıldığında, pSS'li hasta grubunda (grup 1) kontrol grubunda (grup 5) daha anlamlı olmak üzere diğer gruplarla da karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (grup 1-5 arası $p=0.015$, $p=0.002$, grup 1-2 arası $p=0.030$, $p=0.011$, grup 1-3 arası $p=0.003$, $p=0.003$, grup 1-4 arası $p=0.020$, $p=0.005$).

Tablo 12: Gruplar arasında Kruskal-wallis testinde anlamlı sonuç elde edilen parametrelerden Sağ ve sol P MS değerlerinin Mann Whitney U testine göre karşılaştırmalı sonuçları

	Grup 1-2	Grup 1-3	Grup 1-4	Grup 1-5	Grup 2-3	Grup 2-4	Grup 2-5	Grup 3-4	Grup 3-5	Grup 4-5
SağP MS p değeri	0.152	0.051	0.183	0.015*	0.308	0.826	0.040*	0.371	0.513	0.016*
SolP MS p değeri	0.134	0.022*	0.108	0.002*	0.242	0.567	0.011*	0.714	0.326	0.075

*Anlamlı fark ($p < 0.05$)

Tüm gruplarda sağ ve sol parotis bezinin ekskresyonunu değerlendirmeye yönelik MS değeri göz önüne alındığında grup 1'in kontrol grubu ile karşılaştırılmasında aradaki fark istatistiksel olarak grup 1'de anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0.015$, $p=0.002$). SolP MS değeri bakımından grup 1, grup 3'e göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0.022$). SSS'de sağ ve sol parotis bezi birlikte değerlendirildiğinde kontrol grubu ile karşılaştırılması sonucunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0.040$, $p=0.011$). Grup 4'de kontrol grubuna göre SağP bezinde anlamlı olarak düşük değer bulunmuştur ($p=0.016$).

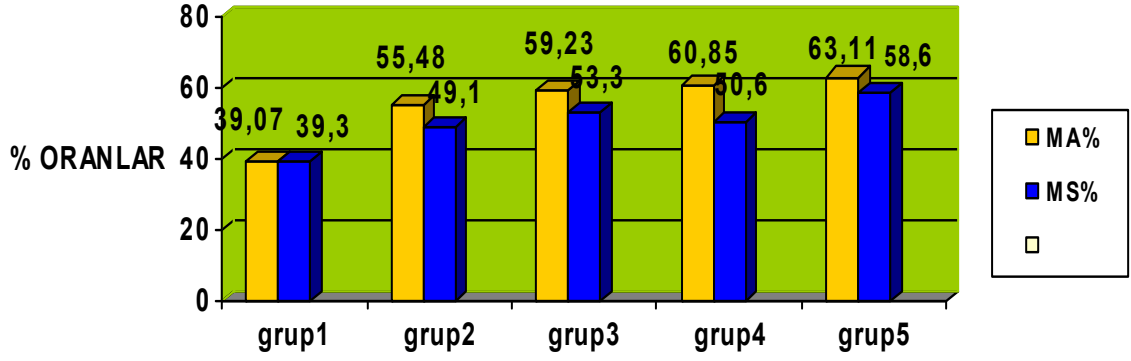
Tablo 13: Gruplar arasında Kruskal-wallis testinde anlamlı sonuç elde edilen parametrelerden Sağ ve Sol P UO değerlerinin Mann Whitney U testine göre karşılaştırmalı sonuçları

	Grup 1-2	Grup 1-3	Grup 1-4	Grup 1-5	Grup 2-3	Grup 2-4	Grup 2-5	Grup 3-4	Grup 3-5	Grup 4-5
SağP UO p değeri	0.894	0.101	0.108	0.011*	0.008*	0.035*	0.0001*	0.829	0.104	0.367
SolP UO p değeri	0.560	0.098	0.031*	0.005*	0.030*	0.014*	0.0001*	0.393	0.056	0.660

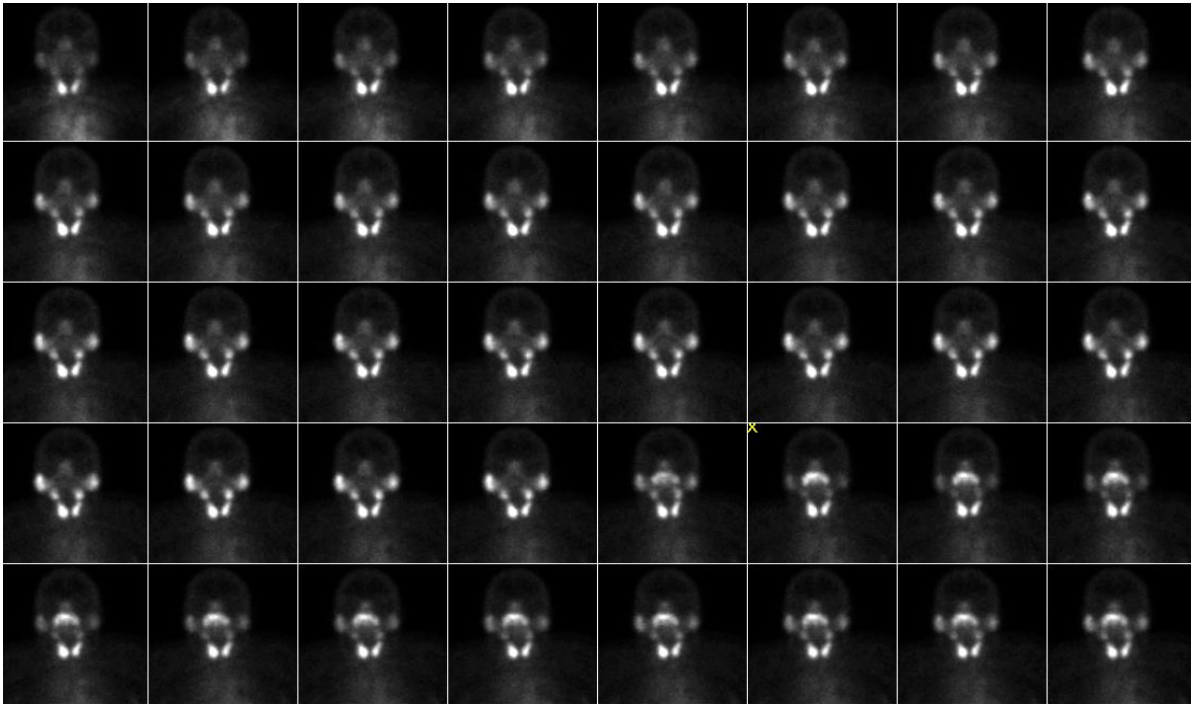
*Anlamlı fark ($p < 0.05$)

Tükürük bezi fonksiyonel parametrelerinden tükürük üretim fonksiyonu için maksimum aktivitenin bulunduğu Uptake oranının (UO) her iki parotis bezi dikkate alındığında grup 1 ile kontrol grubu karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı şekilde grup 1’de düşük bulunmuştur ($p=0.011$, $p=0.005$). Sekonder Sjögren Sendromu’nun kontrol grubu ile karşılaştırılmasında aradaki fark ileri derecede anlamlı bulunmuştur ($p=0.0001$, $p=0.0001$). Ayrıca SSS hasta grubu RA’lı hasta grubu ve HH’li hasta grubu arasında UO değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı şekilde grup 2’de düşük bulunmuştur ($p=0.008$, $p=0.030$, $p=0.035$, $p=0.014$). pSS’li hasta grubu ile SSS’li hasta grubu arasında UO değerleri bakımından gruplar arasında fark bulunmamıştır ($p=0.894$, $p=0.560$). pSS’li hasta grubu ile HH’li hasta grubu karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak pSS’li grupta sol parotiste anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0.031$).

Parotis bezine ait gruplar arasında MA ve MS değerleri grafik 3'de gösterilmektedir.



Grafik 3: Sağ ve Sol parotis bezi ortalama değerleri bakımından maksimum akümülasyon (MA) ve maksimum sekresyon (MS) değerlerinin 5 grup arasındaki dağılımı

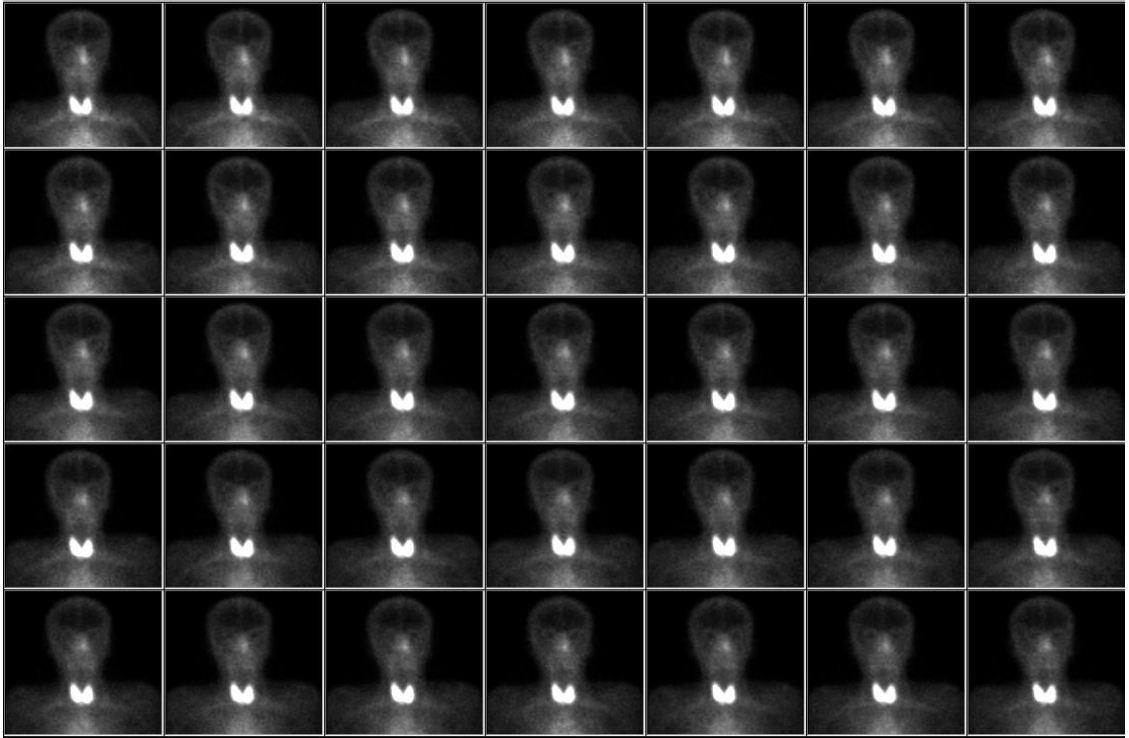


Resim 5: Normal bir olgunun tükürük bezi sintigrafisi görüntüsü x ile işaretli bölümde limon sitimulasyonu sonucu parotis ve submandibular bezlerde aktivitenin boşaldığı izlenmektedir

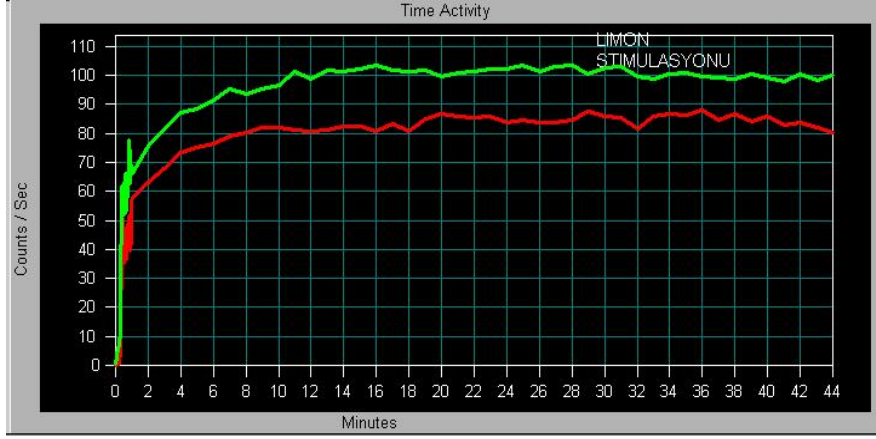


X :limon stimülasyonu

Resim 6: Aynı hastanın zaman aktivite eğrisi limon stimülasyonu sonucunda her iki parotis bezi boşalmış olarak izlenmektedir.



Resim 7: Primer Sjögren Sendromu olan bir hastanın tükürük bezi sintigrafisinde her iki parotis ve submandibular bezde uptake ve limon stimülasyonuna cevap izlenmemektedir



--- sağ P
---sol P

Resim 8: Primer Sjögren Sendrom’lu aynı hastanın her iki parotis bezlerine ait zaman aktivite eğrisi izlenmektedir. Bezde uptake ve ekstraksiyon düşük düzeyde ve limon stimülasyonu sonrası sekresyon fonksiyonu izlenmemektedir.

Çalışma gruplarının submandibular bezlere ait sintigrafik parametrelerinin karşılaştırılmaları tablo 14’de gösterilmektedir.

Tablo14: Olgu grupları için Sağ Submandibular ve Sol Submandibular bezler ayrı olmak üzere 12 sintigrafik parametrenin Kruskal-Wallis Anova testi sonucuna göre elde edilen değerler.

Gruplar	Sağ Smb Tmax	Sol Smb Tmax	Sağ Smb Tmin	Sol Smb Tmin	Sağ Smb PI	Sol Smb PI	Sağ Smb MA	Sol Smb MA	Sağ Smb MS	Sol Smb MS	Sağ Smb UO	Sol Smb UO
Grup 1	21.66± 7.27	21.06± 7.65	14.13± 9.86	12.66± 8.79	3.46± 0.97	3.51± 1.05	20.19± 14.53	17.48± 13.75	23.73± 17.23	27.5± 16.57	4.73± 2.28	4.41± 1.49
Grup 2	21.90± 7.82	22.00± 7.50	11.10± 8.64	11.15± 7.58	2.89± 0.66	2.89± 0.63	34.39± 18.76	32.81± 18.30	38.99± 14.28	37.9± 13.08	4.31± 1.17	4.28± 1.06
Grup 3	18.86± 8.99	18.90± 8.78	13.27± 8.58	13.31± 8.37	3.30± 1.00	3.39± 0.91	36.65± 16.56	34.13± 16.59	38.94± 15.24	38.8± 16.90	4.74± 1.42	4.95± 1.78
Grup 4	15.50± 4.88	14.60± 4.94	15.90± 4.81	16.80± 4.41	2.30± 0.79	3.61± 0.25	24.19± 10.57	24.71± 9.73	34.77± 8.64	30.3± 12.31	5.24± 1.34	5.34± 1.75
Grup 5	27.40± 2.66	27.65± 2.30	4.20± 2.78	4.00± 2.36	3.52± 0.61	3.74± 0.80	48.99± 10.08	49.78± 9.66	50.94± 9.36	52.1± 11.43	5.56± 1.53	6.16± 2.04
p değeri	0.0001*	0.0001*	0.0001*	0.0001*	0.01*	0.018*	0.0001*	0.0001*	0.0001*	0.0001*	0.063	0.018*

*Anlamlı fark (p< 0.05)

Her bir sintigrafik parametrenin gruplar arası karşılaştırmalı sonuçları aşağıdaki tablolarda belirtilmektedir.

Tablo 15: Gruplar arasında Kruskal-wallis testinde anlamlı sonuç elde edilen parametrelerden Sağ ve sol Smb Tmax değerlerinin Mann Whitney U testine göre karşılaştırmalı sonuçları

	Grup 1-2	Grup 1-3	Grup 1-4	Grup 1-5	Grup 2-3	Grup 2-4	Grup 2-5	Grup 3-4	Grup 3-5	Grup 4-5
SağSmb Tmax p değeri	0.960	0.369	0.048*	0.040*	0.202	0.016*	0.019*	0.186	0.001*	0.0001*
SolSmb Tmax p değeri	0.973	0.429	0.045*	0.064	0.225	0.013*	0.003*	0.103	0.0001*	0.0001*

*Anlamlı fark ($p < 0.05$)

Sağ ve sol submandibular bezlerin limon suyu ile stimülasyon öncesi maksimum aktiviteye ulaştığı zaman olan Tmax değeri pSS'de, HH'li hasta grubu ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarındaki fark sağ submandibular bez için anlamlı bulunurken ($p=0.048$, $p=0.045$) sol submandibular bez için sadece HH'li hasta grubu arasında fark anlamlı bulunmuştur ($p=0.040$).

HH'li hasta grubu diğer dört grupta karşılaştırıldığında Tmax değerine göre kontrol grubunda daha belirgin olmak üzere SSS'li hasta grubuna göre aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (sırası ile p değerleri $p=0.0001$, $p=0.0001$, $p=0.016$, $p=0.013$).

Sekonder Sjögren Sendrom'lu ve RA'lı hasta grubunda Tmax değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılmasında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı şekilde grup 2 ve grup 3 de düşük bulunmuştur ($p=0.019$, $p=0.003$, $p=0.001$, $p=0.0001$).

Tablo 16: Gruplar arasında Kruskal-wallis testinde anlamlı sonuç elde edilen parametrelerden Sağ ve sol Smb Tmin değerlerinin Mann Whitney U testine göre karşılaştırmalı sonuçları

	Grup 1-2	Grup 1-3	Grup 1-4	Grup 1-5	Grup 2-3	Grup 2-4	Grup 2-5	Grup 3-4	Grup 3-5	Grup 4-5
SağSmb Tmin p değeri	0.384	0.914	0.434	0.002*	0.337	0.112	0.010*	0.299	0.0001*	0.0001*
SolSmb Tmin p değeri	0.664	0.853	0.054	0.0001*	0.398	0.038*	0.001*	0.166	0.0001*	0.0001*

*Anlamlı fark ($p < 0.05$)

Sağ ve sol submandibular bezlerin limon suyu ile sitimulasyon sonrası minimum aktiviteye indikleri zaman olan Tmin değerlerinin kontrol grubu ile grup 1'in arasında ($p=0.002$, $p=0.0001$), grup 2 arasında ($p=0.010$, $p=0.001$), grup 3 arasında ($p < 0.0001$, $p < 0.0001$), grup 5 arasında ($p=0.0001$, $p=0.0001$) fark istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Sekonder Sjögren Sendrom'lu hasta grubunda HH'li hasta grubuna göre sol submandibular bez için Tmin değerleri karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur ($p=0.038$).

Tablo 17: Gruplar arasında Kruskal-wallis testinde anlamlı sonuç elde edilen parametrelerden Sağ ve sol Smb PI değerlerinin Mann Whitney U testine göre karşılaştırmalı sonuçları

	Grup 1-2	Grup 1-3	Grup 1-4	Grup 1-5	Grup 2-3	Grup 2-4	Grup 2-5	Grup 3-4	Grup 3-5	Grup 4-5
SağSmb PI p değeri	0.067	0.610	0.174	0.405	0.166	0.004*	0.003*	0.167	0.237	0.428
SolSmb PI p değeri	0.096	0.914	0.318	0.294	0.056	0.007*	0.001*	0.625	0.170	0.809

*Anlamlı fark ($p < 0.05$)

Tc-99m sodyum perteknetatın enjeksiyonunu takiben ilk 1 dakikalık dönemde bezdeki aktivite tutulumu bezin vasküler perfüzyonunu yansıtmaktadır (PI). Her iki submandibular bez için sekonder sjögren sendromu hasta grubunda PI değerlerinin kontrol grubuna ve HH'li hasta grubu ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel

olarak anlamlı şekilde grup 2’de düşük bulunmuştur (p=0.004, p=0.007 p=0.003, p=0.001). Diğer grupların karşılaştırılmasında ise anlamlı olarak bir fark bulunmamıştır.

Tablo 18: Gruplar arasında Kruskal-wallis testinde anlamlı sonuç elde edilen parametrelerden Sağ ve sol Smb MA değerlerinin Mann Whitney U testine göre karşılaştırmalı sonuçları

	Grup 1-2	Grup 1-3	Grup 1-4	Grup 1-5	Grup 2-3	Grup 2-4	Grup 2-5	Grup 3-4	Grup 3-5	Grup 4-5
SağSmb MA p değeri	0.033*	0.006*	0.375	0.0001*	0.641	0.187	0.009*	0.035*	0.011*	0.0001*
SolSmb MA p değeri	0.011*	0.006*	0.222	0.0001*	0.870	0.333	0.004*	0.122	0.002*	0.0001*

*Anlamlı fark (p< 0.05)

Primer Sjögren Sendromu’nda sağ ve sol submandibular bezlerde MA değerlerinin kontrol grubu, RA’lı hasta grubu ve SSS’li hasta grupları ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı şekilde grup 1’de düşük bulunmuştur (p değerleri sırasıyla p=0.0001, p=0.0001, p=0.006, p=0.006, p=0.033, p=0.011). Sekonder Sjögren Sendrom’lu grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark bulunmuştur (p=0.009, p=0.004). RA’lı hasta grubunun kontrol grubuna göre her iki submandibular tükürük bezinde ve sağ submandibular tükürük bezinde HH’li hasta grubu ile karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı ve düşük bulunmuştur (p=0.011, p=0.002, p=0.035). Her iki submandibular bez MA değerleri bakımından grup 5 grup 4’e göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0.0001, p=0.0001).

Tablo 19: Gruplar arasında Kruskal-wallis testinde anlamlı sonuç elde edilen parametrelerden Sağ ve sol Smb MS değerlerinin Mann Whitney U testine göre karşılaştırmalı sonuçları

	Grup 1-2	Grup 1-3	Grup 1-4	Grup 1-5	Grup 2-3	Grup 2-4	Grup 2-5	Grup 3-4	Grup 3-5	Grup 4-5
SağSmb MS p değeri	0.008*	0.009*	0.076	0.0001*	0.870	0.428	0.012*	0.309	0.004*	0.0001*
SolSmb MS p değeri	0.055	0.063	0.437	0.0001*	0.659	0.104	0.002*	0.104	0.005*	0.001*

*Anlamlı fark ($p < 0.05$)

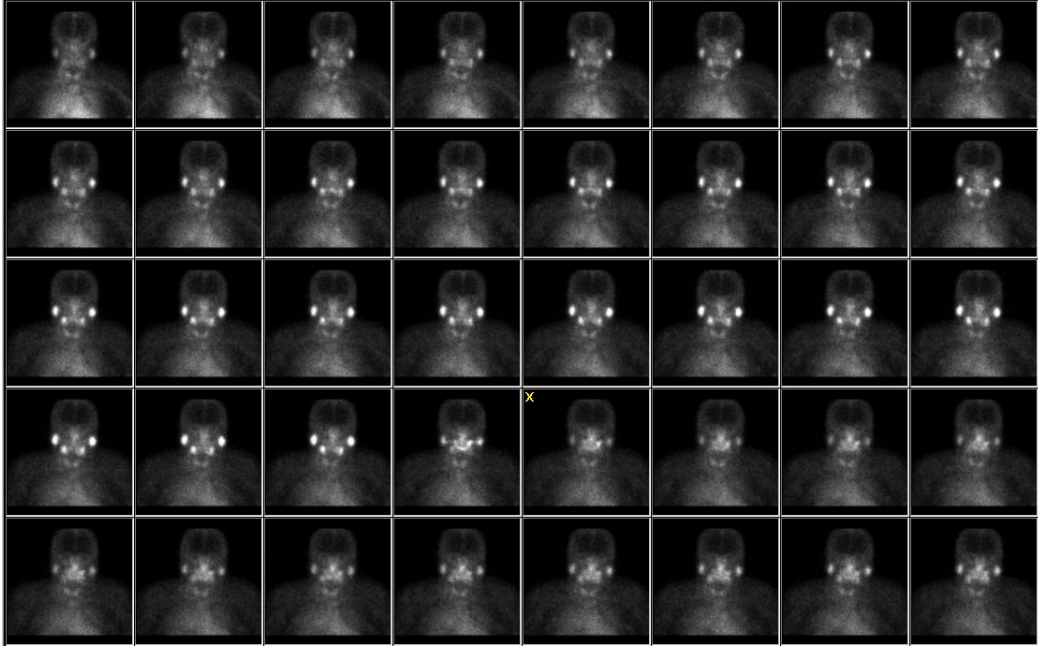
Primer Sjögren Sendromu (grup 1) her iki submandibular bez MS değerine göre kontrol grubu (grup 5) ile karşılaştırıldığında aradaki fark ileri derecede anlamlı ve düşük bulunmuştur ($p=0.0001$, $p=0.0001$). Sağ submandibular bezin MS değerlerinin karşılaştırılmasında grup 1 ile SSS'li hasta grubu (grup 2) ve RA'lı hasta grubu (grup 3) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.008$, $p=0.009$). Grup 2, grup 3, grup 4 ile grup 5'in MS değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı bulunmuştur (p değerleri sırasıyla $p=0.012$, $p=0.002$, $p=0.004$, $p=0.005$, $p=0.0001$, $p=0.001$).

Tablo 20: Gruplar arasında Kruskal-wallis testinde anlamlı sonuç elde edilen parametrelerden Sol Smb UO değerinin Mann Whitney U testine göre karşılaştırmalı sonuçları

	Grup 1-2	Grup 1-3	Grup 1-4	Grup 1-5	Grup 2-3	Grup 2-4	Grup 2-5	Grup 3-4	Grup 3-5	Grup 4-5
SolSmb UO p değeri	0.881	0.458	0.174	0.009*	0.236	0.078	0.002*	0.464	0.072	0.226

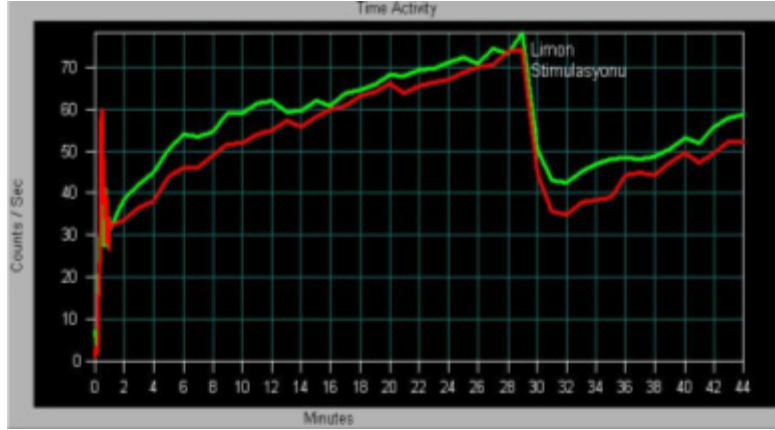
*Anlamlı fark ($p < 0.05$)

Primer Sjögren Sendromu'nda ve SSS'de sol submandibular beze ait uptake oranları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak grup 1 ve grup 2'de düşük bulunmuştur ($p=0.009$, $p=0.002$). Diğer grupların karşılaştırılmasında ve sağ submandibular bez UO değerleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır.



X:limon stimulasyonu

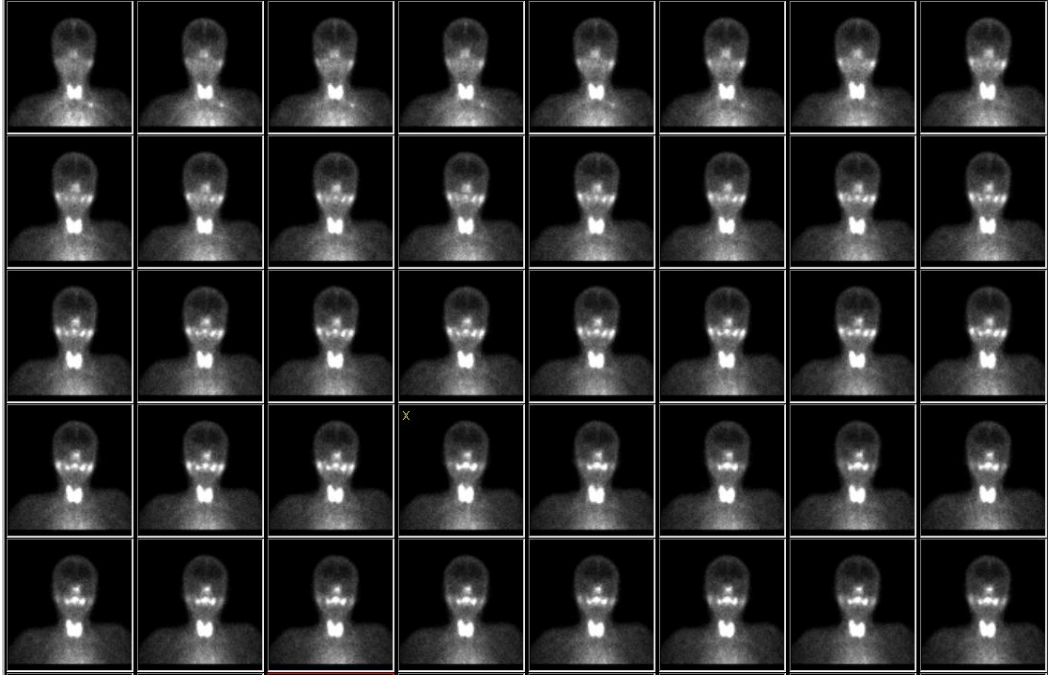
Resim 9: Normal bir olgunun tükürük bezi sintigrafisi görüntüsü x ile işaretli bölümde limon sitimulasyonu sonucu parotis ve submandibular bezlerde aktivitenin boşaldığı izlenmektedir



--- sağ Smb

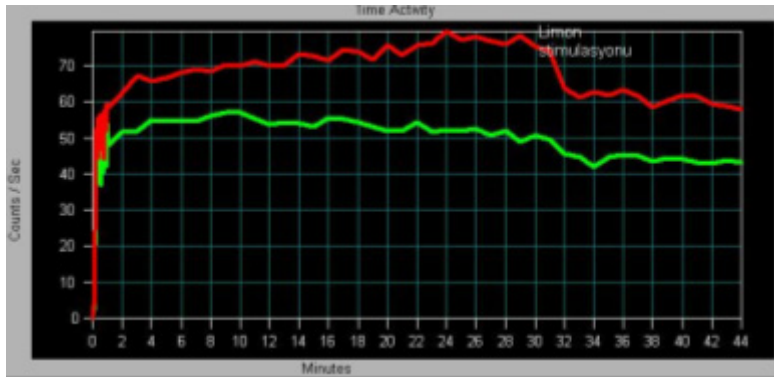
---sol Smb

Resim 10: Aynı hastanın zaman aktivite eğrisi limon stimulasyonu sonucunda her iki submandibular bezleri boşalmış olarak izlenmektedir.



x: limon stimülasyonu

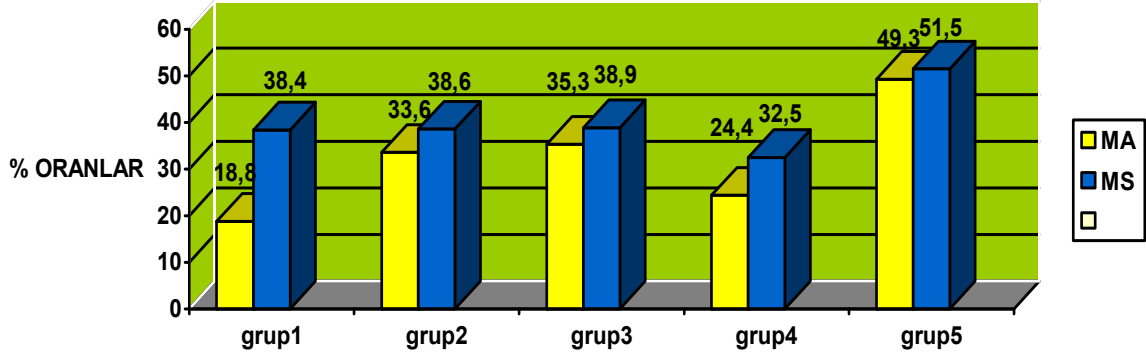
Resim 11: Primer Sjögren Sendromu olan bir hastanın tükürük bezi sintigrafisinde her iki parotis bezlerinde uptake izlenirken submandibular bezde uptake ve limon stimülasyonuna cevap izlenmemektedir.



--- sağ Smb
--- sol Smb

Resim 12: Primer Sjögren Sendrom'lu aynı hastanın heriki submandibular bezlerine ait zaman aktivite eğrisi izlenmektedir. Bezde uptake ve ekstraksiyon düşük düzeyde ve limon stimülasyonu sonrası sekresyon fonksiyonu izlenmemektedir.

Submandibular bezlere ait MA ve MS değerlerinin tüm gruplara göre dağılımı grafik 4’de gösterilmektedir.



Grafik 4: Sağ ve sol Submandibular bez ortalama değerleri bakımından maksimum akümülayasyon (MA) ve maksimum sekresyon (MS) değerlerinin 5 grup arasındaki dağılımı

Hasta grupları ve kontrol grubuna ait kanda çalışılan RF, CRP ve ESH değerleri tablo 21’de gösterilmektedir.

Tablo 21: Gruplara ait serumda çalışılan RF, CRP ve ESH ortalama değerleri (ort±SD)

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
Romatoid Faktör (RF) (IU/ml)	93,18±165,86	65,97±67,02	84,93±88,86	6,50±2,27	8,45±2,44
C-Reaktif Protein (CRP) (mg/l)	6,00±9,32	17,33±22,09	30,31±49,07	3,40±1,193	3,50±1,94
Eritrosit Sedimentasyon hızı (ESH) (mm/h)	23,33±17,79	32,34±20,63	25,50±20,31	5,20±2,44	5,90±3,62

Her bir gruba ait tükürükte çalışılan Na, Cl, amilaz ve TNF- α , IL-10, IgA, IFN- γ değerleri tablo 22’de gösterilmektedir.

Tablo 22: Gruplara ait tükürükte çalışılan Na, Cl, amilaz ve immün parametrelerin ortalama değerleri (ort±SD)

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
Na (mmol/L)	10,46±7,61	16,55±10,95	10,72±7,40	9,10±3,44	11,85±5,47
Cl (mEq/L)	23,73±6,26	28,7±11,85	25,45±6,45	22,30±3,16	24,20±6,07
Amilaz (U/L)	103,20±16,9	90,26±19,4	78,62±22,7	81,38±29,2	83,83±16,3
TNF- α (pg/ml)	51±19,9	44,14±15,44	57,40±28,43	51,35±19,37	49,34±14,58
IL-10 (pg/mL)	75,59±104,1	53,9±32,16	57,29±30,50	70,22±47,72	39,0±22,67
IgA (mg/ml)	747,8±258,1	725,65±237,34	729,31±315,55	715,40±200,80	722,40±160,09
IFN- γ (IU/ml)	0,22±0,17	0,20±0,21	0,15±0,15	0,26±0,33	0,22±0,23

Kanda çalışılan RF, CRP ve ESH ile tükürükte çalışılan Na, Cl, amilaz ve TNF- α , IL-10, IgA ve IFN- γ 'nın hasta gruplarında ve kontrol grubundaki değerlerinin karşılaştırmalı sonuçları tablo 23'de gösterilmektedir.

Tablo 23: Tüm gruplarda serumda ve tükürükte çalışılan laboratuvar bulgularının kontrol grubu ile karşılaştırmalı sonuçları

	Grup 1-5 P değeri	Grup 2-5 P değeri	Grup 3-5 P değeri	Grup 4-5 P değeri
Romatoid Faktör (RF)	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,055
C-Reaktif Protein (CRP)	0,076*	0,001*	0,0001*	0,880
Eritrosit Sedimentasyon hızı (ESH)	0,0001*	0,0001*	0,0001*	0,746
Na	0,458	0,085	0,350	0,231
Cl	0,856	0,187	0,397	0,681
Amilaz	0,001*	0,344	0,262	0,812
TNF- α	0,552	0,499	0,801	0,983
IL-10	0,036*	0,093	0,024*	0,071
IgA	0,479	0,616	0,219	0,846
IFN- γ	0,908	0,725	0,319	0,713

*Anlamlı fark ($p < 0.05$)

Grup 1'de RF, CRP, ESH, amilaz, IL-10 değerlerinin kontrol grubundaki değerleri ile karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$, $p=0,076$, $p=0,0001$, $p=0,001$, $p=0,036$). Grup 2'de RF, CRP, ESH değerlerinin kontrol grubundaki değerleri ile karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$, $p=0,001$, $p=0,0001$). Grup 3'de RF, CRP, ESH, IL-10 değerlerinin kontrol grubundaki değerleri ile karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$, $p=0,0001$, $p=0,0001$, $p=0,024$). Grup 4'de kontrol grubu ile karşılaştırma sonucunda hiç bir parametrede anlamlı farklılık tesbit edilmemiştir.

Hasta gruplarında sintigrafik değerler hastalık aktivasyon parametreleri ile korele edilmiş ve aşağıdaki tablolarda gösterilmiştir.

Tablo 24: Primer Sjögren Sendrom’lu hasta grubunda sintigrafik değerlerin serum ve tükürükte çalışılan parametreler ile korelasyonu sonucu elde edilen p değerleri

Sintigrafik Değerler	Romatoid Faktör (RF)	C- Reaktif Protein (CRP)	Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)	Na	Cl	Amilaz	TNF- α	IL-10	IgA	IFN- γ
PTmax	0,916	0,672	0,122	0,574	0,491	0,194	0,433	0,483	0,241	0,997
PTmin	0,365	0,811	0,497	0,735	0,811	0,172	0,344	0,544	0,909	0,147
PMA	0,237	0,882	0,344	0,020*	0,150	0,007*	0,259	0,004*	0,985	0,462
PMS	0,305	0,908	0,699	0,383	0,785	0,066	0,511	0,001*	0,376	0,138
PUO	0,172	0,802	0,939	0,709	0,995	0,149	0,939	0,001*	0,591	0,254
PPI	0,357	0,696	0,244	0,311	0,417	0,889	0,944	0,163	0,124	0,324
SmbTmax	0,762	0,836	0,634	0,098	0,067	0,139	0,450	0,929	0,056	0,497
SmbTmin	0,474	0,787	0,703	0,078	0,072	0,283	0,247	0,899	0,120	0,376
SmbMA	0,117	0,385	0,230	0,604	0,975	0,443	0,699	0,151	0,262	0,852
SmbMS	0,081	0,542	0,689	0,264	0,849	0,168	0,919	0,52	0,589	0,864
SmbUO	0,081	0,689	0,945	0,964	0,889	0,383	0,634	0,098	0,344	0,633
SmbPI	0,181	0,637	0,597	0,430	0,721	0,128	0,756	0,181	0,408	0,997

*Anlamlı fark (p< 0.05)

Grup 1’de sintigrafik parametreler ile immün parametrelerin ve diğer laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılmalı analizinde parotis MA ortalama değerinin Na (p=0,020, r=-0,592), amilaz (p=0,007, r=-0,668) ve IL-10 (p=0,004, r=-0,696) değerleri ile negatif korelasyon bulunmuştur. Parotis MS ile parotis UO’nun IL-10 (p=0,001, r=-0,757) (p<0,001, r=-0,756) ile ortalama değerleri arasında negatif ilişki bulunmuştur.

Tablo 25: Sekonder Sjögren Sendrom’lu hasta grubunda sintigrafik değerlerin serum ve tükürükte çalışılan parametreler ile korelasyonu sonucu elde edilen p değerleri

Sintigrafik Değerler	Romatoid Faktör (RF)	C- Reaktif Protein (CRP)	Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)	Na	Cl	Amilaz	TNF- α	IL-10	IgA	IFN- γ
PTmax	0,887	0,155	0,471	0,126	0,233	0,801	0,791	0,299	0,669	0,271
PTmin	0,871	0,226	0,376	0,006*	0,021*	0,319	0,764	0,981	0,334	0,324
PMA	0,046*	0,391	0,300	0,119	0,045*	0,076	0,654	0,997	0,456	0,299
PMS	0,005*	0,617	0,339	0,059	0,024*	0,059	0,392	0,396	0,154	0,925
PUO	0,119	0,549	0,088	0,218	0,252	0,490	0,537	0,474	0,793	0,778
PPI	0,588	0,763	0,414	0,402	0,111	0,184	0,531	0,777	0,448	0,528
SmbTmax	0,525	0,282	0,546	0,955	0,649	0,062	0,587	0,057	0,222	0,202
SmbTmin	0,482	0,371	0,636	0,857	0,638	0,203	0,832	0,078	0,270	0,252
SmbMA	0,124	0,478	0,598	0,463	0,167	0,086	0,389	0,675	0,282	0,686
SmbMS	0,075	0,717	0,990	0,236	0,073	0,051	0,818	0,567	0,145	0,704
SmbUO	0,719	0,624	0,863	0,820	0,259	0,235	0,202	0,811	0,178	0,905
SmbPI	0,539	0,629	0,872	0,530	0,708	0,724	0,236	0,858	0,075	0,493

*Anlamlı fark (p< 0.05)

Grup 2’de parotis Tmin değerlerinin Na (p=0,006, r=0,587) ve Cl (p=0,021, r=0,512) değerleri ile karşılaştırılması sonucunda pozitif bir ilişki bulunmuştur. Parotis MA’nın RF (p<0,046, r=- 0,452) ve Cl (p=0,045, r=-0,452) değerleri ile karşılaştırmalı sonucunda ise negatif yönde korelasyon görülmüştür. Parotis MS’nin RF (p=0,005, r =- 0,604) ve Cl (p=0,024, r = -0,503) değerleri ile arasındaki ilişki negatif yönde tespit edilmiştir.

Tablo 26: Romatoid Artrit’li hasta grubunda sintigrafik değerlerin serum ve tükürükte çalışılan parametreler ile korelasyonu sonucu elde edilen p değerleri

Sintigrafik Değerler	Romatoid Faktör (RF)	C- Reaktif Protein (CRP)	Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)	Na	Cl	Amilaz	TNF- α	IL-10	IgA	IFN- γ
PTmax	0,350	0,557	0,063	0,280	0,535	0,779	0,690	0,379	0,220	0,960
PTmin	0,770	0,492	0,945	0,180	0,562	0,019	0,606	0,165	0,207	0,199
PMA	0,314	0,538	0,122	0,082	0,666	0,803	0,624	0,966	0,418	0,818
PMS	0,814	0,987	0,512	0,045*	0,267	0,345	0,332	0,656	0,228	0,996
PUO	0,086	0,081	0,608	0,063	0,496	0,317	0,482	0,665	0,247	0,898
PPI	0,234	0,707	0,035*	0,281	0,591	0,820	0,430	0,785	0,755	0,711
SmbTmax	0,950	0,305	0,080	0,151	0,461	0,720	0,785	0,461	0,473	0,890
SmbTmin	0,813	0,756	0,122	0,448	0,289	0,915	0,723	0,495	0,247	0,785
SmbMA	0,893	0,060	0,055	0,673	0,167	0,698	0,511	0,321	0,817	0,730
SmbMS	0,625	0,734	0,920	0,043*	0,090	0,038*	0,546	0,113	0,624	0,087
SmbUO	0,248	0,122	0,718	0,296	0,246	0,080	0,917	0,593	0,905	0,352
SmbPI	0,057	0,606	0,097	0,105	0,338	0,184	0,747	0,656	0,881	0,482

Grup 3’de parotis MS’nin Na (p=0,045, r=0,432) değeri ile ve parotis PI’nin ESH (p=0,035, r=-0,450) değerleri ile karşılaştırıldığında negatif yönde korelasyon bulunmuştur. Submandibular MS’nin Na (p=0,043, r=-0,436) ve amilaz (p=0,038, r =- 0,446) değeri ile karşılaştırıldığında negatif yönde korelasyon tespit edilmiştir.

Tablo 27: Hashimoto Hasta grubunda sintigrafik değerlerin serum ve tükürükte çalışılan parametreler ile korelasyonu sonucu elde edilen p değerleri

Sintigrafik Değerler	Romatoid Faktör (RF)	C-Reaktif Protein (CRP)	Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)	Na	Cl	Amilaz	TNF- α	IL-10	IgA	IFN- γ
PTmax	0,326	0,318	0,971	0,518	0,957	0,350	0,803	0,641	0,681	0,005*
PTmin	0,199	0,986	0,736	0,633	0,931	0,605	0,732	0,667	0,797	0,411
PMA	0,698	0,879	0,687	0,255	0,141	0,627	0,627	0,960	0,803	0,385
PMS	0,736	0,302	0,362	0,711	0,894	0,489	0,446	0,138	0,603	0,090
PUO	0,920	0,839	0,907	0,933	0,464	0,108	0,603	0,489	0,214	0,751
PPI	0,564	0,377	0,802	0,410	0,422	0,580	0,489	0,067	0,385	0,676
SmbTmax	0,051	0,709	0,249	0,530	0,750	0,446	0,467	0,260	0,777	0,603
SmbTmin	0,068	0,607	0,389	0,516	0,729	0,382	0,519	0,141	0,987	0,674
SmbMA	0,648	0,919	0,613	0,431	0,298	0,054	0,276	0,855	0,907	0,043*
SmbMS	0,342	0,339	0,649	0,390	0,995	0,603	0,987	0,489	0,533	0,016*
SmbUO	0,361	0,377	0,737	0,196	0,841	0,111	0,079	0,960	0,467	0,511
SmbPI	0,390	0,598	0,325	0,060	0,565	0,328	0,060	0,067	0,187	0,987

*Anlamlı fark ($p < 0.05$)

Grup 4'de sintigrafik parametrelerden parotis Tmax, submandibular MA ve submandibular MS'nin IFN- γ ($p=0,005$, $r= 0,804$) ($p=0,043$, $r= 0,648$) ($p=0,016$, $r=0,733$) değerleri ile karşılaştırıldığında aralarında pozitif yönde korelasyon tespit edilmiştir.

Tablo 28: Sağlıklı kontrol grubunda sintigrafik değerlerin serum ve tükürükte çalışılan parametreler ile korelasyonu sonucu elde edilen p değerleri

Sintigrafik Değerler	Romatoid Faktör (RF)	C-Reaktif Protein (CRP)	Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)	Na	Cl	Amilaz	TNF- α	IL-10	IgA	IFN- γ
PTmax	0,366	0,128	0,605	0,315	0,565	0,135	0,292	0,264	0,461	0,979
PTmin	0,817	0,535	0,845	0,791	0,702	0,653	0,409	0,714	0,193	0,335
PMA	0,139	0,222	0,291	0,279	0,657	0,803	0,078	0,183	0,055	0,061
PMS	0,873	0,305	0,113	0,082	0,277	0,848	0,147	0,872	0,327	0,076
PUO	0,433	0,790	0,222	0,780	0,980	0,142	0,130	0,092	0,667	0,671
PPI	0,613	0,173	0,163	0,620	0,980	0,602	0,169	0,150	0,584	0,594
SmbTmax	0,403	0,646	0,163	0,735	0,954	0,083	0,100	0,706	0,094	0,966
SmbTmin	0,548	0,207	0,362	0,705	0,953	0,298	0,192	0,858	0,249	0,722
SmbMA	0,284	0,763	0,071	0,074	0,074	0,482	0,139	0,734	0,335	0,071
SmbMS	0,296	0,121	0,144	0,051	0,111	0,143	0,077	0,174	0,115	0,380
SmbUO	0,789	0,074	0,099	0,532	0,493	0,342	0,691	0,715	0,686	0,800
SmbPI	0,098	0,990	0,703	0,455	0,558	0,324	0,221	0,308	0,283	0,185

Grup 5'de sintigrafik değerler ile serumda ve tükürükte çalışılan parametrelerin arasında herhangi bir korelasyon yoktu.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Organa özgü olmayan RA, SS gibi hastalıklarda, lenfosit infiltrasyonu ile tükürük bezlerinin tutulumu olmaktadır. HH'de tükürük bezi tutulumu bildirilmektedir (80,81)

Tc-99m perteknetat ile tükürük bezi sintigrafisi ilk olarak 1966 yılında Börner ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır. 1976 yılı rektilineer tarayıcılar ile birlikte tükürük bezi uptakenin tükürük bezi biopsisi ile karşılaştırmalı sonuçları olarak klinikte kullanımı başlamıştır (82,83). Bu ilk çalışmaları takiben başta Sjögren Sendromu olmak üzere parotis bezinin kronik inflamatuvar hastalıklarında sikka sendromunda diabete sekonder kserostomi olgularında, Sistemik Lupus Eritematozis ve Romatoid Artrit'in tükürük bezinde meydana getirdiği fonksiyon bozukluğunun araştırılmasında, Bell paralizisinde submandibular bezde oluşan değişimlerin tespiti amacı ile sialadenitlerde, baş-boyun tümörlerinde, radyoterapi ve kemoterapinin tükürük bezleri üzerinde olan etkilerinin tespitinde, kronik böbrek yetmezliğinin tükürük bezi fonksiyonlarına verdiği hasarın araştırılmasında ve Wartin tümörünün tanısında kullanımı bildirilmiştir. Tükürük bezi sintigrafisinin kullanımının yaygın kabul görmesinin nedeni tükürüğün yapım ve sekresyonunu objektif yöntemlerle hesaplanmasına olanak tanınmasının yanında bu ölçümün her bir gland için ayrı ayrı tespitini de mümkün kılmasıdır. (84-90).

Tükürük bezinin sintigrafisi daha sonraki semikantitatif parametreler ile daha da yetkinleştirilmiştir. Bu parametreler; Uptake oranı (UO), Tmax, %E5 değeri, Tmin, Maksimum akümülyasyon (MA), maksimum sekresyon (MS), gland ekskresyon fraksiyonu (EF), her bir gland için toplam gland uptake'i (CGU), tükürük bezi uptake'nin backgroundunda oranı (S/Bt), enjekte edilen dozu 13. Dakikadaki % uptake'i (U13), uyarılmış sekresyon hızı (SEV), uyarılmış ekskresyon fraksiyonu (SEF), 30.dakikadaki toplam gland uptake'i (CGU 30), 30.dakikadaki stimülyasyon sonrası ekskresyon aktivitesi (EA 30), gland perfizyonunun değerlendirilmesine yönelik ilk 1.5-4 dakikalık uptake (IS), total uptake indeksi (TUI), 1. Dakikadaki uptake indeksi (PI), maksimum uptake indeksi (UİTmax), boşaltım indeksi (Bİ). Bizim çalışmamızda ekstraksiyonun saptanmasına yönelik perfüzyon indeksi (PI), maksimum akümülyasyon (MA), uptake oranı (UO), sekretuar cevabın ölçümüne yönelik maksimum sekresyon

(MS) seçilmiş, ayrıca maksimum konsantrasyona ulaşma zamanı (Tmax) ve minimum konsantrasyona inme zamanı (Tmin) değerleride çalışmada kullanılmıştır (91,92).

Çalışmamızda; hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında parotis bezlerinin perfüzyon indeksi, maksimum akümülyasyon, maksimum sekresyon, maksimum aktiviteye ulaştığı zaman, minimum aktiviteye ulaştığı zaman, uptake oranı değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre bozulmuş bulunmuştur. Bu farklılıkların çoğu istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur.

Sintigrafik olarak; parotis bezi fonksiyonları pSS'li hastalarda SSS , RA ve HH'li hastalara göre daha düşük bulunmuştur. Sekonder Sjögren Sendrom'lu hastalarda da kontrol grubundaki hastalara göre parotis bezi fonksiyonları bozulmuş olarak bulunmuştur. Sintigrafide parotis bezi fonksiyonu HH'li grupta kontrol grubuna göre bazı parametrelerde anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Submandibular bezlerin perfüzyon indeksi, maksimum akümülyasyon, maksimum sekresyon, maksimum aktiviteye ulaştığı zaman, minimum aktiviteye ulaştığı zaman, uptake oranı değerleri tüm gruplarda anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Submandibular bezlerin fonksiyonları hasta gruplarında bozulmuş olarak bulunmuştur. Submandibular bezin fonksiyonlarında bozulma, SSS'li ve pSS'li hasta gruplarında daha belirgin olarak izlenmektedir. HH'li grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında submandibular bez fonksiyonları bozulmuş olarak izlenmektedir. Primer Sjögren, Sekonder Sjögren ve Romatoid Artrit'li hastalarda Hashimoto Hastalığı'na göre tükürük bezi fonksiyonları daha kötü bulunmuştur. Çalışmamızda daha belirgin olarak izlenen submandibular bezdeki fonksiyon kaybı Hakansson ve arkadaşlarının (93) yapmış olduğu çalışma ile Sugihara ve arkadaşlarının (94) yapmış olduğu çalışma sonuçları ile benzer bulunmuştur.

Tensing ve arkadaşları (95) 26 pSS, 8 SSS ve 9 sikka semptomlu hasta grubu ile yapmış olduğu çalışmada submandibular ve parotis bezinin sintigrafik değerlendirmesinde SSS'li hastalarda pSS'li gruba göre tükürük bezi fonksiyon bozukluğunun daha belirgin olduğunu bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda parotislerin ve submandibular bezlerin MA değeri pSS'de SSS'ye göre düşük bulundu.

Umehara ve arkadaşlarının (96) çalışmasında 39 Sjögren sendromlu hastayı kontrol grubu ile karşılaştırmış ve parotis bezinin maksimum sekresyon, submandibular

bezin maksimum akümülyasyon değerlerini bozuk olarak saptamışlardır ve bunun SS tanısında yüksek derecede belirleyici olarak bildirmişlerdir. Aung ve arkadaşları histopatolojik olarak ayırdığı Sjögren Sendrom'lu hasta grubunda erken evre SS 29 hasta ve ileri evre SS 41 hasta ile yapmış olduğu çalışmada normal sintigrafik parametrelere ek olarak stimülyasyon öncesi ve sonrası oral aktivite indekslerini kullanmış (97). Bezin tükürük konsantrasyon fonksiyonu en iyi değerlendiren MA ve UO değerlerini submandibular bezde azalmış olarak bulmuşlar ve bunu Umehara ve ark. gibi bunu tükürük bezi hastalıklarından SS tanısı açısından tanısal değerinin yüksek sensitif olduğunu bildirmişler. Bizim çalışmamızda MA, UO, parametrelerine ek olarak PI, MS, Tmax ve Tmin değerleri de Sjögren Sendrom'lu hastalarda düşük olarak bulunmuştur. Bizim bulgularımıza göre de tükürük bezi sintigrafisinin Sjögren Sendromu tanısında belirleyici olabileceğini düşünmekteyiz.

Adams ve arkadaşlarının (98) yapmış olduğu çalışmada 17 kserestomi şikayetleri olmayan Sjögren Sendromu hasta grubu, 18 diğer otoimmün hastalığı olan hasta grubu ve 15 kontrolden oluşan 3 grupta tükürük bezi sintigrafisi sonuçlarında her üç grupta MA, MS değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmazken bilateral parotis bezi ve sol submandibular bez için UO değerinde Sjögren'li hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşüklük bulunmuşken diğer otoimmün hastalığı olan grupta bir fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda Adams ve arkadaşlarının bulgularına ek olarak pSS'li ve SSS'li hasta gruplarında tükürük bezi fonksiyonlarının, RA, HH ve kontrol grubuna göre parotis ve submandibular bezde pek çok parametrede bozulmuş olarak bulunmuştur.

Otoimmün Tiroidit ve Sjögren Sendromu arasında genetik ve immünopatolojik benzerlik mevcuttur (99). Hashimoto Hastalığı'nda sintigrafik olarak tükürük bezi fonksiyonlarının bozulduğu Cheng-Pei Chang ve arkadaşları (100) ile Changlai ve arkadaşları (101) tarafından bildirilmiştir Bizim çalışmamızda Hashimoto Hastalığı'nda submandibular bezde belirgin olmak üzere tükürük bezi fonksiyonları kontrol grubuna göre bozulduğu saptanmıştır. Ancak Sjögren ve RA'lı hastaların tükürük bezi fonksiyonları HH'li hastalara göre daha kötü bulunmuştur.

RF, CRP, ESH gibi otoimmün hastalıkların aktivasyon göstergeleri; pSS, SSS ve RA'lı hasta gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Bu faktörler HH'li hasta grubunda kontrol grubuna göre farklı bulunmamıştır.

Aktivasyon göstergelerinin sintigrafik parametreler ile yapılan korelasyonunda Sekonder Sjögren Sendrom'lu hastaların parotislerinin MA ve MS parametreleri, RA'lı hastaların ESH' si, parotis bezinin PI değerleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Sintigrafik bulguların, sistemik aktivasyon parametreleri ile paralellik gösterdiği söylenebilir.

Tıshler ve arkadaşlarının (102) yapmış olduğu çalışmada SS'de tükürüğün bilimsel yapısını ve tanı değerini incelemiş ve SS'li hastalarda total tükürük immunoglobulinlerinden IgA ve IgG de artış saptamışlardır. Bazı çalışmalar IgA yüksekliğini SS tanı kriteri olarak kabul etmişlerdir. Normalde Na ve Cl duktal sistemden absorbe olur ve hipotonik tükürük üretilir. SS'de akım hızının düşüşüne bağlı olarak Na ve Cl konsantrasyonlarında 2-3 kat artış gösterir. SS'de Na ve Cl absorpsiyonunun engellenmesi periduktal lenfosit infiltrasyonuna bağlanmaktadır. Karşıt görüş olarak Nahir ve arkadaşları (103) stimulyasyonlu tükürükte Na ve K düşüşünü göstermişlerdir. Bu düşük akım hızına sahip tükürüğün sekretuar bölgelerle temas süresinin artmasına ve dolayısı ile serum ve tükürük arasında dengelenme sağlanmaktadır.

Otoimmün hastalıklarda şiddeti ile orantılı olarak tükürükte amilaz, IgA, TNF- α , IFN- γ ve IL-10 değerlerinde artış bildirilmiştir (105,106). Bizim çalışmamızda pSS'de amilaz ve IL-10 değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış bulundu. IL-10 değerleri RA'lı hasta grubundada kontrol grubuna göre artmış olarak bulundu. Bulgular literatür ile uyumludur. Bertorello va arkadaşları (104) 14 Sjögren Sendrom'lu hastada tükürükte interferon-gama, IL-10, IL-2, IL-4'ün düzeyleri ile hastalığın klinik ve laboratuvar parametrelerini karşılaştırmak amacıyla yapmış oldukları çalışmada sonuçları 26 sağlıklı bireyden elde ettikleri değerler ile karşılaştırdıklarında, Sjögren Sendrom'unda klinik bulguların şiddeti ile paralel olarak IL-10 düzeylerinde artış gözlenmiş ve diğer parametrelerde anlamlı değişiklik saptamamışlar.

Kan ve tükürükteki otoimmün hastalık aktivasyon göstergelerinin tükürük bezi sintigrafisinde kantitatif değerler ile karşılaştırılması ilk bizim çalışmamızda yapılmıştır.

Tükürükte aktivasyon göstergelerinin sintigrafik bulgular ile korelasyonu yapıldığında pSS'li hastalarda parotis bezinin fonksiyonları ile bu parametreler arasında korelasyon saptanmıştır. Parotis MA azalırken Na, amilaz, ve IL-10 değerleri artmıştır Parotis MS ve UO parametreleri ile IL-10 değerleri arasında negatif ilişki bulunmuştur. SSS' li hasta grubunda Parotis bezinin Tmin değerleri ile Na ve Cl değerleri karşılaştırması sonucunda pozitif korelasyon bulunmuştur. Parotis MA ve MS değeri ile Cl değerleri arasındaki negatif korelasyon tespit edilmiştir. RA' lı hasta grubunda parotis bezinin MS değerinin tükürük Na konsantrasyonu ile negatif korelasyon bulunmuştur. Submandibular bezin MS değerinin Na ve amilaz değeri ile karşılaştırıldığında negatif yönde korelasyon tespit edilmiştir. HH'li hasta grubunda sintigrafik parametrelerden parotis Tmax, submandibular MA ve submandibular MS'nin IFN- γ değerleri ile karşılaştırıldığında aralarında pozitif yönde korelasyon tespit edilmiştir. Kontrol grubunda tükürük ve kandaki aktivasyon parametreleri ile sintigrafide fonksiyonel parametreler arasında herhangi bir ilişki belirlenmemiştir.

Çalışma geniş serilerde gerçekleştirildiği vakit daha güvenilir sonuçlar elde edilecektir.Sonuç olarak tükürük bezi sintigrafisi kantifiye edildiğinde SS ve RA'lı hastalarda tükürük bezlerinin tutulumunda ve şiddetinin belirlenmesinde kolay, uygulanabilir bir yöntem olarak görülmektedir.

6. ÖZET

Otoimmün Hastalıklarda Tükürük Bezi Fonksiyonlarının Sintigrafik Olarak Değerlendirilmesi

Otoimmün hastalıklarda tükürük bezi tutulumunun ve şiddetinin sintigrafisi ile belirlenmesi amacıyla Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp A.D.'da yapılan çalışmada 15 pSS, 20 SSS, 22 RA, 10 HH'li hasta ve 20 sağlıklı kişiden kanda RF, CRP, ESH ve ağızdan toplanan tükürükte Na, Cl, amilaz, IgA, TNF- α , IFN- γ ve IL-10 değerleri belirlendi ve tüm olgulara kantitatif tükürük bezi sintigrafisi yapılarak sintigrafik parametreler elde edildi. Bulunan değerler gruplar arasında karşılaştırıldı. Otoimmün hastalıkların aktivasyon göstergeleri olan kanda RF, CRP, ESH ve tükürükte Na, Cl, amilaz, IgA, TNF- α , IFN- γ ve IL-10 değerleri; kantitatif tükürük bezi sintigrafisinde elde edilen parametreler ile korele edildi. Sintigrafide pSS, SSS, RA ve HH'li hasta gruplarında tükürük bezi fonksiyonları kontrol grubuna göre bozulmuş olarak saptanmıştır. Primer Sjögren Sendrom'lu hastalarda parotis bezinin fonksiyonları diğer hastalık gruplarına ve kontrol grubuna göre daha kötü olarak bulunmuştur. Submandibular bezin fonksiyonları ise pSS'li ve SSS'li hastalarda RA ve HH'li hastalara göre daha çok bozulmuştur. Tükürük ve kandaki otoimmün hastalık aktivasyon göstergeleri pSS, SSS ve RA'lı hasta gruplarında kontrol grubuna göre farklı bulunmuştur. Sintigrafik bulgular, tükürükteki aktivasyon parametreleri ile korele edildiğinde; pSS'li ve SSS'li hasta grubunda tükürük bezlerinin fonksiyonları ile aktivasyon parametreleri arasında korelasyon belirlenmiştir. Sonuç olarak tükürük bezi sintigrafisi kantitatif edildiğinde otoimmün hastalıklarda tükürük bezlerinin tutulumunun ve şiddetinin belirlenmesinde kolay, uygulanabilir bir yöntem olarak görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Otoimmün hastalıklar, Sintigrafisi, Tükürük bezi

7. SUMMARY

The Evaluation of the Functions of the Salivary Glands Scintigraphy in Autoimmun Diseases

This study was made in Süleyman Demirel University Faculty of Medicine Department of Nuclear Medicine with 15 Primary Sjögren's Syndrome (pSS), 20 Secondary Sjogren's Syndrome (SSS), 22 Rheumatoid Arthritis (RA), 10 Hashimoto Disease (HD) and 20 healthy subjects. The aim of this study was to determine salivary gland involvement and severity of involvement in autoimmune diseases with scintigraphy. RF, CRP ESR levels in blood and Na, Cl, amilase, IgA, TNF- α , IFN- γ and IL-10 levels in saliva which was gained from mouth was recorded. Quantitative salivary gland scintigraphy was carried out in all of the subjects and scintigraphic parameters were gained. The results were compared between the groups. RF, CRP, ESR values in blood and Na, Cl, amilase, IgA, TNF- α , IFN- γ ve IL-10 values in saliva which are the activation indicators of autoimmun diseases were correlated with the parameters gained by quantitative salivary gland scintigraphy. Salivary gland functions in patients with pSS, SSS, RA and HD were found to be deteriorated in scintigraphy. Parotid gland functions in patients with pSS were found to be worse compared to other disease groups and control group. Submandibular gland functions in patients with pSS and SSS were found to be more deteriorated compared to the patients with RA and HD. There was significant difference about the autoimmune disease activation indicators in blood and saliva between the control group and pSS, SSS and RA groups. Scintigraphic results, when correlated with activation parameters in saliva; correlation between the salivary gland functions and activation parameters in pSS and SSS groups. In conclusion, quantified salivary gland scintigraphy can be used to determine salivary gland involvement and severity of involvement in autoimmune diseases. It is an easy and applicable method.

Key words: Autoimmun diseases, Scintigraphy, Salivary gland

8. KAYNAKLAR

1. Kaya S. *Tükürük Bezi Hastalıkları* Ankara, Güneş Kitabevi Ltd.Şti. 1997. s.15, 21, 23-50, 78-80.
2. Brian L.Kotzin: Otoimmünite. In Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB eds: *Textbook of Rheumatology*, W.B. Saunders, Philadelphia, 1997, 260-75
3. Mark L Francis: Sjögren syndrome. *www.emedicine.com*
4. Calcagni ML, Rossi G, Giuda D.Salivary gland disorders. In: Murray IPC, ELL PJ (Eds). *Nuclear Medicine in clinical diagnosis and treatment*. Second ed. London: Churchill Livingstone;1998. p. 399-403
5. *Anatomy and physiology of the salivary glands*; January 24, 2001
6. Ranger D.*Diseases of the salivary Glands*. In: Ballantyne J and Groves J (eds): Scott-Brown's Diseases of the Ear, Nose and Throat. Butterwords, London 1979, pp 39-69
7. Montgomery WW. *Surgery of the Upper Respiratory System*. Lea-Febiger, Philadelphia 1989, 225-330
8. Ünlü Y. *Tükürük bezi hastalıkları*. Erciyes Üniversitesi Matbaası, Kayseri, 1996, ss 1-11
9. Moore KL. *Clinically Oriented Anatomy*. Third Edition. Williams and Wilkins. Baltimore, MD. 1992: 670-671, 751-752.
10. Ross MH, Romrell LJ, Kaye GI. *Histology: A Text and Atlas*. Third Edition. Williams and Wilkins. Baltimore, MD. 1995: 417-439.
11. Isenman L, Liebow C, Rothman S. The Endocrine Secretion of Mammalian Digestive Enzymes. *Am J Physiol*. 1999; 276: E223-E232.
12. Jensen JL, Barkvoll P. Clinical Implications of Dry Mouth: *Oral Mucosal Diseases*. Ann New York Acad Sci. 1998; 842: 156-162.
13. Lothar Thomas. *Clinical Laboratory Diagnostics: Use and Assessment of Clinical Laboratory Results*. Frankfurt/Main, Germany: TH-Books Verlagsgesellschaft, 1998, 14-55
14. Shannon IL, Suddik RE Dowd FJ Jr. *Saliva Composition and Secretion*. Basel: Karger, 1974.
15. Nahir AM, Szargel R, Scharf J, Ben-Aryeh H, Laufer D, Scharf Y. Chemical analysis of whole saliva in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1987;46:654
16. Fujihara T, Fujita H, Tsubota K, Saito K, Tsuzaka K, Abe T. et al: Preferential localization of CD8+alpha E beta 7+ T cells around acinar epithelial cells with apoptosis in patient with Sjögren's syndrome. *J Immunol*. 1999 15;163(4):2226-35
17. Speight PM, Cruchley A, Williams DM: Quantification of plasma cells in labial salivary glands: increased expression of IgM in Sjögren's syndrome. *J Oral Pathol Med*. 1990;19:126.
18. Thrane PS, Sollid LM, Haanes HR, et al: Clustering of IgA producing immunocytes related to HLA-DR-positive ducts in normal and inflamed salivary glands. *Scand J Immunol*. 1992;35:43.
19. Horsfall AC, Rose LM, Maini RN: Autoantibody synthesis in salivary glands of Sjögren's Syndrome patients. *J Autoimmun*. 1989;2:559.

20. Oxholm P, Daniels TE, Bendtzen K: Cytokine expression in labial salivary glands from patients with primary Sjögren's Syndrome. *Autoimmunity*. 1992;12:185,
21. Koski H, Janin A, Humphreys-Beher MG, et al: Tumor necrosis factor-alpha and receptors for it in labial salivary glands in Sjögren's Syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19:131.
22. Villareal GM, Alcocer-Varela J, Llorente L: Differential interleukin IL-10 and IL-13 gene expression in vivo in salivary glands and peripheral blood mononuclear cells from patients with primary Sjögren's syndrome. *Immunol Lett*. 1996;49: 105.
23. Hsu DH, de Waal Malefyt R, Fiorentino DF, Dang MN, Vieira P, de Vries J et al. Expression of interleukin-10 activity by Epstein-Barr virus protein BCRF1. *Science*, 1990;250:830-832.
24. Maddali-Bongi S, Campana G, O'Agata A, Palermo C, Bianucci G. The diagnosis value of 32-microglobulin and immunoglobulins in primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 1995;14:151-6.
25. Horsfall AC, Rose LM, Maini RN. Autoantibody synthesis in salivary glands of Sjögren's syndrome patients. *J Autoimmun* 1989;2:559-68.
26. Ben-Chitrit E, Fischel R, Rubinow A. Anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibodies in serum and saliva of patients with Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 1993;12:471-4.
27. Elkouss KB, Gharavi AE, Patel BM, Hughes GRV, Frankel A. IgM and IgA rheumatoid factors in serum, saliva and other secretions: Relationship to immunoglobulin ratios in systemic sicca syndrome and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* 1983;52:75-84.
28. Ben-Chitrit E, Fischel R, Rubinow A. Anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibodies in serum and saliva of patients with Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 1993;12:471-4.
29. Navazesh M. Methods for collecting saliva. *Ann N Y Acad Sci* 1993;694:72-7.
30. Perez VL, Trinchieri G, Abbas AK: Cytokines that regulate immune inflammation. Austen KF, Burakoff SJ, Rosen FS, Strom TB(ed).: *Therapeutic immunology*. Blackwell Science, Massachusetts, p. 1996;238-248.
31. Perez VL, Trinchieri G, Abbas AK: Cytokines that regulate immune inflammation. Austen KF, Burakoff SJ, Rosen FS, Strom TB(ed).: *Therapeutic immunology*. Blackwell Science, Massachusetts, p. 1996;238-248.
32. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, Cytokines. In: *Cellular and Molecular Immunology*, WB.Saunders Comp., Philadelphia. 1994;240-260.
33. Brostoff J, G, K. Scadding Male, I.M. Roith. Autoimmune diseases .A general introduction. *Clinical Immunology*. Gower Med. Publishing London 1991.
34. Sjögren H: Zur Kenntnis der keratoconjunctivitis sicca (keratitis filiformis bei hypofunktion der tranendrusen). *Acta Ophthalmol*. 1933. Kbh 11(Suppl 2): 1,
35. Carsons S. Sjögren's Syndrome. In: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, et al, eds. *Kelley's textbook of rheumatology*. Philadelphia: Saunders, 2005;1105-24.
36. Pillemer SR, Matteson EL, Jacobsson LT, Martens PB, Melton LJ 3rd, O'Fallon WM, et al. Incidence of physician-diagnosed primary Sjögren syndrome in residents of Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 2001;76: 593-99.

37. Colin G, Derrick A, Cohen D. *Clinical Rheumatology* 4th Ed. Newyork: Churchill Livingstone, 1986;222.
38. Daniels TE, Fox PC. Salivary and oral components of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:571-89.
39. Ramos-Casals M, Font J. Primary Sjögren's syndrome: current and emergent aetiopathogenic concepts. *Rheumatology* 2005;44:1354-1367
40. Dawson LJ, Fox PC, Smith PM. Sjögren's syndrome: the non-apoptotic model of glandular hypofunction. *Rheumatology* 2006;45:792-798.
41. Kordossis T, Paikos S, Aroni K, Kitsanta P, Dimitrakopoulos A, Kavouklis E, et al. Prevalence of Sjögren's-like syndrome in a cohort of HIV-1-positive patients: descriptive pathology and immunopathology. *Br J Rheumatol* 1998;37:691-5.
42. HM. Moutsopoulos. Sjögren's Syndrome. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 16th ed. New York, NY: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2005. 1990-1993.
43. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, Moutsopoulos HM. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2000 ;29(5):296-304.
44. Wang SL, Zou ZJ, Yu SF, Zhu JR. Recurrent swelling of parotid glands and Sjögren's syndrome *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1993;22(6):362-5.
45. Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet*. 2005 23-29;366(9482):321-31.
46. D'Arbonneau F, Ansart S, Le Berre R, Dueymes M, Youinou P, Pennec YL. Thyroid dysfunction in primary Sjögren's syndrome: a long-term followup study. *Arthritis Rheum*. 2003;49(6):804-9.
47. Tektonidou MG, Anapliotou M, Vlachoyiannopoulos P, Moutsopoulos HM. Presence of systemic autoimmune disorders in patients with autoimmune thyroid diseases. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(9):1159-61
48. Lazarus MN, Robinson D, Mak V, Moller H, Isenberg DA. Incidence of cancer in a cohort of patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(8):1012-5.
49. Scopouli F, Siouna-Fatourou H, Dimou GS, et al: Histologic lesion in labial salivary glands of patients with systemic lupus erythematosus. *Oral Surg Oral Pathol* 1991 72:208.
50. Kordossis T, Paikos S, Aroni K, Kitsanta P, Dimitrakopoulos A, Kavouklis E, et al: Secondary Sjögren's syndrome in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1987; 14:1098.
51. Boire G, Ménard HA, Gendron M, Lussier A, Myhal D. Rheumatoid arthritis: anti-Ro antibodies define a non-HLA-DR associated clinicoserological cluster *J Rheumatol* 1993; 20:1654.
52. Brennan MT, Pillemer SR, Goldbach-Mansky R, El-Gabalawy H, Schumacher HR Jr, et al. Focal sialoadenitis in patients with early synovitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19:444-6.
53. Ergin S. Romatoid Artrit ve Sjögren Sendromu. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y (eds). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Cilt 2*. Güneş Kitabevi Ltd.Şti, Ankara, 2000; 1549-1576.

54. Koniçe M, Eryavuz M. Romatoid Artrit. Tüzün F, Eryavuz M, AkarırmakÜ (eds). *Hareket Sistemi Hastalıkları*. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul,1997;85-98.
55. Mevorach D, Paget SA. Rheumatoid Arthritis. Paget SA, Gibofsky A, Beary JF III (eds). *Manuel of Rheumatology and Outpatient Orthopedic Disorders*. Lippincott Williams & Wilkins, Fourth Edition, 2000;192-229.
56. Ertenli İ (ed). *Prospect Tıp Dergisi*. Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2003;5:3.57.
57. Öncel S, Peker Ö, Göğüş F. Romatoid Artritte Etiyopatogenez, Klinik ve Laboratuar Bulgular. Göksoy T (ed). *Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi* Yüce reklam/yayım/dağıtım a.ş. İstanbul, 2002;422-431,436-449.
58. Hajeer AH, Dababneh A, Makki RF, Thomson W, Poulton K, Gay MA. Et all.Different gene loci within the HLA-DR and TNF regions are independently associated with susceptibility and severity in Spanish rheumatoid arthritis patients. *Tissue Antigens* 2000;55:319-325.
59. Firestein GS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In S Ruddy et al.(eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 6th ed Philadelphia, W.B. Saunders 2001;921-1000.
60. Firestein GS, Zvaifler NJ. Peripheral blood and synovial fluid monocyte activation in inflammatory arthritis.II. Low levels of synovial fluid and synovial tissue interferon suggest that gama-interferon is not the primary macrophage activating factor. *Arthritis Rheum* 1987;30:864-871.
61. Sack U, Kinner R, Marx T, Heppt P, Bender S, Emmrich F. Interleukin-6 in synovial fluid is closely associated with chronic synovitis in rheumatoid arthritis *Rheumatol Int*. 1993;13(2):45-51.
62. Larsen PR, Davies TF. Hypothyroidism and thyroiditis. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds). *Williams Textbook of Endocrinology* (10th ed).Philadelphia: WB Saunders, 2002: 432-449.
63. Warfvinge G, Larsson A, Henricsson V, et al. Salivary gland involvement in autoimmune thyroiditis, with special reference to the degree of association with Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;74: 288–293.
64. Delbalso AM, Ellis GL, Hartman KS, Langlais et al:Diagnostic imaging of the salivary glands and periglandüler region *Maxillafacial imaging* W.B Saunders Comp., Philadelphia, 1990/
65. Tuncel E.*Klinik radyoloji*. Birinci baskı .Bursa:Güneş ve Nobel Tıp Kitapevleri, 1994:692-4
66. Mettler FA, Guiberteau MJ, *Essentials of nuclear medicine imaging* .4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1998;6-11;127-8.
67. Mc laughlin AF, Southee AE. Gallium Scintigraphy in tumor diagnosis and management .In: Murray IPC ,EII PJ (Eds). *Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment*. First ed New York : Churchill Livingstone ;1994.p. 711-25.
68. Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S. The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjögren's syndrome: sensitivity and specificity of tesis for ocular and oral involvement in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1994;53:637-647.

69. Saito T, Fukuda H, Horikawa M, Ohmori K, Shindoh M, Amemiya A. Salivary gland scintigraphy with mTc-pertechnetate in Sjögren's syndrome: relationship to clinicopathologic features of salivary and lacrimal glands. *J Oral Pathol Med.* 1997;26:46-50.
70. Saha GB, *Fundamentals nuclear medicine* 4th ed. New York: Springer, 1998;12.
71. Weiner RE. The mechanism of Ga-67 localisation in malignant disease. *Nuc Med Biol.* 1996;23:745-8.
72. Higashi T, Shindo J, Everhart JR. Technetium-99m pertechnetate and gallium -67 imaging salivary gland disease. *Clin Nucl Med* 1989;14(7):506-14.
73. Mishkin FA. Radionuclide salivary gland imaging. *Semin Nucl Med* 1981;11:258-65.
74. De Rossi G. Sialoscintigraphy, dacryoscintigraphy and Ga-67 scintigraphy in Sjögren's syndrome *Nuc Compact* 1994;19:190-4.
75. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE. European Study Group on Classification Criteria for Sjogren's Syndrome. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(6):554-8.
76. Dawes C. Physiological factors affecting salivary flow rate und oral sugar clearance and the sensation of dry mouth in man. *J Dent Res* 1987; 66: 648-653.
77. Kavanagh DA, Svehla G. Variation of salivary calcium, phosphate and buffering capacity in adolescent. *Arch Oral Biol* 1998; 43: 1023-1027.
78. Booker J, Howarth D, Taylor L, Voutnis D, Sutherland D. Appropriate utilization of semi-quantitative analysis in salivary scintigraphy. *Nucl Med Commun.* 2004;25(12):1203-10.
79. 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 state of Sjogren's syndrome. *J Nucl Med* 2001; 42:38-43.
80. Arygros N, M.D. Theofilopoulos. Autoimmunity. *Basic and Clinical Immunology*, 6 th ed, Appleton and Lange, California, 1987.
81. Daniels T, Fox PC. Salivary and oral components of Sjögren's syndrome. New insights into immunopathogenesis. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18: 637-672.
82. Borner W, Grunberg H, Moll E. Die Szintigraphische Darstellung der kopfspeicheldrüsen mit Technetium 99 m. *Med Welt* 1965; 42: 2378–2380.
83. Stephen KW, Robertson JWK, Harden R. Quantitative aspects of pertechnetate concentration in human parotid and submandibular glands. *Br J Radiol* 1976; 49:1028–1032
84. Lin CC, Sun SS, Kao A, Lee CC. Impaired salivary function in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus with xerostomia. *J Diabetes Complications.* 2002;16(2):176-9/
85. Katz WA, Ehrlich GE, Gupta VP, Shapiro B. Salivary gland dysfunction in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Diagnostic importance. *Arch Intern Med.* 1980;140(7):949-51.

86. Taki J, Yamamoto W, Nakajima K, Ichiyanagi K, Kato H, Furukawa M, et al. Prediction of prognosis in peripheral facial nerve paralysis using submandibular gland scintigraphy. *J Nucl Med.* 1998;39(4):716-21.
87. Wang SL. Sequential quantitative scintigraphy of parotid glands with chronic inflammatory diseases. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 1992;27(6):330-2, 384.
88. Nakada K, Ishibashi T, Takei T, Hirata K, Shinohara K, Katoh S, Zhao S, Tamaki N, Noguchi Y, Noguchi S. Does lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer? *J Nucl Med.* 2005;46(2):261-6.
89. Kaya M, Cermik TF, Ustün F, Sen S, Berkarda S. Salivary function in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. *Ann Nucl Med.* 2002;16(2):117-20.
90. Miyake H, Matsumoto A, Hori Y, Takeoka H, Kiyosue H, Hori Y, et al. Warthin's tumor of parotid gland on Tc-99m pertechnetate scintigraphy with lemon juice stimulation: Tc-99m uptake, size, and pathologic correlation. *Eur Radiol.* 2001;11(12):2472-8.
91. Hermann GA, Vivino FB, Shinier D, Krumm RP, Mayrin V, Shore JB. Variability of quantitative scintigraphic salivary indices in normal subjects. *J Nucl Med* 1998; 39 (7): 1260-3.
92. Bohuslavizki KH, Brenner W, Tinnemeyer S, Normal data bas efor quantitative salivary gland scintigraphy. *Radiol Oncol* 1995;29:297-302.
93. Hakansson U, Jacobsson L, Lilja B, Manthorpe R, Henriksson V. Salivary gland scintigraphy in subjects with and without symptoms of mouth and/or eyes, and in patients with primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol.* 1994;23:326-333.
94. Sugihara T, Yoshimura Y. Scintigraphic evaluation of the salivary glands in patients with Sjögren's syndrome. *Ini J Oral Mwallofac Surg.* 1988; 17:71-75.
95. Tensing EK, Nordström DC, Solovieva S, Schauman KO, Sippo-Tujunen I, Helve T et al. Salivary gland scintigraphy in Sjögren's syndrome and patients with sicca symptoms but without Sjögren's syndrome: the psychological profiles and predictors for salivary gland dysfunction. *Ann Rheum Dis* 2003;62(10):964-8.
96. Isao Umehara, Ichiro Yamada, Yuji Murata, Yuzo Takahashi, Norihiko Okada and Hitoshi Shibuya. Quantitative evaluation of salivary gland scintigraphy in Sjörgren's syndrome. *J Nucl Med* 1999 Jan;40(1):64.
97. Aung W, Yamada I, Umehara I, Ohbayashi N, Yoshino N, Shibuya H. Sjögren's syndrome: comparison of assessments with quantitative salivary gland scintigraphy and contrast sialography. *J Nucl Med.* 2000;41:257–262.
98. Adams BK, AL Attia HM, Parkar S, Salivary gland scintigraphy in Sjögren's syndrome: are quantitative indices the answer? *Nucl Med Commun* 2003;24(9):1011-6.
99. Warfvinge G, Larsson A, Henricsson V, et al. Salivary gland involvement in autoimmune thyroiditis, with special reference to the degree of association with Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;74: 288–293.
100. Cheng-Pei Chang, Yu-Chien Shiau, Jhi-Joung Wang, Shung-Tai Ho, Chia-Hung Kao. Decreased salivary gland function in patients with autoimmune thyroiditis. *Head Neck* . 2003;25(2):132-7.
101. Changlai SP, Chen WK, Chung C, Chiou SM. Objective evidence of decreased salivary function in patients with autoimmune thyroiditis (chronic thyroiditis, Hashimoto's thyroiditis). *Nucl Med Commun.* 2002;23(10):1029-33.

102. Tishler M, Yaron L, Shirazi I, Yaron M. Saliva: An Additional Diagnostic Tool in Sjögren's Syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 27:173-179.1997.
103. Nahir AM, Szargel R, Scharf J, Ben-Aryeh H, Laufer D, Scharf Y. Chemical analysis of whole saliva in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1987;46:654-7.
104. Bertorello R, Cordone MP, Contini P, Rossi P, Indiveri F, Puppo F. Increased levels of interleukin-10 in saliva of Sjögren's syndrome patients. Correlation with disease activity. *Clin Exp Med*. 2004;4(3):148-51.
105. Fox RI, Kang HI, Ando D, Abrams J, Pisa E. Cytokine mRNA expression in salivary gland biopsies of Sjögren's syndrome. *J Immunol*. 1994;152(11):5532-9
106. Zipp MM, Yasbin L, al-Hashimi I. The effect of parotid salivary flow rate on the levels of salivary antimicrobial proteins in patients with Sjögren's syndrome. *Quintessence Int*. 1999;30(10):700-5.