T.C

İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ

ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

NÖROLOJİ KLİNİĞİ

SJÖGREN SENDROMLU OLGULARDA YUTMA VE TAT DUYUSUNUN ELEKTROFİZYOLOJİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

TEZ DANIŞMANI

Uzm. Dr. BEHİYE ÖZER

Doç. Dr. NEVİN GÜRGÖR

İZMİR

ŞUBAT-2015

KABUL ve ONAY

ÖNSÖZ

Nöroloji uzmanlık eğitim süresince bilgi ve deneyimlerini sabırla aktaran, bilimsel düşünce yaklaşımını kazandıran, nöroloji kliniğini yuvamız gibi hissettiren, desteğini her zaman hissettiğim değerli hocalarım Uzm. Dr. Behiye Özer ve Doç. Dr. Mehmet Çelebisoy 'a,

Uzmanlık tezi gibi zor bir süreçte bana yol gösteren, hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen, birlikte çalışmaktan mutluluk ve gurur duyduğum Doç. Dr. Nevin Gürgör'e,

Uzmanlık eğitim süresince tecrübeleriyle bana yol gösteren, Prof. Dr. Tülay Kurt İncesu, Doç. Dr. Yeşim Beckmann 'a,

Asistanlığımın ilk yıllarında çalışma fırsatı bulduğum, yetişmemde büyük emeğe sahip Doç. Dr. Tolga Özdemirkıran ve Doç. Dr. Figen Tokuçoğlu'na,

Radyoloji rotasyonum sırasında daha yakından tanıma fırsatı bulduğum, bilgi ve birikimlerinden faydalandığım Prof. Dr. Mustafa Fazıl Gelal'a,

Kendisiyle tanışmak ve çalışmaktan onur ve gurur duyduğum, bilgi birikimini ve yardımlarını esirgememiş olan Prof. Dr. Cumhur Ertekin'e,

Asistanlığımın 1. yılından itibaren eş kıdemli ve dostlarım olan Ayten Özdemir, Özge Özen Gökmuherremoğlu , Mete Uluçay ve kıdemlim Tuğçe Mengi'ye,

Beni yetiştiren, attığım her adımda en büyük destekçim olan aileme, ve her an desteklerini benden esirgemyen dayim ve yengem Mustafa ve Serap Göklü' ye

Ve hayat arkadaşım, eşim Ferruh Hassanzadeh'ye,

Sonsuz teşekkürler.

Nazlı Hassanzadeh

İzmir-2015

İÇİNDEKİLER Sayfa

KABUL ve ONAY I
ÖNSÖZ II
İÇİNDEKİLER III
KISALTMALAR IV
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. SJÖGREN SENDROMU 3
2.1.1. Tanım ve sınıflandırma 3
2.1.2- İnsidans ve epidemiyoji 3
2.1.3- Etyoloji 4
2.1.4- İmmünopatogenez 5
2.1.5- Patoloji 6
2.1.6- Klinik özellikler 7
2.1.7- Sjögren sendromunda tanı yöntemleri 14
2.1.8-Sjögren sendromunda tanı 18
3. SJÖGREN SENDROMUNDA YUTMA VE TAT DUYUSU BOZUKLUĞU 20
3.1. YUTMANIN NÖROFİZYOLOJİSİ 20
3.1.1. Kraniyal sinirler ve yutma 27
3.1.2. Beyin sapı ve yutma 29
3.1.3. Serebral korteks ve yutma 30
3.1.4. Disfaji 31
3.1.5. Orofarinjiyal yutmada tanı yöntemleri 33
3.1.6. Su yutma testi 34
3.2. TAT DUYUSUNUN NÖROFİZYOLOJİSİ 39
3.2.1. Tat duyusunun nöroanatomisi 39
3.2.2. Temel tat duyuları 41
3.2.3.Tat duyusunun yutma nörofizyolojisine etkisi 43
3.3. FASİAL KASLARIN YUTMAYLA İLİŞKİSİ 43
3.4.SJÖGREN SENDROMUNDA YUTMA BOZUKLUĞU VE TAT DUYUSU DEĞİŞKLİKLERİ 46
4. GEREÇ VE YÖNTEM 48
5. BULGULAR 50
6.TARTIŞMA 69
7. ÖZET 78
8.KAYNAKLAR 80

Kısaltmalar:

ALS: Amiyotrofik lateral skleroz

CP: Krikofarinjiyal kas

DAG: Diaçilgliserol

DL: Disfaji limiti

DTA: Distal tübüller asidoz

DYG: Dorsal yutma grubu

EMG: Elektromiyelografi

IL:İnterlökin

HP: Helikobakter pylori

HCV: Hepatit-C virüsü:

NK: Normal kontrol

NA: Nükleus ambigus

NTS: Nükleus traktus solitarius

PSS: Primer Sjögren sendrom

PET: Positron emission tomografi

RA: Romatoid artrit

SWS: Sequential water swallowing

SS: Sjögren sendromu

SLE: Sistemik lupus eritematozus

SM: Submental

SMA: Suplementer motor alani

CPG : Santral patern jeneratör

SSS: Sekonder Sjögren Sendrom

TNF: Tümör nekrozan faktör

ÜÖS: Üst özefajiyal sfinkter

VYG: Ventral yutma grubu

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Sjögren sendromu (SS), tükürük ve göz yaşı bezlerinde lenfositik infiltrasyon sonucu oluşan göz (keratokonjonktivitis sikka) ve ağız kuruluğu (kserostomi) ile karakterize otoimmun bir ekzokrinopatidir (1). Tablonun tek başına olduğu durumlara **primer** Sjögren sendromu (PSS) adı verilir. Eğer bir başka otoimmun bağ dokusu hastalığı (romatoid artrit, sistemik lupus eritamatoz gibi) ile birlikte olursa **sekonder** Sjögren sendromu (SSS) olarak isimlendirilir (2). **Nörolojik komplikasyonlar**, hastaların % 50'sine varan oranlarda tanımlanmaktadır (3). **Disfaji** ise Sjögren sendromlu hastaların dörtte üçünde görülmektedir (4,5). Bu komplikasyon, **tükürük salgısının azalmasına** ve **özefajiyal dismotiliteye** bağlanmaktadır. Azalmış tükürük salgısı bir yandan farinjiyal geçişi uzatırken, diğer yandan diş sağlığının bozulmasına ve oral kandidanın oluşumuna sebep olur ve bu iki neden yeme ve yutmayı zorlaştırır (6).

Bozulmuş peristaltizm PSS'li hastaların üçte birinde görülmektedir (7). Azalmış veya tamamen kaybolmuş peristaltizm özefagusun üst üçte bir bölümünde görülür (8). Başka özefagus disfonksiyonları da tanımlanmıştır (9). Akalazi bunlardan biridir (10). Yapılan çalışmalarda özefajiyal disfaji etiolojisi tam olarak manometri bulguları veya tükürük salgısının azalması ile açıklanamamaktadır (5-11,12). **Orofarinjial disfaji** değerlendirilmek amaçlı yapılan çalışmalarda ise videofluoroskopi kullanılmıştır (13).

SS'li olgularda kuruluk bulguları, ilerleyici gözyaşı ve tükürük bezleri etkilenmesi nedeniyle, hastalığın ilk evrelerinden itibaren, en önemli ve yaşam kalitesini etkileyici bir yakınmadır (13). Ekzokrin bezlerdeki bu hasar ve salgılarındaki azalmanın, koku ve tat gibi özel duyuları etkileyebileceği düşünülmüş ve SS'li hastalarda **koku** (14-15) ve **tat** (14-16-17) duyusunun hasar gördüğü yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

PSS hastalarında manometri ve videofloroskopi gibi invaziv, pahalı ve riskli ve siyalometri gibi subjektif sonuç veren yöntemler yerine yan etkisi olmayan, objektif sonuç veren **elektrofizyolojik yöntemlerle subklinik orofarinjiyal disfajinin saptanması** alınacak sağaltım önlemleri açısından faydalı olabilir. Ayrıca PSS'li

hastalarda **tat duyusu bozulmasının yutma üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi**, yaşam kalitesi açısından değerli bilgiler verebilir.

Bu çalışmamızda PSS'li hastalarda orofarinjiyal disfajiyi ve tat duyusunun yutma üzerindeki etkilerini elektrofizyolojik yöntemlerle değerlendirilmeyi **amaçladık**.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. SJÖGREN SENDROMU

2.1.1. Tanım ve sınıflandırma:

Sjögren sendromu (SS), ekzokrin organlarin lenfositik infiltrasyonuyla karekterize kronik, sistemik inflamatuvar bir hastalıktır (18). Çoğu hastada gözyaşı ve tükürük bezlerinin lenfositik infiltrasyonu sonucu sekresyonların azalmasına bağlı olarak görülen kuru göz (kseroftalmi) ve kuru ağız (kserostomi) bulunmaktadır (19). Bu iki bulguya sikka semptomları denmektedir. Sikka semptomlarıyla beraber sıklıkla parotis bezi büyümesi görülür. Ancak SS çok farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabilir (18). Hastalığın etiyolojisi net bilinmemektedir. Sjögren sendromu romatoid artritten daha nadir, sistemik lupus eritematozdan ise daha sık görülmektedir (20). Sjögren sendromu, primer ve sekonder olabilir.

1-Primer Sjögren Sendromu (PSS): bir konnektif doku hastalığıdır ve altta yatan başka bir hastalık yoktur.

2-Sekonder Sjögren Sendromu (SSS): diğer pekçok romatizmal hastalık ile beraber görülebilir. Romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus (SLE), skleroderma bu birlikteliğin en sık olduğu hastalıklardır (18,19).

PSS, RA'den çok SLE'yi karekterize eden histokompatibilite antijenleri (HLA antijenleri) ile ilişkilidir. Bu fark dolaşımdaki antikorların tipinde de kendini gösterir. PSS ve SSS arasındaki önemli bir fark PSS daha belirgin ekstraglandüler belirtiler gösterir ve lenfositlerle ilgili bozukluklar daha ağır izlenir (21).

Mikulicz hastalığı, Guogerot sendromu, otoimmün ekzokrinopati, Sikka kompleksi SS'nin eş anlamlılarıdır (18). 1933'te İsveçli bir göz hekimi olan Henrik Sjögren, kserostomi ve keratokonktivitis sikka ile kronik artritin beraber görüldüğü hastaların klinik ve histolojik özelliklerini detaylı bir şekilde rapor etmiştir (21).

2.1.2- İnsidans ve epidemiyoji

Tüm dünyada görülen bir hastalıktır. Genel popülasyonda PSS prevelansı: % 0,5-2,7 arasında değişir (22). Amerika'daki görülme sıklığı % 0,1-3'tür (18). İsveç'te % 2,7, Yunanistan'da % 0,6, Slovenya'da % 1 sıklığında görülmektedir (23). K/E oranı: 9/1'dir (18). Semptomlar kadın, erkek ve çocuk hastalar arasında farklılık

göstermemektedir (22). Her yaşta görülebilir. Yaşlı insanlarda sıklığı artmaktadır. Özellikle 4. ve 5.inci dekadda pik yapar (18). Morbidite, genellikle ekzokrin organların fonksiyonlarının etkilenmesi sonucudur (18). Mortalite ise eşlik eden hastalıklar sonucu görülür. Özellikle SLE, RA, primer biliyer sirozda mortalite sebebi olabilmektedir. PSS'li hastalar normal yaşam kapasitesine sahiptir. Ancak, lenfoproliferatif bir hastalık gelişirse prognoz değişebilir (18).

M. Pertovaara ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada, SS'lu hastaların 20 yıllık izlemlerinde ölüm nedenleri kardiyovasküler hastalıklar (konjestif kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü), serebral infarkt veya hemoraji, maligniteler (malign lenfoma, rektum, sigmoid kanseri), enfeksiyonlar (pnömoni, meningoensefalit), ilaç intoksikasyonunu olarak bulunmuştur (24).

2.1.3- Etyoloji

Sjögren sendromunun etyolojisinde pek çok faktör suçlanmaktadır. Kalıtsal ve çevresel faktörler (ilaçlar, ultraviyole, enfeksiyonlar, hormonlar gibi) bu etiolojik nedenler arasındadır (25). Sjögren sendromunun gelişiminde hastalığa yatkın genetik bir yapıda , etkili çevresel faktörler ile otoimmünite tetiklenir (22). Genetik ilişki etnik gruplar arasında farklılık göstermektedir (25). Beyaz ırkta HLA B8, HLA DW 3 ve HLA DR 3 ile ilişkili iken, Japonlarda HLA DR w 53, Yunanlarda HLA DR 5 ile ilişki saptanmıştır (18). HLA DQ dokusundaki gen etkileşimlerinin yüksek titrede otoantikor oluşumuyla direkt bağlantılı olduğu gösterilmiştir (25). PSS'lulardaki anti La ve anti Ro antikorları HLA DQA1 ve HLA DQB1 alelleri ile birliktelik gösterir.

Etyolojide virüsler de sorumlu tutulmaktadır. Özellikle CMV, EBV, retrovirüsler suçlanmaktadır. Sjögren sendromlu hastaların % 39'unda HIV'in p24 kapsid proteinine karşı antikorlar saptanmıştır. Sjögren sendromu ve hepatit-C virüsü (HCV) arasındaki ilişki birçok çalışmada ortaya konmuştur(22). Helikobakter pylori (HP) antikorlarının SS'li hastalarda diğer konnektif doku hastalıkları ve normal kontrollere göre yüksek oranda pozitifliği bilinmektedir (26).

Sjögren sendromunun kadınlarda sık görülmesi endokrin sistemin de hastalığın gelişiminde rolü olabileceğini düşündürmektedir. Östrojen hormonunun farelerde B lenfosit gelişimini arttırdığı ve otoreaktif B lenfositleri apopitozdan kurtardığı gösterilmiştir. SS'da B lenfosit hiperaktivitesine hormonların etkisi benzer

mekanizmalarla olabilir (27).

2.1.4- İmmünopatogenez:

İki ana otoimmün mekanizma SS patogenezinde rol oynar. Bunlar; B lenfosit hiperaktivitesi ve ekzokrin glandların fokal lenfositik infiltrasyonudur (28). Sjögren sendromunda klasik olarak tükürük ve gözyaşı bezlerinin lenfosit ve plazma hücrelerince infiltrasyonu olmaktadır. Bu tutulum sonrası oluşan histolojik görüntü; benign lenfoepitelyal lezyon olarak tanımlanmaktadır. Bu bulgu, solunum, sindirim sistemi, vajen, akciğer, böbrek, iskelet kasında da görülebilir (25). Erken evrede doku kanallarının etrafında hücre grupları vardır, sonrasında bu gruplanma genişler, doku içine ilerler ve fonksiyonel dokunun yerini alır. Glandüler doku ve kanallarda destrüksiyon oluşur. Bu destrüksiyon sonucu glandüler sekresyon azalır. T hücreleri tükürük bezlerinin infiltrasyonunda, B hücreleri ise inflamatuvar yanıt oluşumunda rol oynar (28). İnfiltrasyon bölgesinde çoğunluğu (4/5 oranında) oluşturan CD4 T hücreleridir. B hücrelerinin oranı ise 1/5 civarındadır. Sjögren sendromuna yol açabilen CD4 T hücreleri antijen sunma görevini üstlenmişlerdir. Bu hücrelerin T hücrelerine antijen sunmasıyla T hücrelerinden sitokinler salınır ve B hücreleri aktive olarak inflamatuvar yanıtı başlatmış olur (29).

Sonuç olarak PSS'nu başlatan ajan bilinmemektedir. Genelde viral bir ajanın tükürük bezi hücrelerini enfekte etmesi üzerinde durulmaktadır. Viral antijenler ve otoantijenlerden derive peptitler, hücrelerin sitoplazmasında klas-2 doku antijenleri ile birleşir ve ardından HLA-antijen kompleksi şeklinde hücre yüzeyinde sunulurlar. Bu antijenleri tanıyan CD4 T hücreler tarafından birtakım sitokinler salınır. IFN-gamma gibi sitokinler HLA ekspresyonunu, interlökin 2 ise T hücre ekspresyonunu başlatırlar. Tümör nekrozan faktör (TNF) ve interlökin(IL)-1'in immün aktivasyonu ve venüllerin yüksek endotelyal venüller şekline dönüşümü uyarması sonucu daha fazla lenfositin bez içine çekilmesi sağlanır. Sonrasında T hücreler klonal ekspresyona uğrar. B hücreler ise anti Ro, anti La ve romatoid faktör içeren otoantikorlar üretirler. IL-6, Ig M'den Ig G izotipine dönüşümü kolaylaştırır. IL-10 ile B hücrelerin yaşam süreleri uzatılır. Il-4 ve IL-6 gibi büyüme faktörleri B hücrelerinin bölünmesine sebep olurlar. Spesifik B hücrelerinin devam eden bölünmesi, oligoklonal ekspansiyona yol açar ve artmış karyotipik değişiklik

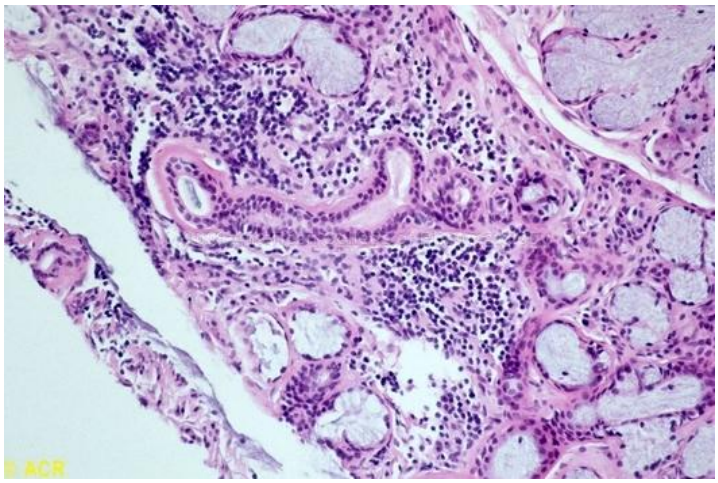
neoplazik gelişim ile birliktelik gösterir (22).

TNF alfa, IL-1 beta, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin tükürük bezi destrüksiyonunda asıl rolü oynadığı bilinmektedir. Hastalarda spontan TNF alfa, IL-1 beta, IL-6 salgılayan periferik kan mononükleer hücre sayısı kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulunmuştur. Hastalık süresiyle IL-1 beta sekrete eden hücrelerin sayısı arasında korelasyon saptanmıştır. Sonuç olarak IL-1 betanın potent B lenfosit aktivatörü olduğu ve SS'li hastalardaki patolojik immünregülasyonda önemli rol oynadığı belirtilmiştir (30).

2.1.5- Patoloji:

Otoimmün ekzokrinopatinin en önemli özelliği; gland dokusunda odaklar olarak bilinen, ayrı agregatlar oluşturan periepitelyal yoğun lenfositik infiltrasyondur.(Şekil-1) Belirgin hücre infiltrasyonu sonucunda bezler germinal merkez haline gelebilirler. Gland dokusunu infiltre eden hücreler ağırlıklı olarak CD4+ T lenfositleridir ve CD4+/CD8+ T oranı yüksektir. Makrofaj ve dendritik hücreler de bu lezyonlarda bulunur ve IgG, IgM, IgA eksprese eden plazma hücreleri görülür. İnfiltrasyon sonucunda asiner gland dejenerasyonu, nekroz, atrofi ile organ ve dokuda fonksiyon kaybı gelişerek klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Diğer lezyonlarda artmış sayıda B lenfositleri vardır. Palpabl purpura, glomerulonefrit ve periferik nöropati gibi ekstraepitelyal lezyonlarda B lenfosit aşırı reaktivitesini yansıtan immün kompleks birikimi gösterilebilir.

Ağız kuruluğunu değerlendirmede minör tükürük bezi biyopsileri oldukça önemli patolojik bulgu sağlar. Normal görünümlü oral mukozadan (genellikle alt dudak orta hattan) alınabilecek 5-10 mm^2 glandı içeren biyopsi örneği inceleme için yeterli olacaktır. Örneklerde gland dokusunun çoğunda veya tümünde fokal lenfosit infiltrasyonunun gösterilmesi ve tanı için fokus skorunun hesaplanması önemlidir. Periduktal veya perivasküler bölgede 4 mm^2'lik bir alanda en azından 50 lenfosit içeren fokal agregatların sayısı, fokus skorunu gösterir. Evre 0: normal, Evre 1: hafif, Evre 2: orta derece mononükleer hücre infiltrasyonu, Evre 3: bir fokus varlığı, Evre 4: birden çok fokus varlığını ifade eder. Evre 3 ve 4, SS tanısını kuvvetle destekler (27).



Şekil-1: Sjögren sendromuna bağlı dudak biopsisinde görülen minör tükürük bezlerindeki fokal lenfoid infiltrasyonlar.

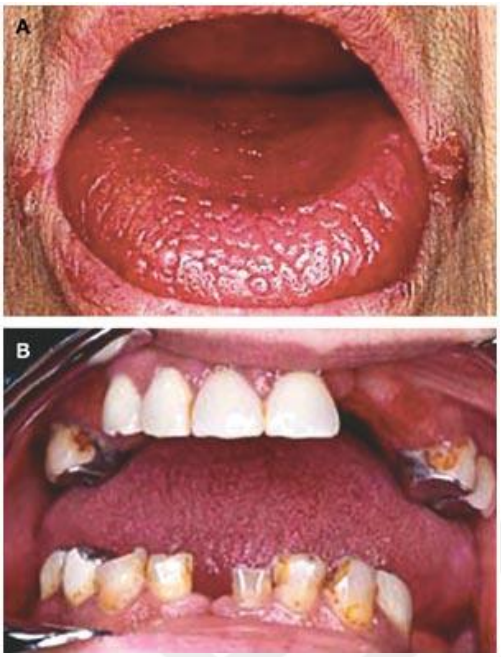
2.1.6- Klinik özellikler:

Tüm hastaların hikayelerinde kuru göz, kuru ağız yakınmaları vardır ve bu semptomlar yaşla beraber artış gösterir. Bunun sebeplerinden biri, eşlik eden hastalıklar diğeri de kullanılan ilaçlardır. Yapılan çalışmalarda yaşlı sağlıklı insanların minör tükürük bezi biyopsilerinde bezlerde fibrozis ve atrofi olduğu tespit edilmiştir. Bu da bize yaşlanmanın bu semptomların ilerleyişinde katkısı olduğunu göstermektedir (18).

Kuru Ağız

Bilindiği gibi ağız florasında bol sayıda aerobik ve anaerobik organizma mevcuttur. Sjögren sendromunda ise florada değişliklikler meydana gelir. Buna bağlı olarak da kronik kandidiazis ve peridontal hastalıklar ortaya çıkar. Ayrıca nöral innervasyon, musin, sitokinler ve enzimlerin tipinde de değişiklikler olur (19). Hastaların tipik yakınmaları; kraker gibi kuru veya yapışabilen gıdaların yenmesi sonrası dil ağız tavanına yapışır, geceleri kalkıp su içme ihtiyaçları olduğu için yanlarına bir bardak su alarak yatarlar, uzun süreli konuşmalarda sıkıntı yaşarlar, kısık sesle konuşmak zorunda kalırlar, sık diş çürüğü ile karşılaşırlar, tad duyusu azalmasından yakınırlar, takma diş kullanımında sıkıntı çekerler, ağız ağrısına sebep olan angular şelitis ve kandida enfeksiyonlarıyla sık karşılaşırlar (18). Hastaların dil

ve müköz membranlarının inspeksiyonunda kuru, kırmızı ve parşömen benzeri görünüm mevcuttur, dudaklar kuru ve çatlaktır (22).(Şekil -2)



Şekil-2: a-kserostomiye bağlı dilde değişiklik ve angular şelitis ve b- peridontal hastalıklar

Kuru Göz

Hastalarda göz yaşı yapımında azalma mevcuttur. Buna bağlı olarak üst göz kapağının göz küresine sürtünmesi artar. Bu da yanma ve tahrişe neden olur. Yüzeyel keratit adı verilen korneadaki yer yer hücre kaybı sonucu hastada fotofobi gelişir (18). Bu defektler klinik olarak keratakonjiktivitis ve korneal abrazyon olarak görülür. Yüzeyel sitokin ve inflamatuvar hücreler ile bir inflamatuar cevap meydana getirir. Hastaların ilerlemiş dönemlerinde göz yüzeylerinde keratinleşme meydana gelir ve çoğu zaman konjonktiva fornikslerinin normal yapısının bozulmasıyla birliktedir. İlerlemiş kuru gözlü olgularda korneanın ülserleşmesi, damarlanması ve nedbeleşmesi görmenin bozulmasına yol açabilir (19). Hastaların gözleri kırmızı, kaşıntılı ve ağrılıdır. En sık belirtilen şikayet ise gözde yabancı cisim hissidir. Hastaların semptomları gün içerisinde kötüleşir. Bazen hastalar sabahları gözlerindeki yoğun çapaklanmadan dolayı gözlerini zorlukla açmaktan yakınırlar(18).

Parotis

Hastaların hikayelerinde sıklıkla bilateral, tekrarlayan parotis bezi şişliği vardır (18). % 50 hastada bu bulgu görülmektedir (25). Parotis bezi şişliği bazen hastanın fark edebileceği kadar büyük olabilmektedir (18). Bazen bu tabloya ateş eritem, hassasiyet eşlik etmektedir. Parotis bezinin sert ve nodüllü olduğu durumlarda malignite akla gelmelidir (25).

Ekstraglandüler Sistem Tutulumları:

Solunum Sistemi

PSS'li hastalarda solunum sistemi genellikle subklinik olarak tutulur (22). Trakeabronşial mukozada kuruluk ve sonrasında kserotrakea gelişir. Bu tabloya bağlı hastalarda kuru öksürük şikayeti vardır. Burun, farinks arka duvarı, larinks ve bronşlarda da salgı yetmezliği gelişir. Bunlara bağlı olarak epistaksis, ses kısıklığı, tekrarlayıcı otitis media, bronşit tabloları olaya eşlik edebilir (25). Bazen intertisiyel hastalığa bağlı olarak dispne ortaya çıkabilir (18). İntertisiyel hastalık genellikle subkliniktir ve radyolojik, fonksiyonel incelemeler sonrası tanınabilir. Hastaların çoğunun akciğer parankimi lenfositik infiltrasyona uğrar ve sonuçta lenfositik alveolit, %8 hastada belirgin intertisiyel pnömoni ve fibrozis gelişir (22). Solunum yetmezliği nadir gelişen bir komplikasyondur (25).

Gastrointestinal Sistem:

Gastrointestinal belirtiler mukoza ve submukazanın atrofisine ve plazma hücreleri ve lenfositlerin infiltrasyonuna bağlıdır (20). Farinks ve özofagustaki kuruluğa bağlı olarak disfaji olabilir. Hastalar gıdaların boğazlarında takıldığını söylerler. Tükürük salgısında azalma, asit klirensindeki azalma ve özofajiyal motilite bozukluğu sonucu bulantı, epigastrik ağrı, gastroözofageal reflü, özofajit, dispeptik yakınmalar gelişir. Abdominal ağrı, diyare de olaya eşlik edebilir (18). Mide biyopsisi yapıldığında kronik atrofik gastrit ve lenfosit infiltrasyonu saptanır (22). Mide mukozası kaldırım taşı görünümdedir (25). Akut, kronik pankreatit, pankreatik yetmezliğe bağlı malabsorbsiyon gelişebilir (18). PSS'de primer biliyer siroz ve diğer otoimmün karaciğer hastalıkları insidansı %52'dir (31).

Cilt

Ter bezlerinin kronik inflamasyonuna bağlı cilt kuruluğu en sık görülen cilt yakınmasıdır (31). Hipergamaglobülinemi ve kriyoglobülinemi olanlarda vaskülitik cilt lezyonları görülebilir (18). Bunlar yüzeyel purpura, üst ekstremite, yüz ve sırtta daha sık görülen anüler eritem şeklindedir (22).

Genital Tutulum

Eksternal genital organların ve apokrin glandların tutulumuna bağlı, vulva ve vajina mukozası kuru ve atrofiktir. Buna bağlı olarak hastalar disparonia ve sık mantar enfeksiyonundan yakınırlar (18, 31).

Nörolojik Tutulum

Sjögren sendromunda anti-Ro antikor varlığı, antinöronal antikor ve dokulardaki lenfosit infiltrasyonu sonucu nörolojik belirtiler ortaya çıkabilir(22). Nörolojik komplikasyonlar, hastaların % 50'sine varan oranlarda tanımlanmaktadır (3). Bu komplikasyonlar sendromun tedavisini ve prognozunu önemli derecede etkilerler. PSS'de periferik nöropati, prevalansı %10-50 arasında değişen oranlarda olan ve sık görülen nörolojik komplikasyondır. Periferik sinir sistemi tutulumunun klinik spektrumu; distal simetrik polinöropati, duysal nöronopati, mononöropati, otonomik nöropati ve bu tabloların değişik kombinasyonlarından oluşur (32).

Distal simetrik nöropati: distal duysal ve duysal-motor nöropati PSS'de en sık görülen periferik nöropatidir. Başlangıç tipik olarak sinsi ve hastalığın gidişi yavaş progressiftir. Nörofizyolojik incelemelerde duysal aksonlarda ve daha az oranda motor liflerde distal simetrik kayıp saptanır. Olguların %15'inde duysal asimetrik aksonal kayıp vardır. Tablonun nedeni vaskülittir, ancak vaskülit biopsi ile doğrulanıncaya kadar immunosupressif tedaviye başlanmamalıdır (33).

Duysal nöronopati veya pür duysal nöropati: PSS bu tür nöropatinin görüldüğü tek konnektif doku hastalığıdır (32).Genellikle akciğerin küçük hücreli karsinomaları ile ilişkili paraneoplastik periferik sinir tutuluşudur. PSS'de yürüme ataksisi, psödoathetoz, pozisyon duyusu kaybı ile karakterizedir (35). Sıklıkla Adie sendromu (tonik pupil) , trigeminal sinir tutulumu (36) ve otonomik nöropati ile birliktedir. Duysal tutulum simetrik veya asimetrik olabilir. Geniş çaplı duysal

liflerde fonksiyon kaybı ön plandadır. Ağrı ve ısı duyusu değişiklikleri önemsizdir. Refleksler azalmış veya kaybolmuştur. Kas gücü her zaman normaldir. Sinir iletim çalışmalarında düşük amplitüdlü duysal aksiyon potansiyelleri, motor sinirlerde ise normal iletim saptanır.

PSS'de duysal nöronopatinin dorsal kök ganglioniti nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir. Dorsal kök ganglion biopsilerinde, dorsal kök ganglion nöronlarında dejenerasyon ve kayıp ile birlikte lenfositik T hücre birikimleri gösterilmektedir (35). Trigeminal sinir tutulumunda gasser ganglion nöronlarında lezyon vardır (36). Duysal nöropati ile Adie sendromunun birlikteliğinin nedeni olasılıkla silier ganglionun da aynı patogeneze katılımıdır . Dorsal kök ganglion nöronlarına karşı antikorların PSS'li bir hastadaki varlığı ve nörolojik komplikasyonları olan bir grup PSS'li hastanın serumlarında antinöral antikorların gösterilmesi, bu tablonun humoral otoimmunite aracılığı ile de olabileceğini düşündürmektedir (37).

Mononöropati: kraniyal nöropatileri, mononöropati multipleksi ve tuzak nöropatileri kapsamaktadır. PSS ve diğer konnektif doku hastalıklarında en iyi bilinen kraniyal nöropati, trigeminal duysal nöropatidir (38,39).Yüzde tek veya iki taraflı yavaş progressif uyuşukluk, parestezi ve ağrı ile karakterizedir. İmmunsupressif tedavi gerekmez. Sadece analjezik ile tedavi edilebilir (40). PSS'de bildirilen diğer kraniyal nöropatiler, optik nöropati, fasiyal ve 8. sinir tutulumudur (38).

Mononöropati multipleksin PSS'de genellikle ender olduğu düşünülür. Bir çalışmada ise % 24 oranında olduğu bildirilmiştir (39). Periferik sinirleri etkileyebildiği gibi multipl kraniyal nöropatiler şeklinde de tanımlanmıştır. Elektronöromyografide multifokal aksonal kayıp gösterilirse, vaskülitik nöropati tanısı sinir biopsisi olmaksızın konabilir ve immunsupressif tedavi başlanabilir (40). PSS'li hastaların %20 sinde genellikle karpal tunel sendromu olmak üzere tuzak nöropatisi vardır. Duysal ve motor sinir iletim latansları uzamıştır. Bu da vaskülitin neden olduğu aksonal kayıptan çok farklıdır (39). Otonomik nöropati; PSS'nin izole nörolojik bir tutulumudur ya da duysal nöropatili hastalarda ek bir tutulumdur. Pandisotonomi tanımlanan olgular da vardır (40). Parasempatik ganglionitis bu tabloda patogenetik mekanizma olarak ileri sürülmektedir. İzole sikka kompleksi ile

birlikte konnektif doku hastalığının klinik özellikleri olmaksızın nöropatinin olduğu farklı bir sendrom bildirilmiştir (41). Bu hastalarda kronik duysal geniş ve küçük çaplı liflerin tutulduğu inflamatuvar poliganglionopati ve subklinik otonomik disfonksiyon olduğu belirtilmiştir. Kronik inflamatuvar demyelinizan polinöropati kliniği ile de başvuran PSS olguları vardır. İdiopatik aksonal polinöropatili hastalarda da PSS nun mutlak dışlanması gereklidir (42).

İnflamatuvar myopati: PSS'nin muskuler komplikasyonudur. Polimyozit, dermatomyozit, inkluzyon body myozit, ayrıca renal tubuler asidoz ile ilişkili myopatiler tanımlanmıştır. Çalışmalarda klinik myozit prevalansı %2.5-10 oranlarında verilmiştir. Kasın zararlanmasının immunopatolojik mekanizması kas içindeki lenfositik infiltrasyonla ilişkili görünmektedir. CD8+ sitotoksik T lenfositleri veya naturel killer hücreler direkt sellüler toksisite veya antikorlara bağlı sellüler toksisite ile kas hücrelerini zarara uğratmaktadır (34).

PSS'de SSS tutulumu: beyin ve spinal kord tutulumu olarak değerlendirilir. SSS tutulumu sero (-) ve sero (+) hastalarda eşit oranda bulunmuş olmakla birlikte, daha ciddi komplikasyonların Anti Ro (+) liği ile ilişkili olduğu ve HLADR3 ve DR4 saptanan bireylerin de genetik olarak SSS'nin ciddi tutulumlarına karşı daha fazla duyarlı olduğu bildirilmiştir (43). Serebral tutulum gerek lokalizasyon (fokal veya diffuz-nonfokal beyin, bazal ganglionlar, serebellum, beyin sapı) gerekse tablonun gelişimi (akut/strok benzeri, progressif, geridönüşlü/ MS benzeri) açısından heterojen özellikler gösterir. Burada temel patoloji küçük damar hastalığıdır. Büyük damar hastalığı ve bunun sonucunda ortaya çıkan major strok sendromları görece enderdir. Fokal defisitler; motor veya duysal hemiparezi, hemihipoestezi, afazi/dizartri, epileptik nöbetler, ekstrapiramidal bozukluklar (tremor, distoni, diskinezi, yürüme bozukluğu) veya beyin sapı (multipl kraniyal sinir) tutulumları ve serebellar tutulumlar şeklindedir. Diffuz tutulumlar ise; subakut-akut ansefalopati, rekurren aseptik menenjit, kognitif bozukluk ve demans olarak görülür. Hafiften orta dereceye kadar kognitif bozukluklar görülebilir. Sık olarak saptanan nöropsikolojik bozukluklar, dikkat ve konsantrasyonda azalma, bellek bozukluğu ve düşünce yavaşlamasıdır. Tüm bu özellikler subkortikal tipte kognitif disfonksiyonun olduğunu düşündürür. Özellikle anksiyete ve panik ataklar, duygu durum bozuklukları en yaygın psikiyatrik anormallikler iken, psikoz ender olarak ortaya

çıkar. Kognitif ve psikiyatrik patolojilerin etiyolojisinde hastalığa reaktif bir psikolojik durumdan çok, organik bir nedenin olduğu düşünülür

Spinal kord tutulumu: transvers myelit, kronik progressif myelit, Brown-Sequard sendromu, nörojenik mesane veya alt motor nöron hastalığı şeklinde görülür. SSS tutulumunun jeneralize vaskülit veya organ-spesifik antikor reaksiyonu ile ilişkili olduğu konusu halen tartışmalıdır. Aktif SSS tutulumu olduğu düşünülen PSS hastalarında yapılması en uygun araştırmalar; MRG, elektrofizyolojik çalışmalar (EEG, uyarılmış potansiyeller) ve BOS analizidir. Aktif SSS tutulumunda BOS'ta reaktif pleositoz, artmış IgG ve oligoklonal bandlar saptanır (34). MRG nin SS'li hastalarda serebral disfonksiyonu göstermede oldukça duyarlı olduğu düşünülmektedir. En sık görülen beyin MRG patolojileri, T2 kesitlerde çok sayıda periventriküler veya subkortikal beyaz madde yerleşimli demyelinizasyonla uyumlu hiperintensiteler, sulkuslarda genişleme ve ventriküler dilatasyondur. Bu MRG patolojileri fokal nörolojik bulguları olan PSS'li hastaların %80 inde gösterilirken, kognitif ve psikolojik bozukluğu olan hastaların %50 sinde bildirilmiştir (44). Son zamanlarda yapılan SPECT ve PET çalışmalarında PSS'li hastalarda bölgesel, kortikal ve subkortikal serebral patolojilerin saptandığı bildirilmektedir. SSS tutulumunun tedavisi için ortak bir görüş yoktur. Ilımlı SSS tutulumunda konservatif yaklaşım önerilirken, progressif klinik nörolojik fonksiyon bozukluklarında ve aktif SSS hastalığı bulguları olan hastalarda İV pulse kortikosteroid ve İV pulse siklofosfamid kullanılmaktadır (34). PSS'de otoimmun ekzokrinopatinin şiddetinin nörolojik komplikasyonların varlığı veya şiddeti ile paralel olmadığı bilindiğinden idyopatik fokal veya diffuz SSS lezyonu, idyopatik periferik sinir sistemi lezyonu olan olgularda PSS mutlak akla gelmeli ve araştırılmalıdır.

Orofarinjiyal ve özefajiyal tutulum

Sjögren sendromlu hastalarda özefajiyal tutulum, yapılan çalışmalarda %32-92 olarak belirtilmiştir (45,10). Bu komplikasyonun patolojik mekanizması tam olarak belirtilmemiştir. Yapılan 2 çalışmada SS'li hastaların disfajisinin nedeni açıklanamamıştır (11,12). Her ne kadar azalmış salya akışı disfajinin nedeni olarak düşünülse de yapılan çalışmalarda bu kanıtlanmamıştır. Tek bir çalışmada reflünün varlığı gösterilmiştir (46).

Nefrolojik Tutulum

Genellikle böbrek parakiminin lenfositik infltrasyonu sonucu oluşur. Sjögren sendromlu hastaların % 10'unda belirgin böbrek hastalığı, bunların % 35'inde idrar asidifikasyon bozukluğu saptanır (18,22). Distal tübüllerde hidrojen iyonu sekresyonunda yetersizliğe bağlı tam veya parsiyel distal tübüller asidoz (DTA) sık görülen böbrek tutulum şekli olarak belirtilmektedir. Klinik olarak DTA çoğunlukla sessizdir, fakat artan taş oluşum sıklığı bazı hastalarda böbrek yetmezliği gelişimine yol açabilmektedir. Temel histopatolojik böbrek lezyonu, interstisiyel nefrittir (18).

Kas- iskelet Sistemi Tutulumu

Hastalarda halsizlik, yorgunluk, artralji ve miyalji en sık görülen semptomlardandır. Genellikle intermittan, simetrik poliartralji bazen de hafif, noneroziv poliartrit görülebilir. Genellikle büyük eklemler tutulur. Kalıcı eklem hasarı görülmez SS'li hastalarda fibromiyalji görülme sıklığı % 9-20 arasındadır (18-22).

Lenfatik Sistem Tutulumu:

Sjögren sendromlu hastalarda normal popülasyona göre 44 kat artmış lenfoma gelişme riski vardır. Bu hastalarda yapılan immünohistolojik çalışmaların sonuçlarına göre lenfomalar, sitoplazmasında IgM-kappa immünglobülin eksprese eden B hücre kökenli olduğunu göstermiştir. (18). Sjögren sendromlu hastalarda benign, malign lenfoproliferasyon görülebilir. Malign dönüşümün muhtemel nedeni, kronik antijenik uyarıdır. Genelde lenfoproliferasyon sadece tükürük ve göz yaşı bezindedir ve klasik sikka semptomlarına neden olur. Bazı hastalarda ise pek çok ekstraglandüler organda lenfoproliferasyon görülür. Ekstraglandüler organdaki lenfoproliferasyonu malign lenfoma takip edebileceği için erken tanınması ve tedavisi büyük önem taşımaktadır (25).

2.1.7- Sjögren sendromunda tanı yöntemleri

Göz Bulgularının Değerlendirilmesi:

SS'lu hastalarda göz yaşı kalitesi bozulmuş ve sekresyonu azalmıştır. Keratokonjonktivitis sikka tanısı için pek çok test kullanılmaktadır. Alt

konjonktivada göz yaşının azalmış olması önemli bir bulgudur (18). Bunun için yarıklı lamba yardımıyla gözyaşı menisküsünün yeterli olup olmadığı ve konjonktivada ve korneada noktasal lezyonların varlığına bakmak gereklidir (20). Konjonktival damarlarda artma izlenebilir. Blefarit bulguları eşlik edebilir (18).

Göz yaşı azlığını kantitatif olarak saptamada Schirmer testi kullanılır (22). Warman'ın No: 41 filtre kağıdı alt göz kapağının 1/3 lateraline anestezi kullanılmadan konulur. İki farklı zamanda 5 dakika içinde kağıttaki ıslanma ölçümü 5 mm ve bunun altında ise kuru gözün varlığından bahsedilir (20). Bu test SS hastalarına spesifik değildir. Yalancı sonuçlar alınabilir (18); % 15 oranında yalancı pozitiflik ve negatiflik izlenebilir (22). Yapılan bir çalışmada kuru göz yakınması olan schirmer testi pozitif hastaların % 41'inde minör tükürük bezi biyopsileri negatif bulunmuştur (18).

Konjonktival epitel lezyonlarını saptamak için Rose Bengal testi kullanılır. Göz yüzeyi Rose Bengal solüsyonuyla boyanır. Canlınlığını yitirmiş ve hasarlı konjonktival epitel bölgelerin boyayı tutması, kuruluğun şiddetli olduğunu gösterir. Hastanın alt göz kapağı içine bir damla Rose Bengal solüsyonundan damlatılır ve hastadan gözlerini kapatıp açması istenir. Daha sonra boyalı kırmızı noktalar sayılır. Değerlendirme:

1 (+) : seyrek dağılmış kırmızı noktalar

2 (+) : yoğun dağılmış kırmızı noktalar

3 (+) : farklı alanlarda birleşmiş, büyük boyanmalar varlığıdır.

Kalitatif bir test olmasına rağmen özgüllüğü Schirmer testinden daha fazladır. Bu test ile % 5 oranında yalancı pozitiflik ve negatiflik izlenebilir (22). Ferning testi gözyaşı kalitesini değerlendirmek için yapılan bir testtir. Spontan olarak kuruyan göz yaşı tortusundaki kristalleşme veya gözyaşı osmolaritesi ölçülerek değerlendirilir. Lakrimal bezler çok küçük olduğundan biyopsi çok nadir durumlarda başvurulacak bir yöntemdir (18)

Tükürük Bezlerinin Değerlendirilmesi

Tükürük bezlerinin tutulumuna bağlı olarak tükürük sekresyonunda azalma tipiktir. Azalmış demek için Saxon testi uygulanır. Steril bir gazlı bezi iki dakika çiğnedikten sonra, bezin ağırlığının, 3gr'ın altında artması patolojik kabul edilir.

Tükürük doğal bir koruyucu olduğundan azalmasında dental problemler ve ağızda mantar enfeksiyonlarıyla sık karşılaşılır. Ağız kuruluğunun değerlendirilmesi oldukça zordur. Sağlıklı orta yaşlı insanlarda, diğer konnektif doku hastalıklarında SS olmadan da hafif bir ağız kuruluğu olabilir.

Hastalarda sublingual tükürük havuzunun azalıp azalmadığı kontrol edilmelidir. Muayane sırasında dil, dilbasacağına yapışabilir. Hastalarda diş çürükleri ve bunlara bağlı diş kayıpları sıktır. Oral kandidiazis sık karşılaşılan bir enfeksiyondur (18).

Glandüler hipertrofi de sık görülür. Hipertrofi genellikle tek taraflı ve episodiktir (22). Bu hipertrofi patognomonik değildir. Tanıyı netleştirmek ve maligniteden ayırt etmek için tükürük bezi biyopsisi yapılabilir. Biyopsi minör bezlerden tercih edilmelidir. Yapılan çalışmalarla minör ve major tükürük bezi biyopsisi sonucu histopatolojik bulguların farklı olmadığı bilinmektedir. Bu nedenle daha travmatik olabileceğinden major tükürük bezi biyopsisinden kaçınılmalıdır. Dudak veya damaktaki minör tükürük bezinden biyopsi alınabilir. Normal görünümlü dudak mukozasından alınan biyopsi örneğinde en az 4-5 lob içeren glandüler dokunun histolojisi; bezlerin tümünde veya çoğunda fokal lenfositik siyaloadenit bulunması patolojik kabul edilir. Periduktal veya perivasküler bölgede 4 mm^2 bir alanda 50 mononükleer hücre topluluğu bir inflamatuvar fokus olarak tanımlanır. 4 mm^2 bir alandaki foküs sayısına fokus skoru denir.

Bu skorlama:

Grade 0: normal

Grade 1: hafif derecede MNH infiltrasyonu

Grade 2: orta derecede MNH infiltrasyonu

Grade 3: bir fokus varlığı

Grade 4: birden fazla fokus varlığı olarak değerlendirilir (22).

Parotis bezlerinde bilateral büyüme sık karşılaşılan bir klinik tablodur. Bu şişliği oluşturan eksuda incelendiğinde lenfosit içerdiği görülmüştür (18). Parotis sintigrafisi ile radyoaktif bir madde verilerek bu maddenin tükürük bezinde toplanma ve ağıza sekresyon oranları saptanır. Bu oran bezin hasarlanma derecesini ve fonksiyonlarının ne kadar etkilendiği konusunda fikir verir (22). Submandibular tükürük bezleri de büyüyebilir. Kaya sertliğinde veya tek taraflı büyümelerde

malignite akla gelmelidir (18).

Eklemlerin Değerlendirilmesi

Sjögren sendromlu hastalarda primer veya eşlik eden hastalığa bağlı olarak artrit görülebilir. Genellikle hafif ve nonerozivdir (18).

Solunum Sisteminin Değerlendirilmesi

İntertisyel akciğer hastalığı olanlarda bilateral bazalde raller duyulabilir (18).

Yutma güçlülüğünün Değerlendirilmesi

Endoskopi ilk kullanılabilecek tetkik olarak düşünülmektedir (47). Baryum çalışmaları veya ösefajiyal manometri, endoskopi sonucu negatif olduğunda kullanılabilir. Ama çoğunlukla bu tetkikler sonunda disfajinin etiyolojisi SS'li hastalarda bulunamamaktadır (11).

Cildin Değerlendirilmesi

Nonpalpabl veya palpabl vaskülitik purpuralar olabilir. Bunlar alt ekstremitede 2-3 mm çapında ülsere olabilen lezyonlardır. Hastalarda vaskülitik ürtiker ve eritema multiformeye benzeyen lezyonlar, eritema nodosum, digital vaskülit, peteşi, annular eritamatöz plaklar görülebilir (18).

Diğerleri: Konnektif doku hastalığı ve otoimmün karaciğer hastalıkları gibi eşlik eden hastalıklara bağlı bulgular olabilir (18).

Labarotuvar Değerlendirme

Tam kan sayımında kronik hastalık anemisi ve atrofik gastrite eşlik edebilen pernisiyöz anemi, 1/3 olguda lökopeni görülür. Anormal lökosit sayımı lenforetiküler tümörleri akla getirmelidir. Düşük platelet sayısı da eşlik edebilir ama SLE de ekarte edilmelidir (18)

Yüksek total protein veya düşük albümin seviyesi varsa protein elektroforezi yapılmalıdır. Sıklıkla poliklonal gamapati vardır. Bunun seviyesinde düşme veya monoklonale dönmesi lenfomayı akla getirmelidir (18). Hipergamaglobülinemi % 80 hastada saptanabilir (22). Eritrosit sedimantasyon hızı, sıklıkla yüksektir ama nonspesifiktir (18), CRP, genelde normaldir (22), RF, RA olmayan hastaların çoğunda da pozitiftir, RF seviyesinde zaman içinde azalma gözlenmesi lenfoma gelişimi yönünden uyarmalıdır (18).

Serum immünglobülin seviyeleri özellikle Ig G sıklıkla yüksektir. Tükürükte de immünglobülin seviyeleri yüksektir. Bu yükselmenin gland destrüksiyonuyla

orantılı olduğu düşünülmektedir. ANA, % 70 hastada pozitiftir (18) .

Anti Ro ve anti La antikorları, küçük ribonükleoproteinlere (RNA antijeni: Ro=SSA ve La=SSB) karşı oluşmuş otoantikorlardır. Ancak bu iki solübl antijene reaktif antikor SS için özgül değildir. Anti Ro antikorları yaklaşık % 50 hastada pozitiftir. Primer SS'da %75, sekonder SS'da % 15 pozitiftir. Negatif olması tanıyı ekarte ettirmez. SLE'li hastalarda pozitiflik % 50'dir. Subakut kutanöz lupus veya neonatal lupus sendromu olan yenidoğan annelerinde görülebilir. Bu annelerin bir kısmında ya SS vardır ya da gelişebilir denilmektedir (18). Anti La antikorları primer SS'da % 40-50 pozitiftir. Anti La antikorları anti Ro antikorları negatif olanlarda genellikle negatiftir. Böyle durumlarda primer biliyer siroz ve otoimmün hepatit akla gelmelidir. SLE'li hastalarda pozitiflik % 15'dir. Antikor titreleri hastalık aktivitesi hakkında bilgi vermezler (18). Anti Ro antikorları, anti La antikorlarının farklı moleküler ağrlıkları vardır; 52, 54, 60 kD gibi. Sjögren sendromunda 52 kD'luk protein % 80'den fazla pozitif iken, SLE'de özellikle 60 kD'luk protein % 80 pozitiftir. Anti Ro antikorları, anti La antikorları, erken hastalık başlangıcı, uzun hastalık süresi, tekrarlayan parotis bezi şişmesi, splenomegali, lenfadenopati ve vaskülit ile giden tablolarla beraberlik göstermektedir (22). Anti-fosfolipid, ekstrakte edilebilen nükleoproteinlere karşı antikor (ENA), organlara özgü antikorlar (tükürük bezi kanalına, tiroid bezi hücrelerine, mitokondrilere ve mide mukozasına karşı antikorlar) SS'lu hastalarda saptanabilir (18,22). ds DNA, histon, U1-RNP, PM1, sm ,scl-70, Jo1antikor pozitiflikleri % 5 in altında nükleonlar % 5-10, ssDNA % 10-20, Anti Ro antikorlarında % 60-70 pozitiflik görülür (25). Alkalen fosfataz ve transaminazlarda yükseklik, elektrolit bozuklukları saptanabilir (18).

2.1.8-Sjögren sendromunda tanı :

SS tanısı için çeşitli çalışma gruplarının farklı sınıflandırma kriterleri vardır.(Tablo-1)

Tablo -1. Sjögren sendromu için Amerika-Avrupa konsensus grubu kriterleri (48).

Göz semptomları: **(en az biri pozitif)**	3 aydan uzun süreli göz kuruluğu yakınması Gözde sık tekrarlayan çöp veya kum kaçma hissi Günde 3 kez den fazla gözyaşı damlaları kullanması
Oral semptomlar: **(en az biri pozitif)**	3 aydan uzun süreli ağız kuruluğu yakınması Tekrarlayan veya sürekli tükürük bezi şişliği Kuru gıdalar yutma esnasında sıklıkla sulu içeceklerin kullanılması
Objektif göz bulguları: **(en az biri pozitif)**	Anestezisiz shirmer testinin 5 dakikada 5 mm'den az olması Rose Bengal veya diğer göz boya skorlarının Bijsterveld skoruna göre 4 veya daha yüksek olması
Histopatoloji:	Tükürük bezi biopsisinde, her 4 mm^2 alan başına 50'den fazla lenfositten oluşan, 1 veya daha fazla sayıda odak görülmesi
Objektif tükürük bezi tutulumu: **(en az biri pozitif)**	Uyarılmamış tükürük bezi salgısı (< 1.5 ml / 15 dk) Parotis sialografisi (obstrüksiyonsuz sialektaziler) Tükürük bezi sintigrafisi (gecikmiş uptake, azalmış konsantrasyon, gecikmiş ekskresyon)
Otoantikorlar:	Anti- Ro (SS-A) ,Anti –La(SS-B) veya her ikisi

Baş boyun bölgesine radyasyon uygulanması, HIV ve HCV enfeksiyonu, lenfoma, sarkoidoz, antikolinerjik ilaç kullanımı ve graft versus host hastalığı ekarte edildikten sonra, histoloji veya antikor pozitif olacak şekilde 6 kriterde 4'ünün pozitif olmasıyla veya ilk 2 sübjektif kriter dışındaki objektif kritelerden 3'ünün pozitif olmasıyla primer Sjögren sendromu tanısı konulur.

Bilinen bağ dokusu hastalığı olanlarda, sübjektif yakınmalardan herhangi birisine ek olarak, antikorlar dışında objektif bulgulardan her hangi 2'si ile sekonder Sjögren tanısı konur (48).

2.1.9- Ayırıcı tanı

Kuru göz ve kuru ağız yakınmaları ilaç kullanımına da bağlı olabilir.

Kuru göz yapan ilaçlar:

Antihipertansif ilaçlar (alfa, beta blokerler), antidepresan ilaçlar (amitriptilin, nortriptilin), kas gevşetici ilaçlar (siklobenzaprin, methokarbomol), ürolojik ilaçlar (betanekol, oksibutinin), antiparkinson ilaçlar (karbidopa, levadopa), dekonjestan ilaçlar (psödoefedrin, klorfeniramin malat) (19).

Kuru göz, kuru ağız yapan diğer sebepler:

Anksiyete, depresyon, viral enfeksiyonlar (ör: kabakulak), kontakt lens komplikasyonu, dehidratasyon, A hipervitaminozu, nörotropik keratit, mukoz membran pemfigusu, çevresel irritanlar, ağızdan soluma, kronik blefarit, dakrioadenit, konjonktivit, baş veya boyuna terapatik radyasyon veya operasyon, ileri yaş, AIDS, genetik olarak lakrimal glandlarda gelişim defekti, prolaktin yetersizliği, tiroid hastalıkları gibi endokrin hastalıklar kuru göz ve kuru ağız semptomlarına yol açabilir (18)

Parotis Büyümesi Yapan Diğer Sebepler:

Viral enfeksiyonlar (ör: kabakulak, EBV, CMV, lepra), granülomatöz hastalıklar (ör: sarkoidoz, tüberküloz), hiperlipoproteinemi hepatik siroz, hepatit C, bulimia, kronik pankreatit, akromegali, amiloidoz, gonadal hipofonksiyon, diabetes mellitus, tükürük bezi tümörleri, bakteriyal enfeksiyonlar, kronik sialoadenit (18).

3. SJÖGREN SENDROMUNDA YUTMA VE TAT DUYUSU BOZUKLUĞU:

3.1. YUTMANIN NÖROFİZYOLOJİSİ

Yutma, istemli ve refleks komponenti olan kompleks bir sensorimotor olaydır. Belli bir zaman sırası içinde dudaklar, dil, ağız tabanı, yumuşak damak, farinks, larinks, özefagus ve solunum kaslarının aktivasyonu ile oluşur (49).

Refleks yutma, orofarinks ve özefagus içindeki duyusal yapılardan alınan bilgiler kullanılarak, beyin sapı seviyesinde koordine edilerek gerçekleştirilmektedir.

İstemli yutmaya yalnızca motor ve duyusal korteks yapılarından bilgiler değil diğer serebral yapılardan kaynaklanan aktiviteler de katılmaktadır .

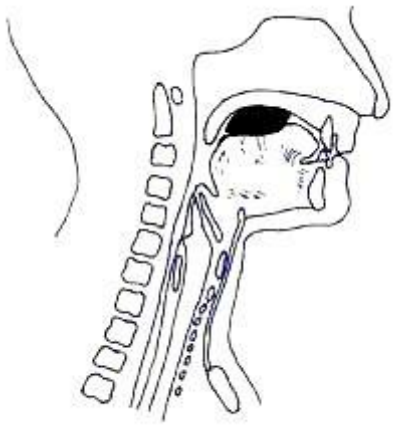
Yutma oral faz, farinjiyal faz ve özefajiyal faz olmak üzere 3 faza ayrılır . Bu komponentler aynı zamanda lokmanın her bir komponentteki yönünü yansıtacak tarzda "horizontal ve vertikal alt sistemler" olarak da ayrıştırılmaktadır (kişinin yutma esnasında dik poziyonda olduğu kabul edilerek). Yutmanın oral fazı horizontal alt sistemi oluşturmaktadır ve temel olarak istemli özelliktedir; farinjiyal ve özefajiyal fazlar ise birlikte vertikal alt sistemi oluşturmaktadır ve temel olarak refleks kontrol altındadır (50).

Literatürde ilk fazı oral hazırlık dönemi kabul ederek, oral hazırlık fazı, oral faz, farinjiyal faz, özefajiyal faz olmak üzere 4'e ayıran yayınlar da mevcuttur (51).

Oral ve farinjiyal fazlar, oral fazın sonuna doğru birbiriyle çok yakın bağlantılı olduğu için birlikte "orofarinjiyal yutma" olarak tanımlanır. Bu nedenle orofarinjiyal ve özofajiyal faz olarak sınıflamak da mümkündür (52).

Orofarinjiyal yutma süresi kısadır ve 0.6-1 sn arasında değişir ve insanlar dahil çalışılan memelilerde sabittir (56). Orofarinjiyal yutmanın kompleks yapılı olması ve kısa sürmesine karşın özofajiyal faz basit ve uzundur (52). İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda özofajiyal fazın 10 sn'yi aşabileceği gösterilmiştir (53).

1) Yutmanın oral fazı: Yutma olayının başlangıç dönemidir, istemli bir eylemdir. Dilin hazırlanmış lokmayı, uç kısmından ortaya toplayıp ağız boşluğunun arkasına göndermesidir. Bu olay sırasında dil ve dil tabanı yukarı yükselerek lokmanın dil ve sert damak arasında sıkışmasını sağlar. Böylece ağzın ön kısmı ve ağız boşluğunun üst ve altından dil aracılığı ile sıkışan gıda materyali ağız boşluğunun gerisinde farinkse doğru gönderilmiş olur. Ağız tabanında bulunan suprahyoid-submental kasların dili yukarı kaldırmada önemli görevleri vardır. Submental kaslar bunu yaparken hyoid kemik ile bağlantıları nedeni ile dolaylı olarak larinksin yukarı çekilmesini tetikler. Yine buksinatör ve orbikülaris oris gibi kasların kontraksiyonu sayesinde ağız boşluğunun sıkıca kapatılmasıyla katı veya sıvı lokmaların dışarıya kaçması engellenir. Ağız veya çenenin kapatılmasında masseter gibi çene kapatıcı kasların rolü de vardır. Bu dönem, yutmanın faringiyal döneminin tetiklenmesi ile sonlanır (53). (Şekil-3)



Şekil-3: Yutmanın oral fazı (52).

2) Yutmanın farinjiyal fazı: Esas olarak glossofarenjiyal ve vagal sinirler tarafından başlatılan refleks yutma hareketinden ibarettir. Refleks yutma, istemli oral faz tarafından başlatılabileceği gibi ön tonsil plikası veya onun etrafındaki afferent reseptörlerin uyarılması ile de tetiklenebilir (52). Bu evrede meydana gelen olaylar şöyle sıralanabilir:

a) Yutma sırasında hava yolunun korunması: Velofarinjiyal istmus ve larinks kapanıp yukarı çekilir. Yumuşak damağın geri/yukarı devinimi de nazofarinksi kapatır. Larinksin yükselmesi hava yolunun korunmasında en fazla yaşamsal önemi taşır. Bunun için submental/suprahyoid kasların kontraksiyonu ile hyoid kemiğin ve dolayısıyla larinksin yukarı çekilmesi söz konusudur. Bu aksiyon aynı zamanda laringiyal vestibulun kapatılması ve larinksin dil tabanı altında antero-superior olarak yer değiştirmesini kolaylaştırır (50).

b) Dilin bir pompa gibi lokmayı farinks ve özefagusa itişi ikinci önemli vital işlevdir. Bunun hemen arkasından farinksi arkadan saran farinjiyal konstriktör kaslarda sıralı peristaltik kontraksiyonlar meydana gelir ve bu aşağı doğru inen kasılma dalgası, farinkste bulunan materyali özefagusa iter (50).

c) Üst özefajiyal sfinkter (ÜÖS) farinks ile özefagus arasında yer alır. İstirahatte tamamen kapalı olan sfinkter lokma kitlesinin bu hizaya gelmesi ile gevşer

ve açılır, gıda materyali özefagusa geçer. Bundan sonra sfinkter yeniden kapanır. Bununla birlikte yutmanın farinjiyal dönemi tamamlanır (50).

3) Yutmanın özefagiyal fazı:

Vagal sinir, servikal ve torasik sempatik gangliyondan oluşan otonomik sinir sistemi tarafından kontrol edilir. Bu evre, bolusun gevşemiş krikofarengiyal kası geçip servikal özefagusa vardığı zaman başlar. Özefagusun iskelet kası içeren servikal kısmında bolus hızla ilerlerken, düz kas içeren torasik segmentte nispeten yavaşça aşağı kayar. Bolusun özefagus boyunca hareketinde son nokta gastroözefajiyal bileşkede alt özefajiyal sfinkterdir (52). Alt özefajiyal sfinkter gevşeyerek bolus mideye ulaşır (51).

3.1.1. Kraniyal sinirler ve yutma

a) Trigeminal sinir: Maksiller dalı yumuşak ve sert damak mukozasının duyusunu sağlar. Mandibular dalı ise dilin 2/3 müköz membranından duyu alır. Motor sinirler çiğneme ve/veya yutma ile ilgili olarak; milohyoid, anterior digastrik, masseter, pterigoid ve temporal kasları innerve eder (54).

b) Fasiyal sinir: Motor lifleri yutma ve çiğnemede rolü olan orbikülaris oris, buksinatör, stilohiyoid, posterior digastirik kasları ve platismayı innerve eder (55).

Parasempatik lifler ise nükleus salivatorius superiordan çıkar, n. intermedius ile taşınarak lifler lakrimal bezde, submandibular ve sublingual tükürük bezlerinde sonlanır.

Duyusal lifler, trigeminal sinirin bir dalı olan lingual sinir ve korda timpani içinde ilerleyerek, dilin 2/3 ön kısmının tad duyusunu genikulat gangliona taşırlar. Buradan kalkan lifler n. intermedius içinde ilerleyerek, nükleus traktus solitarius'da (NTS) sonlanır. Dilin posteriorundan girdi alan glossofarinjiyal duyusal liflerle ve epiglottan girdi alan vagal duyusal lifler NTS'de birleşirler. Tat lifleri tek taraflı olarak talamusun ventroposteromedial çekirdeğe yükselir, internal kapsülü geçip insulada sonlanır. Bir kısım tad lifleri otonom fonksiyonları oluşturmak üzere hipotalamusta sonlanır (54).

c) Glossofarinjiyal sinir: Motor lifler nükleus ambiguustan (NA) çıkar, stilofarinjiyal dallar ile stilofaringeus kasını innerve eder. Bu kasın kasılması ile faringiyal elevasyon olur, farinks genişler ve yükselir. Güvenli yutma için bu kas

önemlidir. Faringiyal dallar, vagustan gelen dallarla birlikte farinjiyal pleksusu oluşturur. Bu pleksus farinksin çizgili kaslarını innerve eder (55).

Preganglionik parasempatik lifler, nükleus salivatorius inferiordan doğar ve ganglion otikuma gider. Buradan çıkan lifler parotis bezini innerve eder (56).

Duyusal lifler, farinks, larinks, yumuşak damak, dilin 1/3 arka kısmının duyusunu sağlar. Gangliyondan sonra tüm afferent lifler, 7 ve 10. kraniyal sinirle beraber NTS'de sonlanırlar (54).

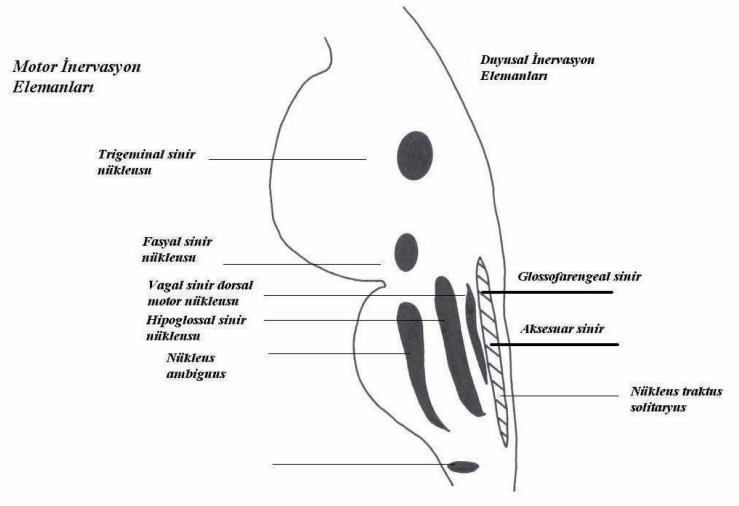
d) Vagal sinir: Yutma fonksiyonunda kritik öneme sahip olan sinirdir.

-Farinjiyal dal: Glossofarinjiyal sinirin ve servikal sempatik zincirin lifleriyle birlikte farinjiyal pleksusa girer; farinksin ve palatum mollenin kaslarını innerve eder (57).

-Süperior Larinjiyal dal: Eksternal dalı krikotiroideus kasını innerve eder. İnternal dalı duyusaldır; vokal kordların yukarısında kalan larinks ve epiglottis mukozasının impulslarını taşır (57).

Rekürrent Larinjiyal dal: Krikotiroideus dışında tüm larinks kaslarını innerve eder (57).

e) Hipoglossal sinir: Dili dışarıya çıkartan genioglosus, dili geriye çeken ve yükselten stiloglosus, dilin üst kısmını konveks hale getiren hyoglosus kasını innerve eder (58). (Şekil-4)



Şekil-4: Yutmanın beyin sapı seviyesindeki kontrolü ve yutma işleminde rol alan kraniyal sinirler (52).

3.1.2. Beyin sapı ve yutma

Kas kasılması ve inhibisyonun sıralaması beyin sapı ve nöral yapılarında üç seviyede incelenir (53):

1- Afferent ve/veya inen girdi: Periferal ve santral yutma afferent liflerinin sonlanma bölgeleri

2- Efferent seviye: Yutma kaslarına innervasyon sağlayan kraniyal motor çekirdeklerin motor nöron havuzu

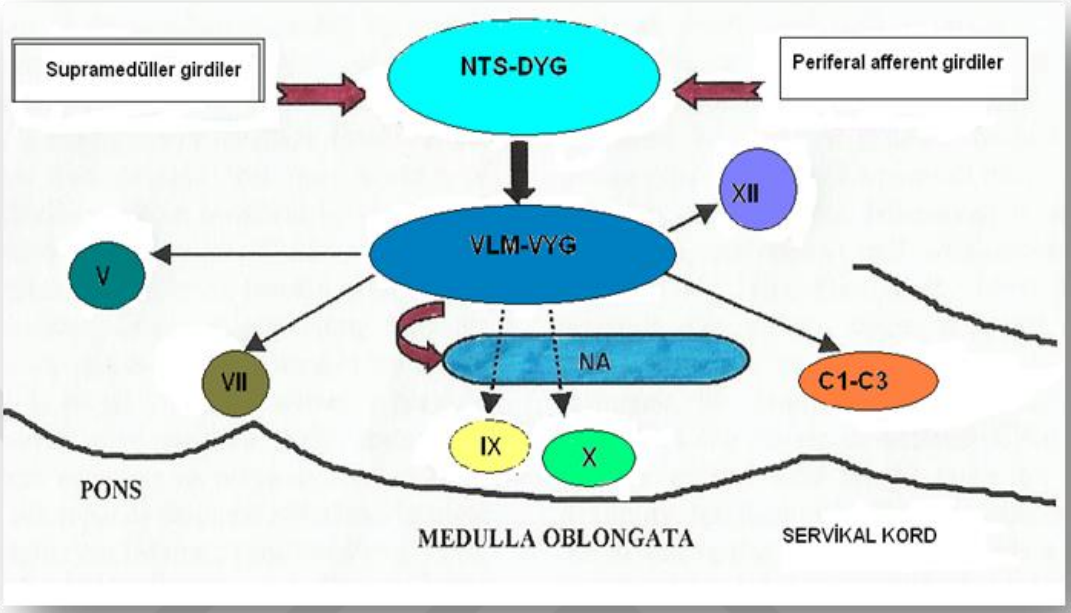
3- Afferent-efferent seviyelerle bağlantılı olan premotor nöronların internöral ağı.

Premotor nöronlar ya da internöronlar, yutmanın motor sekansını başlatır ya da organize eder ve "santral patern jeneratör" (CPG) olarak bilinir. Yutmanın premotor nöronları bulbusta NTS'de, NTS'yi saran retiküler ağ ve ventrolateral medulla oblongatadaki NA'da bulunur. Bu internöronlar beyin sapında dorsal yutma grubu (DYG) ve ventral yutma grubu (VYG) olarak iki bölgede toplanır. DYG; NTS ve etrafındaki nöronları içerir. VYG; NA'daki internöronlardan oluşur (53).

NTS'yi içine alan DYG nöronları sayesinde, NA civarındaki VYG nöronları aktive edilir. VYG'ler de yutmadaki bütün motor nöron havuzlarını sıralı olarak aktive ederler. Bunlara trigeminal, fasiyal, glossofaringiyal, vagal ve hipoglossal sinir motor nöron havuzları dahildir. DYG içindeki premotor nöronlar, yutmanın tetiklenmesi, ardışık veya ritmik yutma paterninin şekillenmesi ve zamanlamasını sağlarlar. VYG içindeki premotor nöronlar ise DYG tarafından sağlanan bu nöral paterni birden çok motor nöron havuzuna sıralı olarak dağıtırlar. Bunlardan dorsal gruptakilere "generator" nöronlar, ventral gruptakilere ise "switching" nöronlar adı verilir. Bu premotor nöronlar, motor nöron havuzlarını, 2 yanlı bağlantıları nedeni ile bilateral olarak aktive ederler. Yutmanın motor sekansı temel olarak ipsilateral hemi-CPG tarafından gerçekleştirilir ve kontralateral CPG'ye bilgi gönderilir (53). Yutma senkronizasyonunda NTS nöronları hayati önem taşır (Şekil-5).

Üst beyin sapında uyarıldığında yutmayı başlatan iki bölge; trigeminal sinirin motor nükleusunun hemen arkasındaki retiküler formasyon ve ponstur. Yutmayı kontrol eden motor nöronların ardışık olarak bir düzen içinde uyarılmasını sağlayan

yapı alt beyin sapı yutma yollarıdır. Merkezi yutma yolları, farinjiyal evrede rol alan kasların aktivitesini çesitli seviyelerde kontrol eder. Aynı zamanda solunumun ve özefagusun proksimal ve distal sfrinkterlerinin inhibisyonu da sözkonusudur (52).



Şekil-5: Yutmanın santral patern jeneratörlerinin (CPG) şematik gösterimi (Literatür 55'dan alınmıştır). Periferik ve supramedüller girdiler NTS'ye gelir (NTS-DYG). NTS-DYG ventrolateral medulladaki NA ile komşu ventral yutma grubunu aktive eder (VLM-VYG). VLM-VYG bilateral olarak trigeminal, fasiyal, glossofarinjiyal, vagal, hipoglossal sinirlere ve C1-C3 spinal sinirlere çıktı gönderir(52).

3.1.3. Serebral korteks ve yutma

Yutmanın santral kontrolünün inferior presentral girusun kortikal süpervizyonu ve modülasyonu ile beyin sapında oluşturduğu tanımlanmıştır. Ancak son zamanlarda istemli yutmada gerçekleştirilen positron emission tomografi *(*PET) ve transkraniyal manyetik stimulasyon çalışmalarıyla daha kompleks bir mekanizmanın varlığı ortaya konmuştur (53).

İstemli yutmadaki PET çalışmalarında en kuvvetli aktivasyonun görüldüğü yer, dil ve yüzün kortikal temsilinin olduğu inferior presentral girus içindeki lateral motor kortekstir. Zald ve Pardo bu alanda bilateral aktivasyon saptarken Hamdy ve ark.'ları asimetrik aktivasyon saptamışlardır (53). İstemli yutma sırasında

suplementer motor alan (SMA), anterior singulat alan, insula, operküler korteks, pariyetooksipital ve temporal kortekste aktivasyon saptanmıştır. Ayrıca yutma ile ilgili olarak talamus, bazal gangliyonlar ve serebellumda da aktivite kaydı gösterilmiştir (53).

SMA istemli yutmanın hazırlanmasında rol oynayabilir ve anterior singulat korteks otonomik ve vejetatif işlevlerin monitorizasyonunu etkileyebilir. Sağ anterior insular bölgenin aktivasyonu da tat ve diğer ağız içi duyular ile yutmanın modülasyonunu sağladığı ileri sürülmektedir. İnsular bölge lezyonlarında yutma eşiğinin artışı ile farinjiyal fazda gecikme ortaya çıkabilir. Serebellar bölgenin aktivasyonu ise koordinasyon, zamanlama ve yutmanın evreleri ile ilgili serebellar girdileri yansıtıyor olabilir (51).

Bir genelleme yapmak gerekirse beyin sapı yutma için önemli nöronal bağlantılar içerirken, korteks yutmanın başlatılması ve yutma sırasındaki nöronal aktivite seviyesinin kontrolü açısından önemlidir (52).

3.1.4. Disfaji

Yutma düzeneğinin güçsüzlüğü ve inkoordinasyonu, disfaji ve zamanla aspirasyon olarak kendini gösterir (59). Yutmanın düzeneğinin bozulması sonucunda;

1) Yutmanın başlamasında zorluk

2) Sıvıların nazal regürjitasyonu

3) Yutma sırasında öksürme ve nefes tıkanıklığı görülür (59) (Şekil-6).

Şekil 6: Yutma bozukluğunun neden olduğu olayların basamaklı seyri (60).

Nörojenik disfaji: Santral ve periferik sistem kökenli birçok hastalık yutma mekanizmasını bozabilir. Serebral korteks, subkortikal beyaz cevher, subkortikal gri cevher, beyin sapı ve periferik sinirleri etkileyen olaylarda klinik tablonun bir parçası olarak disfaji oluşabilir (50) (Tablo-2).

Tablo-2: Nörojenik disfaji nedenleri (50).

1) **Orofaringiyal**

- Bazal ganglia hastalıkları: Biotine yanıtlı, kortikobazal dejenerasyon, Lewy cisimcikli demans, Huntington hastalığı, multisistem atrofi, nöroakantositoz, Parkinson hastalığı, progresif supranükleer palsi, Wilson hastalığı
- Santral pontin miyelinozis
- Serebral palsi
- İlaçlarla ilgili: siklosporin, tardif diskinezi, vinkristin
- Enfeksiyöz: beyin sapı ensefaliti, difteri, poliomiyelit, kuduz, progresif multifokal lökoensefalit
- Kitle lezyonları: apse, hemoraji, metastatik tümörler, primer tümörler
- Motor nöron hastalıkları: amiyotrofik lateral skleroz
- Multipl skleroz
- Periferik nöropatiler: Charcot-Marie-Tooth hastalığı, Guillain-Barré sendromu
- Spinoserebellar ataksi
- İnme
- Siringobulbi
- Arnold-Chiari Malformasyonu

2) Özefajiyal

- Akalazya
- Otonomik nöropatiler: diyabetes mellitus, familyal disotonomi, paraneoplastik sendromlar
- Bazal ganglia hastalıkları: Parkinson hastalığı
- Chagas hastalığı
- Özefagus motilite bozuklukları
- Skleroderma

3.1.5. Orofarinjiyal yutmada tanı yöntemleri

Disfaji değerlendirilmesine yönelik olarak basit yatak başı testlerinden ayrıntılı radyolojik analizlere dek oldukça geniş bir aralıkta, birçok tanısal test geliştirilmiştir (53) (Tablo-3).

Tablo-3: Disfajili hastayı inceleme yöntemleri (52).

1- Yatak başı muayenesi: -Dil ve ağzın motor kontrol bakısı -Oral/faringiyal refleksler -palatal refleks -öğürme refleksi (GAG refleksi) -öksürme refleksi -Ağız içi duyu muayenesi -Laringoskop ile larinksin muayenesi - Akciğerlerin klinik ve radyolojik muayenesi - Nutrisyon ve hidrasyon muayenesi
2- Su yutma testleri
3- Videofluoroskopik, diğer radyolojik çalışmalar ve radyoizotop çalışmaları
4- Manometrik çalışmalar ve diğer faringo özefagiyal motilite testleri ve endoskopi
5- Klinik nörofizyolojik çalışmalar
6- Kortikal uyarım, fonksiyonel MRG ve PET çalışmaları
7- Diğer (elektroglottografi, akustik analiz)

Bu testlerden videofluoroskopik/sinefluoroskopik yöntemlerle manometrik ölçümler, disfajili bazı olgularda çok gerekli olabilirler, fakat bu yöntemler pahalıdır,

çok zaman alıcıdır. Bazen nörolojik tablosu ağır disfajik hastalarda bu yöntemleri kullanmak zorlaşabilir. Bu yöntemler genellikle radyoloji, gastroenteroloji, otolaringoloji kliniklerinde veya özelleşmiş yutma merkezlerinde kullanılmaktadır. Ayrıca bu yöntemler **son organ ile ilgili yöntemlerdir** ve beyin, beyin sapı ve periferik sinir mekanizmalarına ışık tutucu değillerdir (52).

Daha ileri radyolojik, manometrik ve ileri elektrofizyolojik testlerin kullanılmasından önce basit tarama testleri geliştirilmiştir. Bunların çoğu hasta bir bardaktan su içerken klinik gözlemlere ve subjektif değerlendirmelere dayanır. Yutulan sabit su miktarının yutma zamanı veya belirli bir zaman periyodu içinde içilen su miktarı ölçülmektedir. Bir kol saati yardımıyla her bir yutmadaki larinjiyal vertikal devinimler sayılabilmektedir. Bu arada oluşan öksürük ve aspirasyon belirtileri not edilmektedir. Bu yöntemler disfajinin mekanizması hakkında çok bilgi vermezler (52).

Sayılan tüm yutma değerlendirme yöntemlerinde hastaya komut verilerek yutması istenmektedir dolayısıyla bu tip yutmalar "voluntary induced swallowing" veya "**istemli yutma mekanizmaları**" içine girer. Yani orofarinjiyal yutmayı tümüyle serebral korteksten ve diğer subkortikal yapılardan ayırt ederek sadece beyin sapı yutma merkezi ile orofarinks arasındaki ilişkiyi incelemek imkansızdır. Bu nedenle istemli yutmanın ötesinde ayrıca istemdışı olarak spontan yutmaları da saf olarak incelemek gerekir. Şimdiye kadar büyük çoğunlukla araştırmalar istemli yutmalara yöneliktir. Oysa spontan yutmalarla yapılan çalışmalar son derece sınırlı ve az sayıdadır (54).

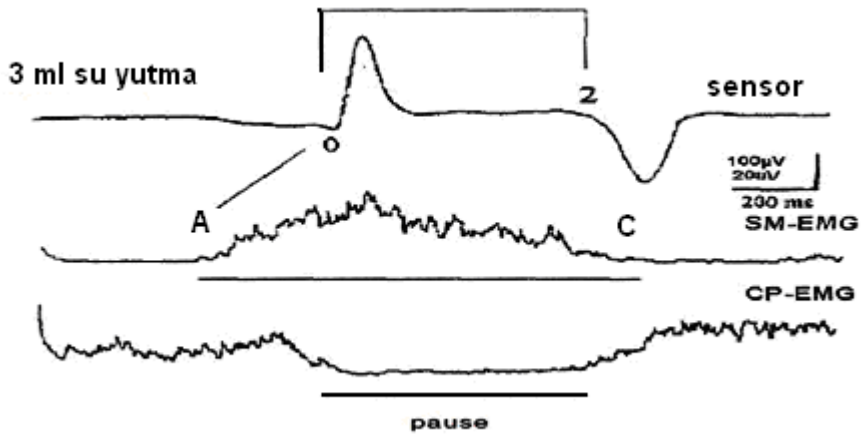
3.1.6. Su yutma testi

Yutma ve nörojenik disfaji için diğer bilgiler, klinik nörofizyoloji çalışmalarından gelmektedir. Aşağıdaki **elektrofizyolojik yöntemler** yutmanın temel periferik işlevlerine dayandırılarak geliştirilmiştir.

1) Farinjiyal yutmanın başlangıç ve süresi submental/suprahyoid kaslar yolu ile ölçülebilir (SM-EMG). SM kasları orofarinjiyal yutmayı başlatmak için birbiri ardına kontraksiyon yaparlar, SM-EMG için yüzeyel elektrodlar çene altına bilateral olarak orta hattan yapıştırılarak elde edilir. Burada başlıca milohyoid ve digastrikus anterior (trigeminal sinir) ile geniohyoid kasından (hipoglossal sinir) total EMG

aktivitesi toplanır. Bu kaslar laringiyal kaldırıcı olarak larinksi yukarı çekerler ve yutma olayında tetikleyici rol oynarlar. Bu kaslar tüm orofarinjiyal yutma sürecinde aktiftirler ve dolayısıyla SM-EMG süresi bize orofarinjiyal yutmanın total süresini de verir (61).

2) Yutma sırasında boyundaki tiroid ve krikoid kıkırdaklarının vertikal devinimleri kolaylıkla izlenir. Eğer buraya tiroid ve krikoid kıkırdakları arasına bir piezoelektrik devinim sensoru yerleştirilirse bu sensor yutma sırasında larinksin devinimlerini monitorize eder. Larinksin yukarı çıkışı önce ve iniş hareketi sonra olmak üzere iki defleksiyon meydana gelir. Bu iki defleksiyonun ölçülmesi bize indirek olarak farinjiyal dönemin süresini verir. Larinjiyal sensor ile SM-EMG birlikte kaydedilirse, örneğin verilen 3 ml suyun yutulması öncesi tetiklenme süresi hakkında da fikir sahibi olunur. SM-EMG'nin başlangıç noktasından, larinksin yükselmesini gösteren ilk defleksiyona dek olan zaman aralığı kortikobulber tetiklenme süresini gösterir. Krikofarinjiyal kas (CP) konsantrik bir iğne elektrod yardımı ile perkütan yolla direk olarak incelenir. Bu yolla kasın tonik aktivitesi ve yutma sırasındaki değişimi diğer fizyolojik değişkenlerle birlikte ölçülebilir (CP-EMG) (63). Bu ilişkiler Şekil 7'de görülmektedir (52).



Şekil-7: Normal bir olgudan elde edilen larinks sensor sinyali, SM-EMG ve CP-EMG kaydı görülmektedir. 0-2, A-0 ve A-C süreleri ile CP-EMG pause kayıt üzerinde gösterilmiştir. A-0: Yutmanın tetiklenme süresi, 0-2: Larinksin yukarıda kalış süresi, A-C: Submental kasların toplam aktivite süresi (52).

3) Dudaklar, dil ve farinjiyal konstriktör kaslar yutmanın değişik sorunlarına göre incelenebilir. Perioral kasların oral dönemin başlangıcında sabit bir aktivitesi olduğu ortaya konabilir. Larinjiyal adduktor kasların yutma sırasındaki EMG aktivitesi iğne elektrodlarla ölçülebilir ve yutma sırasında bu kasların yoğun aktivasyonu gözlenebilir. Bütün bu kaslar içinde sadece perioral kaslar, SM kasları ve masseter kasına yüzeyel elektrodlarla yaklaşılabilir (61).

EMG yönteminde tercih edilen yutma kasları şunlardır (53):

-Çene kasları ve perioral kaslar

-Submental ve suprahiyoid kaslar

-Dil kasları

-Larinjiyal ve farinjiyal kaslar

- CP kas

a) Tek lokma analizi: Şekil-7'de görüldüğü gibi 3 mL su verildiğinde, bireyin SM-kasları, CP-kası ve larinks devinimleri kolaylıkla incelenebilir. En üstte laringiyal sensorden elde edilen kayıt görülmektedir. Normalde larinkste iki devinim ve dolayısıyla sensorde iki defleksiyon oluşur. Bunlardan birinci defleksiyon ("0") yukarı larinks devinimini, ikinci defleksiyon ise ("2") ise aşağı larinks devinimini göstermektedir. Bu iki defleksiyonun başlangıç noktaları arasındaki interval (Şekil-7'de 0-2 intervali) bize larinksin yükselmesi, kapanması ve yukarıda kalması için gerekli olan zamanı yansıtır (52).

Şekil-7'deki ikinci trase yutma sırasındaki SM-EMG aktivitesini göstermektedir. SM-EMG'nin total süresi (A-C) yutmanın başlangıcı ve süresi hakkında yararlı bilgiler verir. Yukarda değinildiği gibi SM-EMG'nin başlangıcından (A), larinksin yukarı devinimi başlangıcına (0) kadar olan zaman intervali ise (A-0 intervali), dil ve SM-EMG kaslarının istemli devinimi ile yaratılan faringiyal yutma zamanının tetiklenme süresini verir (Şekil-7'de A-0 intervali). Bu intervalin kortikobulber motor lifler tarafından kontrol edildiği, buna karşılık SM-EMG'nin geri kalan kısmının ise, bulber yutma merkezi tarafından kontrol edildiği saptanmıştır (52).

Şekil-7'de en altta görülen trase üst ÜÖS'ün EMG kaydını göstermektedir. İstirahatte yüksek frekanslı bir tonik EMG aktivitesi bulunurken, bu tonik aktivite yutma sırasında ortadan kalkar (Şekil 7'de "pause"). Bu 400-600 msn süreli "CP-

EMG pause" larinksin yukarı hareketi ile birlikte başlar, larinksin aşağı deviniminden hemen önce sona erer ve bir rebound aktivite artışı ile sfinkter kapanır. Bu elektrofizyolojik olayların araştırılması, yutmanın değerlendirilmesi bakımından büyük önem taşır. Bu tip bir teste "single bolus analysis" (**tek lokma analizi**) denilmektedir (52). Buradaki normal ölçümlerden sapma olduğunda disfajik hastada nasıl bir fizyopatolojik mekanizmanın işlediği hakkında fikir edinilmektedir (Tablo-4) (52).

Tablo-4: Normal kontrol olgularında yapılan su yutma çalışmalarında elde edilen parametrelerin üst limitleri (52).

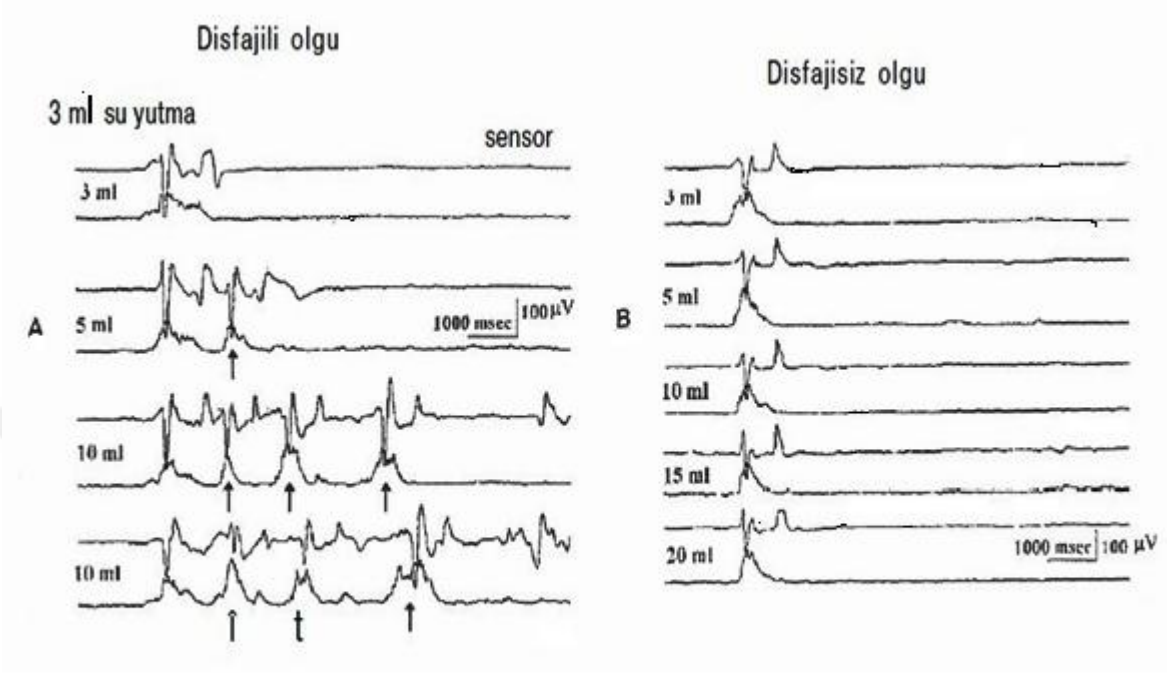
Yaş Grubu	Disfaji Limiti* (ml)	0-2 laringiyal relokasyon süresi	Yutma jitteri (msn)	Submental EMG süresi (msn)	A-0 intervali** (msn)
17-39	>20	726	174	1064	495
40-59	>20	702	180	986	520
60-81	>20	688	216	1250	492

* Distaji limiti 20 ml altı kabul edilmiştir.

**A-0 intervali SM-EMG başlangıcı ile laringiyal sensorun ilk defleksiyonu arasındaki zaman dilimidir.

b) Disfaji limiti (DL): Tek lokma analizinin yanısıra, disfaji varlığından kuşku duyulan bir hastada tanıyı destekleyen bir yöntem daha mevcuttur. “Disfaji limiti”, “Parçalayarak yutma” denen bir fizyolojik yönteme dayanmaktadır (63). Normal bireyler 20 ml civarındaki suyu bir kerede yutarlar. Yutma bozukluğu olan hasta bunu yapamaz ve 8 saniyelik bir süre içinde 20 ml veya daha az miktardaki suyu iki veya daha fazla kerede yutma ihtiyacı duyar (63). Şekil8-a’da görüldüğü gibi disfajili bir ALS hastası verilen su miktarlarını 5 ml sudan itibaren çift yutmaya başlamıştır. Bu hasta için 5 ml onun disfaji limitidir. Oysa disfajisi olmayan bir amiyotrofik lateral skleroz (ALS) hastası normal bireyler gibi 3 ml'den 20 ml'ye dek artan hacimlerde verilen su miktarlarını tek defada yutmaktadır (52), (Şekil-8b).

DL metodu, orofaringiyal disfajiyi objektif olarak gösteren çok duyarlı ve spesifik bir testtir (52).



Şekil-8: 3-20 ml su yutma sırasında elde edilen laringiyal sensor ve SM-EMG traseleri görülmektedir (52). **a)** Olgu 5 ml den itibaren verilen suyu iki veya daha fazla kerede bölerek yutmaktadır (ok ile gösteriliyor). Bu olguda disfaji limiti 5 ml. **b)** Disfajisi olmayan olgu ise 20 ml ye kadar verilen su miktarlarını bir kerede yuttuğu görülmektedir.

c) Ardışık su yutma: Devamlı ve ardışık bir şekilde bardaktan su içme ve İngilizce adıyla "Sequential water swallowing" kısaca SWS, insanda oldukça yeni uygulamaya konmuş bir su yutma testidir. Günlük yaşama daha yakın olarak, orofaringiyal yutmanın fizyolojisini inceler ve disfaji tanısına katkıda bulunur (62).

3.2. TAT DUYUSUNUN NÖROFİZYOLOJİSİ

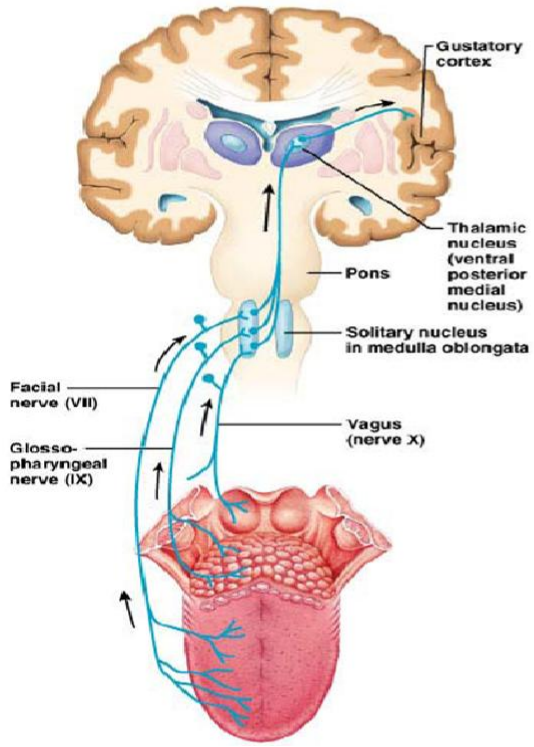
3.2.1. Tat duyusunun nöroanatomisi:

Tat bir kimyasal duyudur. Oral kavitideki özel reseptörlerin uyarılması ile oluşur. Tat 3 kranial sinir aralıcığıyla gelişir, Fasial sinir (VII), glosofaringeal (IX), and vagus (X). (Şekil-9)

a) Glosofaringiyal sinir : tat duyusunun en önemli siniridir. Dil kökünün ve farinskin motor ve duyusunu innerve eder. Bu sinirin lingual dalları tat uyarılarını ,sirkumlvalat papila ve foliat papila alır.bu dallar stiloglosus kasının içinden geçer ve stilofarengeus kasını inerve eder .

b)Facial sinir : en küçük dalı olan nervus intermediusun dalları , korda timpani ve greater petrosal sinir, dili innerve eder. Greater Petrosal sinir damağın tat duyusunu alır.

c)Vagus siniri : süperior laringeal dalı ile epiglotun tat duyusunu alır. Tat lifleri kranial sinir 7,9,10 ile medula oblangataya girdikten sonra NTS' ye ulaşırlar.



Şekil-9: Santral ve periferal tat yolağı.

Bu çekirdekten iki sinir lifi oluşur. Birincisi preganglionik parasempatik nöron olarak superior ve inferior salivary çekirdeğe ve dorsal vagal çekirdeğe gider.

Oluşan liflerin 2. Nöronu, bulbo talamik yolak aracığıyla medial leminiscusa ulaşır çapraz yapar. Talamusa ulaşan nöronun, yüzün somatik duyu fiberlerine yakın bir şekilde hareket ederler. 3. Nöron ise arkuat talamik çekildekten, kortikal tat merkezine giderler. Tat korteksi parietal lobun inferior bölümünde, dil ve yüzün somatosensor alanına yakındır.

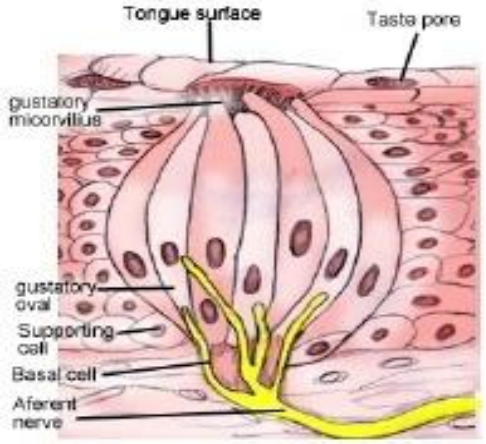
Bu kortikal alan lateral fissur ve insulaya kadar uzanır. Elektrofizyolojik çalışmalar, tat reseptorlerinin uyarılmasıyla, dil ve yüzün kortikal duysal alanı olan postsantral girusun inferior bolümünde potansiel değişiklik olduğunu göstermiştir. Daha ileri çalışmalarda talamusdan çıkan yolağın trigeminal yolakla ilişkisi olduğu öne sürülmüştür (63).

Tat reseptörleri :

Papillalar, bağdokusu çıkıntısının skuamus epitelyum ile çevrelenmesinden oluşur. Papillalar; sirkumvalate, foliate, fungiform ve filiform olarak ayrılırlar. Sirkumvalate papilla: en büyük ve dilin yüzeyini örten ana papiladır. Foliate papilla: dilin arkası ve kenarlarını sarar. Fungiform papilla: Dilin ucu ve kenarlarında bulunur ve rengi diğerlerine göre daha kırmızıdır. Filiform papilla: en çok bulunan papilladır. Dilin arkasında ve sulkus terminalis civarında bulnur. Bu papilaların tat duyusunda rolleri yoktur (64).

Tat tomurcukları:

Tat almanın duyusal son organıdırlar. Bardak benzeri, gövdesi geniş ve boynu dışarıya açıktır ve ağzında 2-3 µm mikrovililer vardır (Şekil-10).

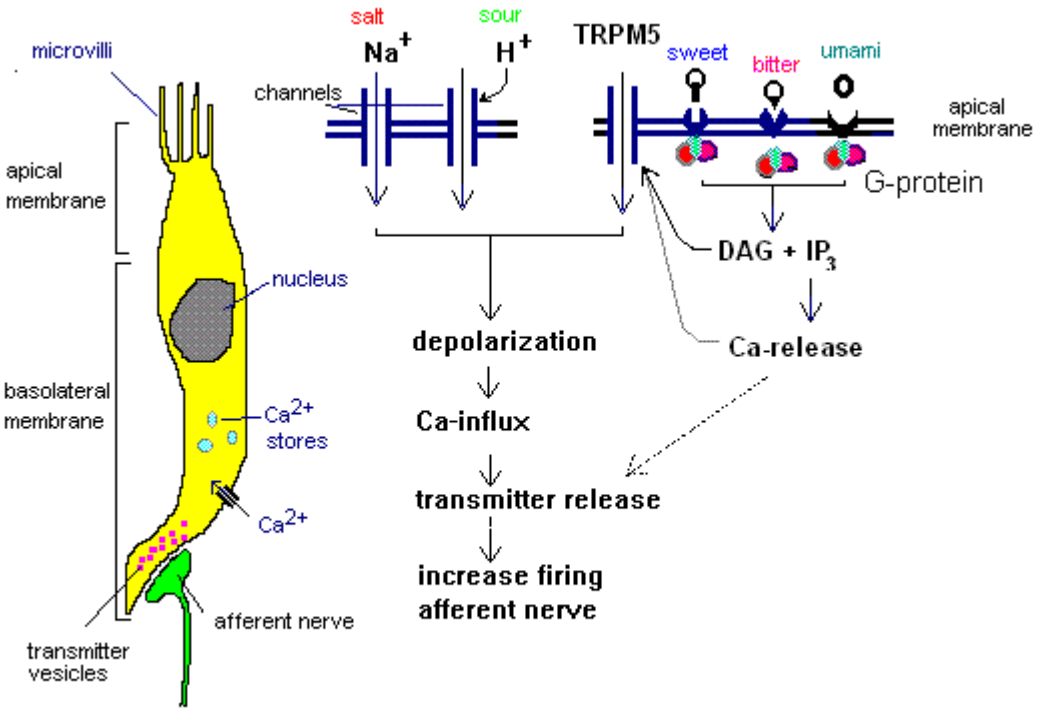


Şekil -10. Tat tomurcuğu (64)

3 çeşit tat tomurcuğu vardır; Tip 1: diğer tat tomucuklarını sarar ve glial glutamat trasnsporter (GLAst) salgılar. Tip2: büyük ve yuvarlak çekirdekleri vardır ve tatlı ve acı tatla ilişkili trasnporterleri üretirler. Tip 3: Tat siniri ile sinaps yapan tat tomurcuğudur(64).

3.2.2.Temel tat duyular:

Kabul edilmiş 5 ana tat vardır; acı , tuzlu, ekşi, tatlı ve umami. Tatlı , umami ve acı tat, TRPM5 kanal aracılığı ile iletilir. Bu kanal fosfolipaz C bağmlı bir kanaldır. Fosfolipaz C nin aktive olması ile fosfatidilinozitol 4,5 hidrolize ederek, hücre içi haberciler I3P ve diaçilgliserol (DAG) oluşturur. Aynı zamanda bu kanalların Ca^{2+} aracılığı ile bu aktivasyona sebep oluyorlar (65) (Şekil-11).



Şekil-11. 5 ana tatın (acı , tuzlu, ekşi, tatlı ve umami) iletim şeması (65).

1.Tuzlu tat:

Tuz sodyum kloridden oluşur (Na^+ Cl^-) .Na^+ion ları Na-kanalları aracılığı ile hücre içine girerler ve depolarizasyona sebep olurlar. Ca^{2+} ise voltaj sensetif kalsiyum kanalları aracılığa ile hücre içine girerek , birincil afferent siniri uyarırlar.

2. Ekşi tat:

Ekşi tat asiddir ve asid ise protondan oluşur (H^+). H^+ algılayan kanal olan PKD2L1 kanalı ile iletildiği son çalışmalarda saptanmış. Başka bir veriye görede H^+ ionları K^+ kanallarını bloke ederek depolarizasyona sebep olduğu gösterilmiş (68).

3.Tatlı tat :

Glukoz ve diğer karbohidratlar, membran reseptoru olan T1R2 ve T1R3 ye bağlanarak fosfolipaz C enziminin aktive olmasına sebep olurlar . Bu aktivasyon TRPM5 kanalını aktive ederek hücre depolarizasyonuna sebep olur. Bu şekilde birinci afferent siniri uyarılmış olur.

4. Acı tat:

Acı preparatı ise T2R reseptorüne bağlanarak ,fosfolipaz C yi aktive ederek , TRPM5 kanalınının hücre içi depolararizasyonuna sebep olur .Bu şekilde birincil afferent siniri uyarır.

5. Umami tat:

Umami ,amino acidlerin (örn; glutamate, aspartate) tadıdır. İlk kez Kikunae İkeda tarafından 1909 senesinde bildirilmiştir. Son çalışmalara göre umami tadı ,acı ve tatlı tata benzer bir şekilde , T1R1 ve T1R3 receptörler tarafından algılanıyor ve Fosfalipaz C yi aktive ederek, TRPM5 kanalını aktive ediyor .

Diğer yandan ionotropic glutamat reseptorleri (örn: NMDA- reseptörleri) de ummami tadını algılama ve birincil aferent sinirini uyarmada rol oynadığı bildirilmiş (66).

3.2.3.Tat duyusunun yutma nörofizyolojisine etkisi:

Yutma kompleks sensorimotor olaydır ve oral kavite , farinks ve larinksten gelen ağrı, taktil, termal ve kimyasal uyarılardan etkilenir. Bu uyarılar yutma kaslarını inerve eden trigeminal, glossorafingiyal ve vagus sinirleri tarafından iletilir (64). Son yıllarda yapılan çalışmalarda yutmanın, alınan sıvının natüründen etkilendiği gösterilmiştir. Alınan gıdanın Isı, miktar ve içeriği yutma şeklini biçimlendirir. Aynı zamanda gıdanın lezzeti ve yoğunluğu da benzer etkiyi yarattığı gösterilmiştir (67).

Bilimsel olarak kabul edilen 5 ana tat mevcut, tatlı, tuzlu, ekşi, acı ve umami. Bu ana tatların aynı zamanda yutma üzerine etkisi var (72).Chee ve arkadaşları tatlı, ekşi ve tuzlu tat, su ile karşılaştırıldığında ,yutma hızını düşürdüğünü ve aynı zamanda yutma intervalinin acı ve tuzlu tat ile artığını göstermişlerdir (68).

Yutma esnasında, yutma kaslarından yapılan elektromiyografi (EMG) ile kasılmanın süresi ve amplitüdü elde edilebilir. Ding ve arkadaşları, bolus tuzlu su içme ile tatlı ve ekşi tat ile karşılaştırıldığında, tuzlu su ile daha güçlü kas kasılmasını göstermişlerdir (70). Öte yandan Leow ve arkadaşları, ekşi tadın daha güçlü kasılmaya neden olduğunu göstermişlerdir. Başka bir çalışmada Palmer ve arkadaşları, iğne elektrod EMG kullanarak, ekşi tadın su ile karşılaştrıldığında, submental kasında daha güçlü kasılma oluşturduğunu göstermişlerdir (71).

3.3. FASİAL KASLARIN YUTMAYLA İLİŞKİSİ:

Fasial kasların en önemli fonksiyonu duyguları göstermektir. Yüz ifadesi üst ve alt yüzde bulunan kaslar ile kontrol edilir. Fasial kasların diğer fonksiyonları~~ndan~~ istemli, refleks ve spontan (otonomik) hareketlerdir. Elektrofizyolojik incelemelerde Orbikularin okuli (OC) kası üst yüz Orbikularis Oris (OR) ise alt yüz kaslarını temsil eder (72).

OC göz kırpmayı kontrol ederek korneanın korunmasına neden olmasının yanı sıra iletişim ve yüz ifadesinde de rol oynamaktadır. OR kasının ise fonasyon, yutma, çiğneme ve solunum gibi bir çok fonksiyonu mevcut(73) .

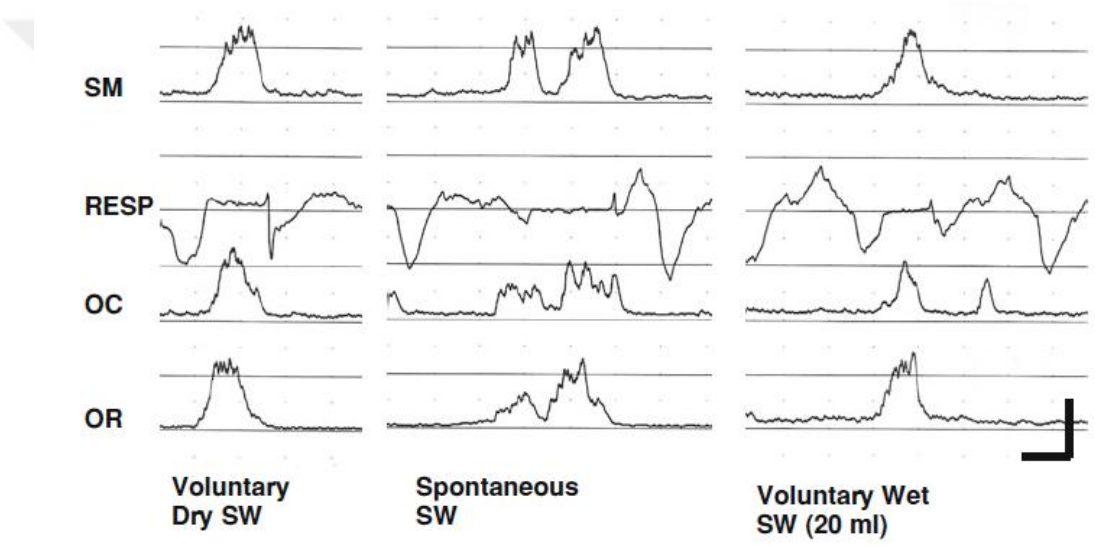
OC ve OR serebral kortekste bulunan somatotopik alan ve beyin sapında bulunan fasial sinir nukleusu tarafından kontrol edilmektedir. Bu iki kasın beyin sapında refleks bağlantısının olduğu gösterilmiştir.. Örnek olarak göz kırpma

refleksini söyleyebiliriz. Refleks göz kırpma, beyinsapi reflekslerinden R1 ve R2 olarak adlandırılmakta ve klinik nörofizyolojide beyin sapı reflekslerini incelemede rutin olarak kullanılmaktadır. Göz kırpma refleksinin afferenti supraorbital trigeminal sinirdir. Supraorbital sinirin elektriksel uyarımı ile birinci R1 yanıtı alınır. Bu uyarı sonucunda, 10 ms süren ipsilateral tek taraflı OC kasında kasılma saptanır. İkinci veya gecikmiş yanıt ise R2 olarak adlandrılır, 30 ms sürer ve bilateral OC kasından elde edilmektedir. OC 'nin R1 ve R2 yanıtları trigeminal sensorial ve fasial motor sinir hastalıklarında ve ponto-bulber beyinsapı lezyonlarında anormal olarak elde edilebilir. Normal bireylerde ve bazı patolojik durumlarda infraorbital trigeminal sinir stimulasyonu, trigemino- fasial R2 refleksine (bazende R1 ile birlikte) sebep oluduğu gösterilmiştir(74-75).

Elektriksel uyarım sonucu OC'de oluşan göz kırpma refleksi beyinsapının fasial ve trigeminal alanından kaynaklandığı gösterilmiştir. Trigeminal sinirden elde edilen duyusal inervasyonun, fasial sinirden daha fazla olduğu bilinmektedir. Trigeminal sinir ağız kavitesinin mukozal yüzeyi, dişleri ve dillin üçte-iki ön bölümünün duyusunu alır. Çoğu refleks, yutma ile ilişkili olanlar dahil, trigeminal sinirin intraoral afferentleri ile oluşur. Örnek olarak OR orofarinjial yutma evresinde önemli bir role sahiptir ve yemek yeme esnasında OR kası masster kası ile beraber çenenin sabit kalmasını sağlar. Ayrıca yutma işlemine, fasial sinirin tükürük salgı salgılama fonksiyonu da yardımcı olmaktadır (73).

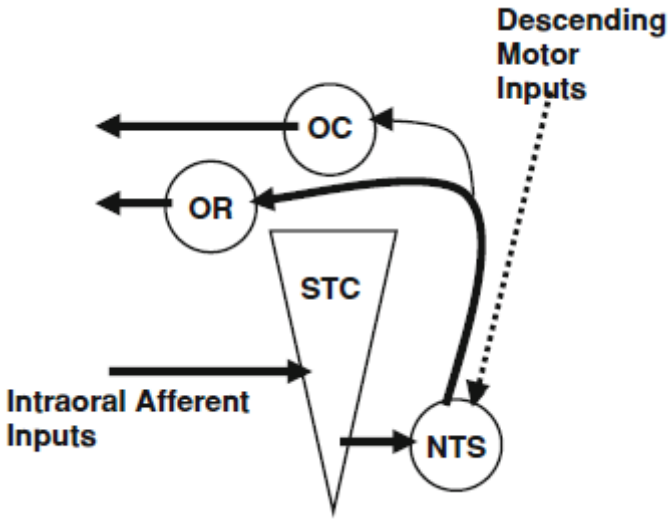
OC ve OR kasları arasında bazı benzerlikler gösterilmiştir, örneğin; her iki kasın istemli, spontan ve refleks aktivitesi vardır. Bu kasların yutma esnasında eşzamanlı kasılmasını anlamak için beyinsapı yapılarının fizyolojik aktivitesini iyi bilmek gerekiyor. OC subnukleusu, fasial sinirin nuklesuaunun bir alt grubu olan intermediat fasial subnukleus olarak adlandırılır. Bu subnukleus santral sinir sisteminin bir çok yerinden gelen afferentler ile ilişkilidir. İki önemli afferent yapının, OC ve OR kaslarının yutma esnasında eşzamanlı kasılımasında rölü vardır. Birincisi oliver pretektal nukleus ve/veya optik yolak nukleusundan gelen projeksiyonlar , ikincisi ise kuadal meduller tegmentum ve NST bağlantılarıdır. Bu motornöronların dentritleri, üst ve alt dudağı innerve eden diğer fasial sinir subnukleuslarıyla sinaps yapmaktadır. Diğer yandan dorsolateral pontin ve lateral medüler tegmentumunda bulunan internöronlar, kortikal ve subkortikal siyalleri OC

kasına iletmektedir. Son yıllarda fareler üzerinde yapılan çalışmalarda trigeminal afferentlerin NTS ve fasial efferentlerle olan bağlantısı, trigemino- solitero- fasial yollağı adıyla gösterilmiştir(76). İlk kez C.Ertekin ve ark.'ları tarafından sağlıklı insanlarda yapılan çalışmada, intraoral trigeminal afferentelerin spontan ve istemli yutma esnasında OC aktivitesini araştırmışlardır. Spontan yutma ve kuru ve ıslak yutma esnasında OC ve OR kaslarının yutma esnasında eşzamanlı kasıldığını açıkca ortaya koymuşlarıdır. Kuru yutma esnasında OC amplitüdünün daha düşük olduğu görülmüştür. Bunun sebebi oral kavitede olan daha az sıvıya bağlanmıştır (şekil -12) (73).



Şekil-12: Sağlıklı insanlarda istemli kuru yutma, spontan yutma ve istemli ıslak yutma esnasında senkronize kas aktivitesi . EMG trasesinde SM: submental(birinci kanal), OC:orbikularis okuli(üçüncü kanal), OR:orbikularis oris (dördüncü kanal), RESP: yutma apnesi(ikinci kanal), SW: yutma (73)

Yapılan bu çalışma sonucunda farlerdekine benzer olarak trigemono-solitero-fasial yolağın, insanlarda da yutma esnasında OC-OR senkronizasyonunu ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir (Şekil-13) (73) .



Şekil-13: Yutmanın tetiklediği OC-OR eşzamanlı kasılması şematik olarak sadece beyin sapının tek tarafını gösteremiştir. OC orbikularis okuli kası, OR orbikularıs oris kası, STC sensori trigeminal kolmpleks, NTS nukleus traktus solitarius. Noktalı çizgi istemli yutmayı gösteren inen yolu göstermkte. İnce çizgi ise OC ve NST arasında daha zayıf bir ilişki olduğunu göstermektedir .(73)

3.4. SJÖGREN SENDROMUNDA YUTMA BOZUKLUĞU VE TAT DUYUSU DEĞİŞKLİLERİ:

Disfaji, sjögren sendromlu hastaların dörtte üçünde görülmektedir (4,5). Bu komplikasyon, tükürük salgısının azalmasına ve özefajiyal dismotiliteye bağlanmaktadır. Azalmış tükürük salgısı bir yandan farinjiyal geçişi uzatırken, diğer yandan diş sağlığının bozulmasına ve oral kandidanın oluşumuna sebep olur ve bu iki neden yeme ve yutmayı zorlaştırır (6).

Bozulmuş peristaltizm, PSS'li hastaların üçte birinde görülmektedir (7). Azalmış veya tamamen kaybolmuş peristaltizm özefagusun üst üçte bir bölümünde görülür (8). Başka özefagus disfonksiyonları da tanımlanmıştır (9). Akalazi bunlardan biridir (10). Yapılan çalışmalarda özefajiyal disfaji etiolojisi tam olarak manometri bulguları veya tükürük salgısının azalması ile açıklanamamaktadır (5-11,12). Orofarijial disfaji değerlendirilmek amaçlı yapılan çalışmalarda ise videofluoroskopi kullanılmıştır .

SS'li olgularda kuruluk bulguları, ilerleyici gözyaşı ve tükürük bezleri etkilenmesi nedeniyle, özellikle hastalığın ilk evrelerinde, en önemli ve yaşam kalitesini etkileyici bir yakınmadır (13). Ekzokrin bezlerdeki bu hasar ve salgılarındaki azalmanın, koku ve tat gibi özel duyuları etkileyebileceği düşünülmüş ve SS'li hastalarda **koku** (14-15) ve **tat** (14-16-17) duyusunun hasar gördüğü yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

4. GEREÇ VE YÖNTEM:

Bu çalışmaya, hastanemiz Romatoloji polikliniğinde takip edilen ve Amerika-Avrupa konsensus grubu sınıflandırma kriterlerini karşılayan Primer Sjögren sendromlu, yaşları 20 ile 68 arasında değişen (ortalama:47,9 ± 0,2) 24 kadın hasta, çalışmaya dahil edildi. Hastaların yakınması, hastalık süresi, nörolojik muayene bulguları ve elektrofizyolojik disfaji varlığı değerlendirildi. Çalışmaya yaş ve cinsiyet dağılımı bakımından, hasta grubuna benzer özellikte, sistemik hastalığı ve yutma ile ilgili şikayeti ya da bulgusu olmayan 21 sağlıklı gönüllü, kontrol grubu olarak dahil edildi. Hastalarda ve normal kontrol (NK) grubunda çalışmaya dahil edilme ve çalışma dışı bırakılma kriterleri bu bölümün sonunda ayrıntılı olarak verilmiştir.

Hasta Grubu İçin çalışmaya dahil olma kriterleri :

-18 yaşından büyük olmak,

-Amerika-Avrupa konsensus grubu kriterlerini karşılayan primer Sjögren sendromu tanılı hasta olmak,

-Oral yoldan beslenen ambulatuvar hasta

- Grade 1 veya 2 disfaji derecesine sahip olması

-Çalışmaya katılmaya gönüllü hastalar olması

Hasta Grubu İçin çalışmadan dışlama kriterleri :

-18 yaşından küçük olması

-Yutma bozukluğu ya da ağız kuruluğuna sebep olabilecek primer Sjogren hastalığı dışında başka bir sistemik hastalığı olması (Sekonder Sjogren,Diyabetes mellitus, Skleroderma..vb)

-Özefagus ve orofaringiyal bölge cerrahisi geçirmiş ya da boyun bölgesine radyoterapi almış olması

-Ambulatuar olmayan hastalar

-Oral yoldan beslenemeyen hastalar (Nazogastrik sonda veya perkutan endoskopik gastrostomi yoluyla beslenen hastalar)

- Çalışmayı kabul etmemiş olan hastalar

Normal Kontrol Grubu İçin Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

-18 yaşından büyük sağlıklı birey olması

-Yutma bozukluğuna sebep olabilecek başka bir sistemik hastalığı olmaması

-Ciddi kardiyak ve akciğer hastalığı olmaması

-Gebelik durumu olmaması

-Sinirler üzerine etki edebilecek bir ilaç kullanıyor olmaması

-Özefagus ve orofaringiyal bölge cerrahisi geçirmiş ya da boyun bölgesine radyoterapi almış olmaması

Normal Kontrol Grubu İçin Çalışmaya Dahil Olmama Kriterleri

- 18 yaşından küçük olması

-Yutma bozukluğuna sebep olabilecek bir sistemik hastalığı olması

-Ciddi kardiyak ve akciğer hastalığı olması

-Gebelik durumu olması

-Sinirler üzerine etki edebilecek bir ilaç kullanıyor olması

-Oral yoldan beslenemeyen hastalar (nazogastrik sonda veya perkutan endoskopik gastrostomi yoluyla beslenen hastalar)

-Özefagus ve orofaringiyal bölge cerrahisi geçirmiş ya da boyun bölgesine radyoterapi almış olması

4.1. Öykü ve Klinik Sorgulama:

Hasta ve kontrol grubu olgularının yaşı, cinsiyeti, hastalığın süresi ve semptomları ayrıntılı olarak değerlendirildi ve kaydedildi.

4.2. Disfaji Sorgulaması:

Nörolojik muayene sırasında kraniyal sinir bakısının yanında, fasiyal kas güçsüzlüğü, oral kavite duyusu, dil hareketleri ve öğürme refleksi özellikleri değerlendirildi. Disfajinin derecelendirilmesi Ertekin ve arkadaşlarının çalışmasında kullandıkları skalaya göre yapıldı. Buna göre olgular;

Grade 1: Klinik bulgu ve yakınması olmayan
Grade 2: Belirgin disfaji yakınması olmayan ancak sorgulama ve klinik bakıda disfaji şüphesi olan
Grade 3: Disfaji yakınması olan ve klinik belirti ve bulgularla desteklenen ancak nazogastrik sonda gereksinimi olmayan
Grade 4: Ağır disfajisi olan ve oral beslenemeyenler şeklinde sınıflanmaktaydı.

4.3. Orofaringiyal Yutmanın Değerlendirilmesi -Elektrofizyolojik İnceleme

Elektrofizyolojik inceleme hastanemiz elektrofizyoloji laboratuvarında gerçekleştirildi. Araştırma sırasında elektrofizyolojik inceleme amacıyla dört kanallı EMG cihazı (Nicolet- Viking- V 11.0) kullanıldı. İnceleme sırasında olguların rahat bir muayene koltuğuna oturmaları ve başları natürel dik pozisyona getirmeleri istendi.

Tüm kayıt ve teknik ile ilgili ayrıntılar aşağıda belirtilmiştir.

4.3.1. SM-EMG

EMG aktivitesi; suprahyoid/submental kas grubu üzerine yapıştırılan bipolar gümüş ve gümüş klorür yüzeyel elektrodları ile elde edilmiştir. Bunun için elektrodlar çene altına ve milohyoid- geniyohyoid-anterior digastrik kas kompleksi (SM-EMG) üzerine, orta hattan yaklaşık 1 cm yana olarak yerleştirilmiş ve böylece 2

yanlı kas kompleksinin EMG aktivitesi birlikte toplanmıştır. EMG apareyinin 1. kanalına SM-EMG elektrodları bağlanmıştır.(şekil-14) EMG sinyal'leri SM için 100 µv ve 10-100 Hz olarak filtrelenmiş ve sonra rektifiye ve integre edilmiş ve bireyin durumuna göre amplifikasyonu ayarlanmıştır. Total analiz süresi 20 sn olarak ayarlandı.

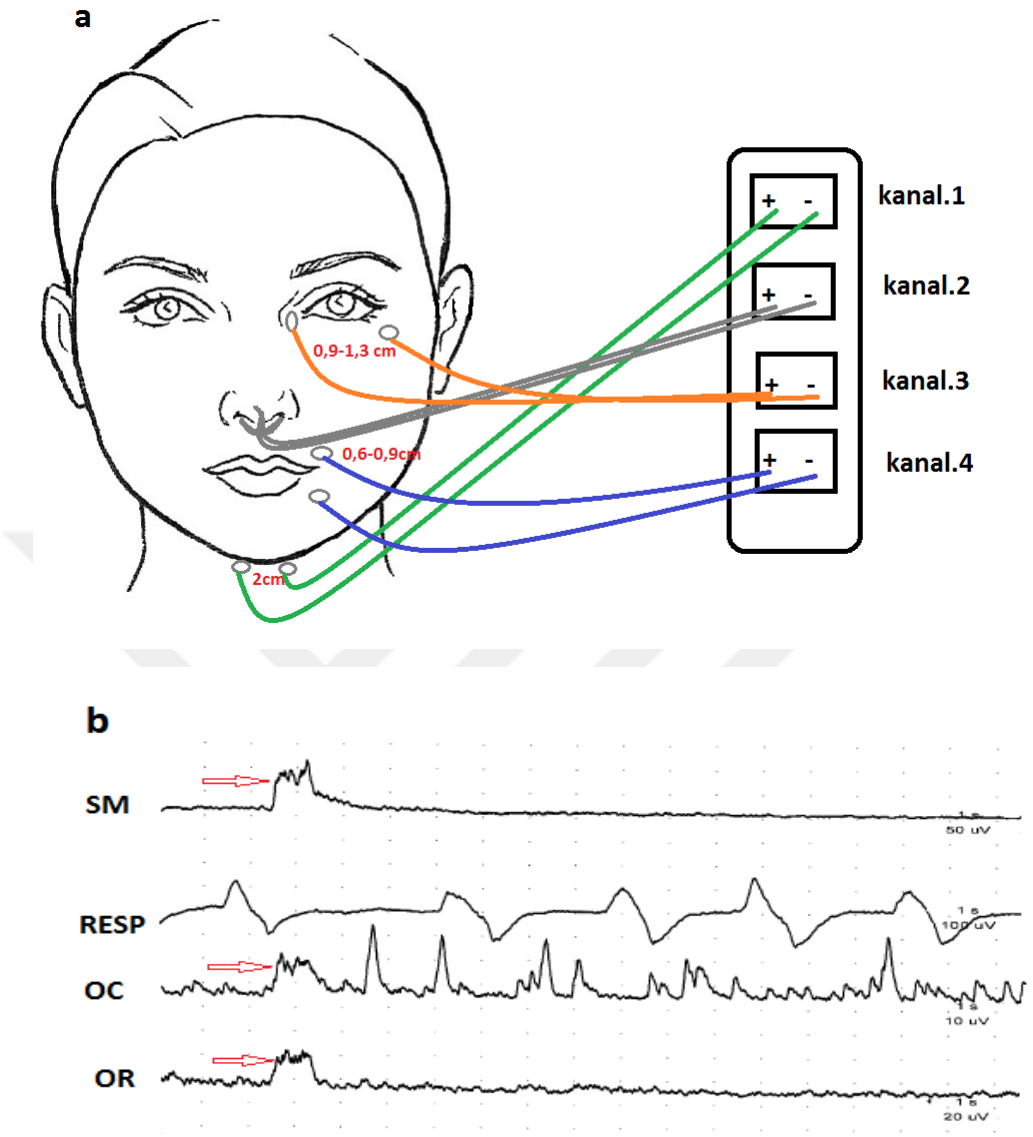
4.3.2. Solunum Kaydı:

EMG aygıtının 2.ci kanalına solunum sinyallerini toparlayan nazal kanülün elektrod ucu bağlandı. "Nasal Cannula" (Sleep-Sense ®) bir solunum sensörü olup, her iki burun deliğine giren uçları ile solunumdaki inspirasyon ve ekspirasyondaki değişmeleri grafik sinyaller halinde EMG ekranında devamlı gösterdi. Solunum sinyali genellikle bipolardır. Negatif polarite inspiyasyonu, pozitif polarite ise ekspirasyonu temsil etti. SM-EMG ve solunum sinyalleri eşzamanlı olarak kaydedildi ve bu şekilde "yutma apnesi" araştırıdı. Solunum sinyalleri önce istirahat sırasında kaydedili. Total süre 20 saniyeydi. Bazal solunum ritmi alındıktan sonra değişik volümlerde su ve limon suyu içerken aynı prosedür tekrarlandı. Solunum trasesinde, yutma sırasında düzleşme ve sinyallerin yitimi meydana geldi, yani bir "yutma apnesi" ortaya çıktı. Solunum kanalındaki EMG filtreleri 0.2 Hz-30 Hz'e göre ayarlandı. (şekil-14)

4.3.3. Orbikularis Okuli ve Orbikularis Oris kaslarının kayıtlaması:

OC ve OR kaslarının aktivitesi yüzün tek tarfında kayıtlanmıştır. OC' kası kayıtlaması için 2 adet bipolar gümüş klorür yüzeyel elektrod 0.9- 1.3 cm arayla , bir elektrod orbitonazal birleşkeye ve diğeri alt gözkapağına yapıştırlmıştır. OR' kası kayıtlaması için 2 adet bipolar gümüş klorür yüzeyel elektrod ağız köşesinde üst ve alt dudağa 0.6-0.9 cm mesafe arayla yapıştırıdı. OC ve OR kayıtlama elektrodları arası 4 cm den daha uzak tutuldu. Bu elektrodlar EMG apareyinin sırayla 3.cu ve 4.cu kanallarına bağlandı.(şekil-14)

EMG sinyal'leri OR için 40µv ,OC için 20 µv ve 10-100 Hz olarak filtrelenmiş , sonra rektifiye ve integre edilmiş ve bireyin durumuna göre amplifikasyonu ayarlanmıştır. Total analiz süresi 20 sn olarak ayarlandı.



Şekil-14: a-EMG aygıtının 1. kanalına SM-EMG elektrodları bağlanmıştır. Gümüş ve gümüş klorür elektrodlar çene altına ve milohyoid- geniyohyoid-anterior digastrik kas kompleksi üzerine, orta hattan yaklaşık 1 cm yanal olarak yerleştirilmiştir. EMG aygıtının 2. kanalına solunum sinyallerini toparlayan nazal kanülün elektrod ucu bağlanmıştır. Nazal kanül her iki burun deliğine yerleştirilmiştir. EMG aygıtının 3.kanalına OC-EMG elektrodları bağlanmıştır. Gümüş ve gümüş klorür elektrodlar 0.9- 1,3 cm ara ile alt gözkapağına yapıştırılmıştır .EMG aygıtının 4.kanalına OR-EMG elektrodları bağlanmıştır. Gümüş ve gümüş klorür elektrodlar 0.6- 0.9 cm ara ile alt gözkapağına yapıştırılmıştır .

b - EMG kayıtlama trasesinde SM: submental kas (kanal .1), RESP: solunum (kanal.2), OC : orbikularis okuli kası (kanal .3), OR:orbikularis oris kası (kanal. 4) göstermiştir. Yutma esnasında OC-OR senkron aktivitesi izlenmektedir.

4.3.4. Disfaji Limiti

Bu yöntem hastalardaki disfajiyi objektif olarak ortaya çıkarmak ve hastaların orofaringiyal disfajisini seriyal işlemek amacı ile Ertekin ve ark. tarafından geliştirilmiştir. Disfaji limiti, "piecemeal deglutition-parçalayarak yutma" denen bir fizyolojik yönteme dayanmaktadır. Disfaji limiti için total analiz zamanı 20 saniye olarak ayarlandı.

PSS hastalarına ve normal kontrol grubuna 5, 10, 15 ve 20 ml su ve aynı miktar limon suyu ,basamaklı artış tarzında ağız içine verilmiştir. Olgulara su veya limon suyunu ağzında tutması söylenmiş ve sonra muayene eden tarafından "yut" komutu verilmiştir. Bu komut verilmeden yaklaşık 2 sn kadar önce EMG ekranından tüm kanallardaki kayıtlamaların başlamasına müsade edilmiştir. Ağız içine iğnesiz şırınga ile su miktarları genellikle ön dişler-dudak veya yan dişler-yanak arasına boşaltılmıştır. Suyun GAG refleksi ihtimaline karşı orofarinkse doğru verilmemesine özen gösterilmiştir. Bu yolla değişik miktardaki suyun yutulması sonucu, normal kontrollerde bir SM-EMG aktivitesi belirmiş ve bu sırada solunum kesilerek apnenin varlığı gözlemlenmiştir. 3.cu ve 4.cu Kanal kayıtlarında ise SM-EMG aktivitesi eş zamanlı , orbikularis okuli ve orbikularis oris aktivitesi varlığı değerlendirilmiştir. Her bir su volümü içildikten sonra, SM-EMG de 8 sn içinde ikinci bir aktivite, "Piecemeal deglutition" veya "parçalayarak yutma" şeklinde ifade edilmiştir. Hastalar, öksürme veya "ıslak ses" şeklinde belirti gösterdiklerinde miktar artışı durdurulmuştur. Her olguda herhangi bir su yutmada parçalı yutma oluştuğunda bu durum ve bu miktar su ikinci kez tekrarlanmış ve patolojik durumun devam edip etmediğine bakılmıştır.

4.4. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analiz Mad Calc programı kullanılarak yapıldı. Sınıflayıcı değişkenleri belirlemek için frekans ve yüzde değerleri, sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma hesaplandı. Gruplar arasındaki farklar sınıflayıcı değişkenler için Mann Whitney U ve Chi-CquareTesti ile incelendi. Çalışmada $p<0.05$ istatistiksel anlamlı kabul edildi

5. BULGULAR:

5.1. Hastaların Klinik Değerlendirmesi

Çalışmamıza yaşları 20 ile 68 arasında değişen (47,9 ± 0,2), toplam 24 kadın Primer Sjögren tanılı hasta, hasta grubu olarak dahil edildi. Yaşları 24 ile 66 arasında değişen (45,1± 0,2), 5 erkek (% 23,8) ve 16 kadın (%76,2) toplam 21 olgu kontrol grubu olarak alındı (Tablo-5 ve Tablo-6) . Hasta grubu ile kontrol grubu yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p<0.05$). Gruplar yaş açısından birbirine benzer idi. Hasta grubu ile kontrol grubu cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu; (p:0.01). PSS hastaların hastalık süresi ortalama 5,5 yıl(±1,0) olarak değerlendirildi (Tablo-7). Hastaların otoantikor ve türük bezi biopsisi açısından demografik bulguları bir tablo olarak verilmiştir . 24 hastadan sadece 17 hastada biopsi yapılmıştır diğer hastalar biopsiye onam vermemişlerdir. (Tablo- 8).

Grup	N	Mean ± SD	Min.	Maks.	P
PSS	24	47,9 ± 0,2	20	68	0,06
NK	21	45,1± 0,2	24	66	

Tablo-5: Olguların yaş ortalamalarının dağılımı.

Grup	Kadın n,(%)	Erkek n,(%)	P
PSS	24(100%)	0(0%)	0,01
NK	16(%76,2)	5(%23,8)	

Tablo-6: Olguların cinsiyetlere göre dağılımı**.**

	Mean ± SD	Min.	Maks.
Süre (yıl)	5,542 ± 1,0	1	20,0

Tablo-7: Hastalığın süresine göre değerlendirildi.

PSS grubu	N (%)
ANA pozitifliği	23 (%96)
RF pozitifliği	15 (%62)
Minör tükrük bezi biyopsi pozitifliği	17 / 17 (%100)

Tablo-8: PSS hastaların demografik verileri.

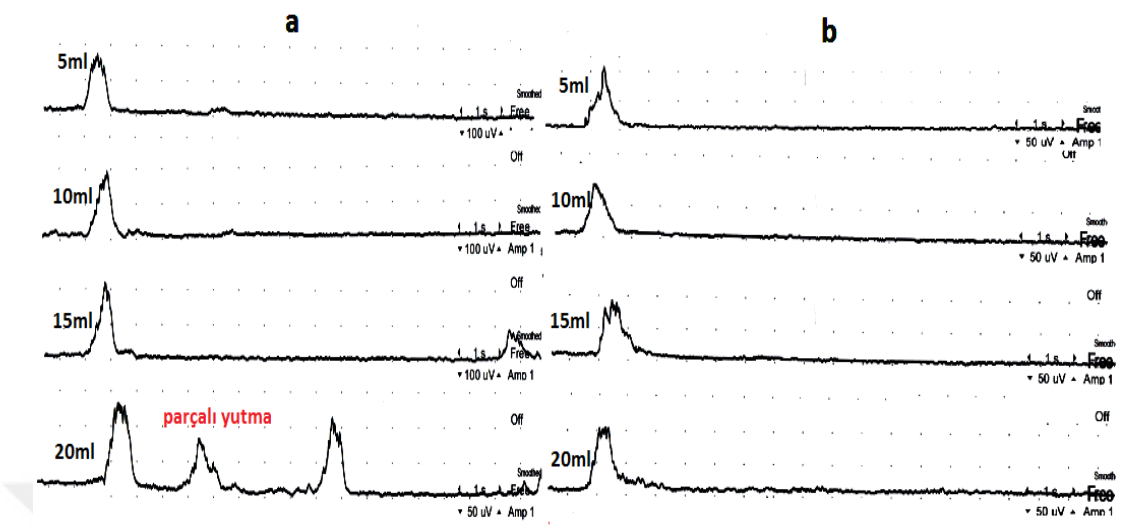
5.2. Elektrofizyolojik Bulgular

Primer Sjögren sendromu tanısı alan hastalara, romatoloji polikliğine kontrol muayeneye geldikleri esnada, yutma testi yapıldı.

5.2.1. Disfaji limiti (DL)

Tüm normal kontrol olgularında DL>20 ml idi. Olguların hiçbirinde patolojik sonuç kayıtlanmadı. Buna karşın PSS hastalarının12'inde (%50) DL≤20 ml idi. Şekil-11'de 5 ml, 10 ml, 15 ml ve 20 ml su yutma sırasında DL normal bulunan NK grubu olgularından biri ve DL patolojik olan PSS olgularından birinin trase örneği görülmektedir.

PSS ve normal kontrol grubu disfaji limit değerleri karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı bulundu. ($p< 0.05$). Ayrıca disfaji yakınması olan ve olmayan iki PSS grubu DL açısından karşılaştırıldı ve istatiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p> 0.05$) (tablo-9)



Şekil-13: PSS olgulardan birinin 20 ml'yi bölerek yuttuğu görülmekte, bu hastanın DL 20 ml idi (a). Buna karşılık NK grubu olgularından birinin 5 ml, 10 ml, 15 ml, ve 20 ml suyu bir defada içtiği görülmektedir.

	Grup	Mean ± SD (ml)	Min. (ml)	Maks. (ml)	P
DL	**PSS grubu (n=24)**	18,2 ± 0,4	5	25	0,002
	NK grubu (n= 21)	25,0 ± 0,0	25	25	
	PSS grubu disfaji yakınması olan (n=12)	20,0 ± 7,6	5	25	0,409
	PSS grubu disfajisi yakınması olmayan (n=12)	17,0 ± 9,1	5	25	

Tablo-9: PSS grubu ve normal kontrol grubu olguları ve PSS grubu disfaji yakınmsı olan ve olmayan grubu olgularının disfaji limiti sonuçlarının değerlendirilmesi.

a)Yutma Sayısı: SM-EMG için yutma sayısı 5ml ,10ml , 15ml ve 20 ml su ile normal kontrol ve PSS grubunun verileri tablo -10'da gösterilmiştir. Hasta grubunun yutma sayısı normal kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak sadece 5 ml su yutmada anlamlı bunlundu (p=0.03), diğer miktarlarda bir fark

saptanmadı .(p>0.05). Ayrıca disfaji yakınması olan ve olmayan iki PSS grubu yutma sayısı açısından karşılaştırıldı ve istatiksel olarak anlamlı bulunmadı. (p> 0.05).(tablo -11)

		NK grubu (n=21)			PSS grubu (n=24)			
	Su ml	**Mean±SD**	**Min.**	**Maks.**	**Mean±SD**	**Min.**	**Maks.**	**P**
Yutma Sayısı	**5**	1,0 ± 0,3	1	2	1,3 ± 0,4	1	2	0,03
	10	1,1 ± 0,5	1	3	1,5 ± 0,7	1	3	0,08
	15	1,3 ± 0,5	1	3	1,7 ± 1,4	1	6	0,08
	20	1,6 ± 1,6	1	3	1,9 ± 1,4	1	6	0,50

Tablo10: PSS grubu ve normal kontrol grubu olgularının yutma sayılarının değerlendirilmesi**.**

		Disfaji yakınması olan (n=12)			Disfaji yakınması olmayan (n=12)			
	Su ml	**Mean±SD**	**Min.**	**Maks.**	**Mean±SD**	**Min.**	**Maks.**	**P**
Yutma Sayısı	**5**	1,3 ± 0,4	1	2	1,5 ± 0,5	1	2	0,43
	10	1,3 ± 0,6	1	3	1,9 ± 0,9	1	3	0,09
	15	1,7 ± 1,6	1	6	2,1 ± 1,8	1	6	0,44
	20	2,1 ± 1,5	1	5	2,1 ± 1,5	1	6	0,39

Tablo11: Disfaji yakınması olan ve olmayan iki PSS grubu yutma sayısıların değerlendirilmesi.

b) Yutma süresi: SM-EMG için yutma süresi normal kontrol ve PSS grubununm sırayla 5 ml ,10ml , 15ml ve 20 ml su verileri tablo -12'de gösterilmiştir. Bu verileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı miktarlarda bir fark

saptanmadı .(p>0.05) Ayrıca disfaji yakınması olan ve olmayan iki PSS grubu yutma süresi açısından karşılaştırıldı ve istatiksel olarak anlamlı bulunmadı. (p> 0.05).(tablo -13)

		NK grubu (n=21)			PSS grubu (n=24)			
	Su Ml	**Mean±SD (sn)**	**Min. (sn)**	**Maks. (sn)**	**Mean±SD (sn)**	**Min. (sn)**	**Maks. (sn)**	**P**
Yutma Süresi	**5**	2,0 ± 0,7	1,2	4,0	1,5 ± 0,3	1,0	2,5	0,05
	10	2,1 ± 0,8	1,2	4,5	1,5 ± 0,4	1,0	2,5	0,07
	15	2,2 ± 0,8	1,2	4,0	1,5 ± 0,5	1,0	3,0	0,13
	20	2,4 ± 0,7	1,3	4,0	5,6 ± 20,1	1,0	100,0	0,13

Tablo-12: PSS grubu ve normal kontrol grubu olgularının yutma süresinin değerlendirilmesi**.**

		Disfaji yakınması olan (n=12)			Disfaji yakınması olmayan (n=12)			
	Su ml	**Mean±SD (sn)**	**Min. (sn)**	**Maks. (sn)**	**Mean±SD (sn)**	**Min. (sn)**	**Maks. (sn)**	**P**
Yutma Süresi	**5**	1,6 ± 0,4	1,0	2,5	1,5 ± 0,3	1,0	2,0	0,48
	10	1,6 ± 0,3	1,0	2,0	1,7 ± 0,5	1,0	3,0	0,57
	15	1,7 ± 0,3	1,0	2,0	1,9 ± 0,8	1,0	4,0	0,85
	20	1,4 ± 0,4	1,0	2,5	1,7 ± 0,6	1,0	3,5	0,24

Tablo-13: Disfaji yakınması olan ve olmayan iki PSS grubu yutma sürelerin değerlendirilmesi.

c)Yutma amplitüdü: SM-EMG'de yutma amplitüdü 5 ml ,10ml , 15ml ve 20 ml su, normal kontrol ve PSS grubun verileri tablo -14'de gösterilmiştir. Hasta grubunun yutma amplitüdü normal kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05). Ayrıca disfaji yakınması olan ve olmayan iki

PSS grubu yutma amplitüdü açısından karşılaştırıldı ve istatiksel olarak anlmalı bulunmadı. (p> 0.05).(tablo -15)

		NK grubu (n=21)			PSS grubu (n=24)			
	Sum ml	**Mean±SD (µv)**	**Min. (µv)**	**Maks. (µv)**	**Mean±SD (µv)**	**Min. (µv)**	**Maks. (µv)**	**P**
Yutma Amplitüd	**5**	99,7 ± 30,9	60,0	180,0	94,7 ±29,8	20,0	150,0	0,95
	10	95,0 ± 34,2	50,0	190,0	89,5 ±25,3	30,0	150,0	0,64
	15	99,8 ± 34,4	50,0	180,0	95,6 ±26,2	30,0	150,0	0,57
	20	98,0 ±23,84	50,0	125,0	95,6 ±25,0	35,0	150,0	0,39

Tablo-14: PSS grubu ve normal kontrol grubu olgularının yutma amplitüdü değerlendirilmesi**.**

		Disfaji yakınması olan (n=12)			Disfaji yakınması olmayan (n=12)			
	Sum ml	**Mean±SD (µv)**	**Min. (µv)**	**Maks. (µv)**	**Mean±SD (µv)**	**Min. (µv)**	**Maks. (µv)**	**P**
Yutma Amplitüd	**5**	100,8 ±35,0	20,0	150,0	89,1± 23,7	30,0	125,0	0,19
	10	94,5 ± 28,4	30,0	150,0	84,1 ±22,1	35,0	110,0	0,29
	15	96,2± 28,0	35,0	150,0	93,3± 25,8	30,0	125,0	0,95
	20	100,0 ±28,9	35,0	150,0	91,6 ±20,7	40,0	120,0	0,41

Tablo-15: Disfaji yakınması olan ve olmayan iki PSS grubunun yutma amplitüdünün değerlendirilmesi.

d)Apne Süresi: Normal kontrol ve PSS grubunda, 5 ml ,10ml , 15 ml ve 20 ml su yutma sırasında solunum ele alındığınd ortaya çıkan apnenin süreleri tablo -16'de gösterilmiştir. Hasta grubu ve normal kontrol grubu kaşılaştırıldığında sadece 5 ml su ile anlamlı bulundu (p=0.00), diğer miktarlarla istatistiksel fark saptanmadı (p>0.05) Ayrıca disfaji yakınması olan ve olmayan iki PSS grubu yutma apnesi açısından karşılaştırıldı ve istatiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. (p> 0.05).(tablo -17)

		NK grubu (n=21)			PSS grubu (n=24)			
	Su ml	Mean±SD (sn)	Min. (sn)	Maks. (sn)	Mean±SD (sn)	Min. (sn)	Maks. (sn)	P
Apne Süresi	5	2,4 ± 1,7	1,0	9,5	3,3 ± 1,6	1,5	7,0	0,00
	10	2,5 ± 0,6	1,0	4,0	3,2 ± 1,2	2,0	6,0	0,09
	15	2,9 ± 1,2	1,2	6,8	3,7 ± 1,9	1,5	8,0	0,26
	20	2,8 ± 1,1	1,5	6,2	4,1 ± 2,3	1,5	10,5	0,08

Tablo-16: PSS grubu ve normal kontrol grubu olgularının apne süresinin değerlendirilmesi.

		Disfaji yakınması olan (n=12)			Disfaji yakınması olmayan (n=12)			
	Su ml	Mean±SD (sn)	Min. (sn)	Maks. (sn)	Mean±SD (sn)	Min. (sn)	Maks. (sn)	P
Apne Süresi	5	2,7 ± 1,1	1,5	5,5	3,5± 1,7	2,0	7,0	0,15
	10	2,8 ± 0,7	2,0	4,5	3,5 ± 1,3	2,0	6,0	0,21
	15	3,6 ± 1,9	2,0	7,0	3,6 ± 2,0	1,5	8,0	0,83
	20	3,9 ± 2,2	1,8	8,0	3,9 ± 1,6	1,5	7,5	0,88

Tablo-17: Disfaji yakınması olan ve olmayan iki PSS grubu apne süresinin değerlendirilmesi.

5.2.2. Ekşi tadın (limon suyu) yutmada etkisi:

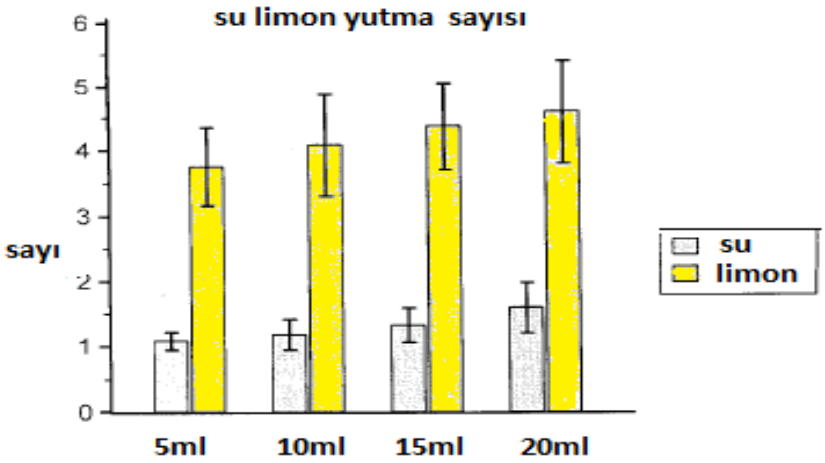
1-Normal kontrol grubu verileri:

a)Yutma sayısı : Normal kontrol grubunun sırayla 5 ml ,10 ml , 15 ml ve 20 ml su ve limon suyu ile yutma sayısı tablo -18'de gösterilmiştir. Su ve limon verileri

karşılaştırıldığında istatistiksel olarak tüm miktarlarda istasiksel analizde anlamlı bulnundu.($p<0.05$) limon suyu yutma esnasında yutma sayısının arttığı saptandı.

		Su			Limon suyu			
	Ml	**Mean±SD**	**Min.**	**Maks.**	**Mean±SD**	**Min.**	**Maks.**	**P**
Yutma sayısı	**5**	1,0 ± 0,3	1	2	3,7 ± 1,3	1,0	6,0	0,00
	10	1,1 ± 0,5	1	3	4,0 ± 1,7	1,0	9,0	0,00
	15	1,3 ± 0,5	1	3	4,3 ± 1,4	1,0	7,0	0,00
	20	1,6 ± 1,6	1	3	4,6 ± 1,6	2,0	8,0	0,00

Tablo-18: Normal kontrol grubu olgularının su ve limon suyu yutma sayılarının değerlendirilmesi.



Şekil-14: Normal kontrol grubu olgularının su ve limon suyu yutma sayılarının karşılaştırılmalı şeması.

b)Yutma süresi: Normal kontrol grubunun sırayla 5 ml ,10 ml , 15 ml ve 20 ml su ve limon suyu yutma süresi verileri tablo -19'de verilmiştir. Su ve limon suyu verileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak 5 ml ve 10 ml istasiksel analizinde

anlamlı bulundu (p<0.05), bu miktarlarda limon suyu ile yutma sayısının arttığı görüldü.diğer miktarlarda bir fark saptanmadı .(p>0.05)

		Su			Limon suyu			
	Ml	**Mean±SD (sn)**	**Min. (sn)**	**Maks. (sn)**	**Mean±SD (sn)**	**Min. (sn)**	**Maks. (sn)**	**P**
Yutma Süresi	**5**	2,0 ± 0,7	1,2	4,0	2,4 ± 0,8	1,2	4,0	0,049
	10	2,1 ± 0,8	1,2	4,5	2,7 ± 0,9	1,0	5,0	0,024
	15	2,2 ± 0,8	1,2	4,0	2,9 ± 1,3	1,5	6,5	0,086
	20	2,4 ± 0,7	1,3	4,0	3,3 ± 1,4	1,2	6,0	0,083

Tablo-19: Normal kontrol grubu olgularının su ve limon suyu yutma süresi değerlendirilmesi**.**

c)Yutma amplitüdü: Normal kontrol grubund 5 ml ,10 ml , 15 ml ve 20 ml su ve limon suyu yutma sırasında SM_EMG yutma amplitüdü verileri tablo -20'de gösterilmiştir. Su ve limon suyu verileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05).

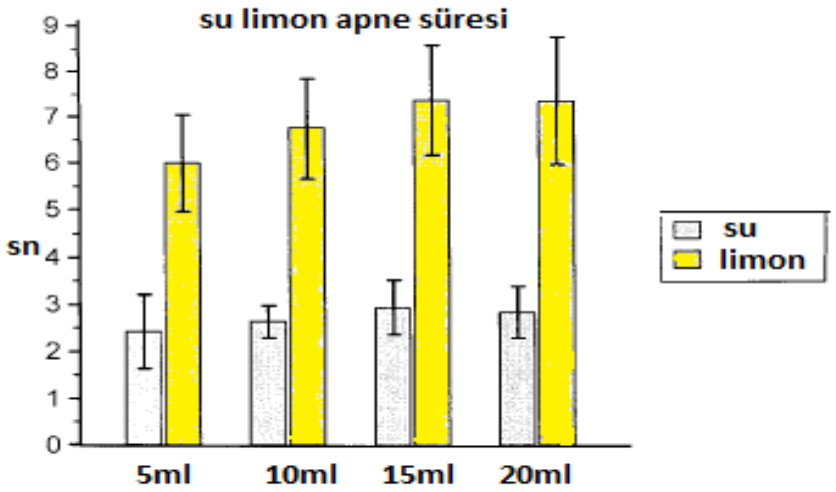
		Su			Limon suyu			
	Ml	**Mean±SD (µv)**	**Min. (µv)**	**Maks. (µv)**	**Mean±SD (µv)**	**Min. (µv)**	**Maks. (µv)**	**P**
Yutma Amplitüd	**5**	99,7 ± 30,9	60,0	180,0	104,7±28,4	60,0	180,0	0,559
	10	95,0 ± 34,2	50,0	190,0	110,0±27,0	55,0	190,0	0,084
	15	99,8 ± 34,4	50,0	180,0	104,2±31,7	50,0	200,0	0,829
	20	98,0 ±23,8	50,0	125,0	110,2±33,5	50,0	200,0	0,210

Tablo-20: Normal kontrol grubu olgularının su ve limon suyu yutma amplitüdü değerlendirilmesi.

d)Apne Süresi: Normal kontrol grubunda 5 ml ,10 ml , 15 ml ve 20 ml su ve limon suyu yutma sırasında ortaya çıkan apne süresi verileri tablo -21'de gösterilmiştir. Su ve limon suyu verileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). limon suyu yutma esnasında apne süresinin daha uzun olduğu saptandı.

		Su			**Limon suyu**			
	Ml	**Mean±SD (sn)**	**Min. (sn)**	**Maks. (sn)**	**Mean±SD (sn)**	**Min. (sn)**	**Maks. (sn)**	**P**
Apne Süresi	**5**	2,4 ± 1,7	1,0	9,5	6,0 ± 2,2	3,5	11,5	0,000
	10	2,5 ± 0,6	1,0	4,0	6,7 ± 2,3	2,0	10,5	0,000
	15	2,9 ± 1,2	1,2	6,8	7,3 ± 2,6	13,500	13,5	0,000
	20	2,8 ± 1,1	1,5	6,2	7,5 ± 2,9	2,3	13,7	0,000

Tablo-21: Normal kontrol grubu olgularının su ve limon suyu apne süresi değerlendirilmesi**.**



Şekil-15: Normal kontrol grubu olgularının su ve limon suyu apne süresi karşılaştırılmalı şeması.

e) Yutma sırasında OR-SM-EMG latansı: Normal kontrol grubunun 5 ml, 10 ml , 15 ml ve 20 ml su ve limon suyu yutma sırasında OR ve SM-EMG arasında latans süresi verileri tablo – 22'de gösterilmiştir. Su ve limon suyu verileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark saptanmadı .($p>0.05$)

		Su			Limon suyu			
	Ml	**Mean±SD (sn)**	**Min. (sn)**	**Maks. (sn)**	**Mean±SD (sn)**	**Min. (sn)**	**Maks. (sn)**	**P**
OR-SM latans	**5**	0,1 ± 0,1	0,0	0,7	0,1 ± 0,3	0,0	1,5	0,981
	10	0,0 ± 0,1	0,0	0,5	0,1 ± 0,5	0,0	2,5	0,597
	15	0,0 ± 0,0	0,0	0,2	0,1 ± 0,5	0,0	2,5	0,292
	20	0,0 ± 0,0	0,0	0,3	0,1 ± 0,6	0,0	3,0	0,5285

Tablo-22: Normal kontrol grubu olgularının su ve limon suyu OR ve yutma arasında latans değerlendirilmesi**.**

f) Bir dakikada yutma sayısı: Normal kontrol grubunun 20 ml su ve limon suyu yuttuktan sonra 1 dakika içindeki yutma sayısı verileri tablo -23'de gösterilmiştir. Su ve limon suyu verileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). limon suyu yutma esnasında yutma sayısının arttığı görüldü.

		Su			Limon suyu			
	Ml	**Mean±SD**	**Min.**	**Maks.**	**Mean±SD**	**Min.**	**Maks.**	**P**
Yutma sayısı	**20**	2,0 ± 1,2	1,0	5,0	8,3 ± 3,1	3,0	14,0	0,000

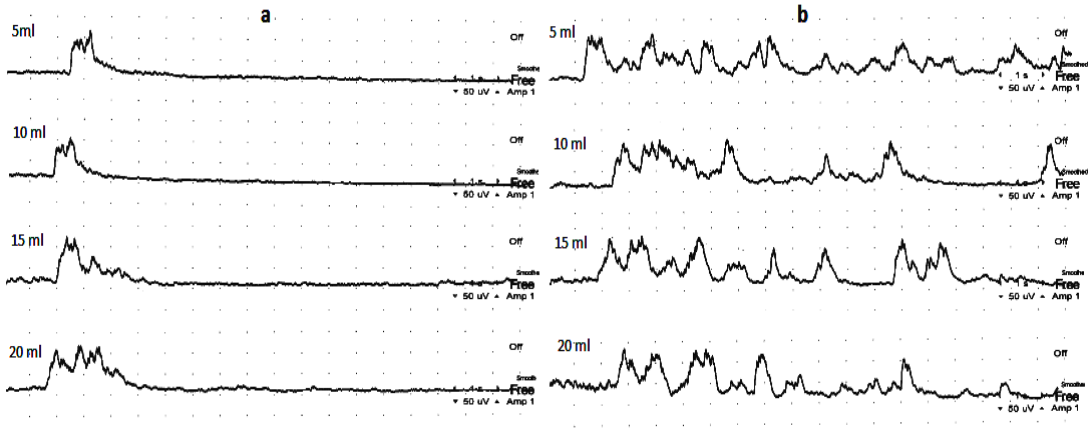
Tablo-23: Normal kontrol grubu olgularının su ve limon suyu bir dakikada yutma sayısı değerlendirilmesi**.**

2- PSS hastaların verileri:

a)Yutma sayısı : PSS grubun sırayla 5 ml ,10 ml , 15 ml ve 20 ml su ve limon suyu ile yutma sayılar tablo -24'de gösterilmiştir. Su ve limon verileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak tüm miktarlarda istasiksel analizde anlamlı bulnundu.($p<0.05$) limon suyu yutma esnasında yutma sayısının arttığı saptandı.

		Su			Limon suyu			
	Ml	**Mean±SD**	**Min.**	**Maks.**	**Mean±SD**	**Min.**	**Maks.**	**P**
Yutma sayısı	**5**	1,3 ± 0,4	1	2	4,6± 2,1	1	10	0,000
	10	1,5 ± 0,7	1	3	5,0± 2,2	1	9	0,000
	15	1,7 ± 1,4	1	6	5,6± 2,2	2	10	0,000
	20	1,9 ± 1,4	1	6	5,5± 2,8	1	12	0,000

Tablo-24:PSS grubu olgularının su ve limon suyu yutma sayılarının değerlendirilmesi**.**



Şekil-16: PSS olgularından birinin ardışık 5 ml, 10 ml, 15 ml, ve 20 ml su (a) ve limon suyu(b) içme sırasında kayıtlanan trase örneği. Limon suyu ile yutma sayısında artış izlenmektedir.

b)Yutma süresi: PSS grubun sırayla 5 ml ,10 ml , 15 ml ve 20 ml su ve limon suyu yutma süresi verileri tablo -19'de verilmiştir. Su ve limon suyu verileri

karşılaştırıldığında 15 ml de istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup, olarak limon suyu ile yutma süresinin kısaldığı bulundu ($p<0.05$), diğer miktarlarda bir fark saptanmadı .($p>0.05$)

		Su			Limon suyu			
	Ml	**Mean±SD (sn)**	**Min. (sn)**	**Maks. (sn)**	**Mean±SD (sn)**	**Min. (sn)**	**Maks. (sn)**	**P**
Yutma Süresi	**5**	1,5 ± 0,3	1,0	2,5	1,5 ± 0,3	1,0	2,5	0,966
	10	1,6 ± 0,4	1,0	3,0	1,5 ± 0,4	1,0	2,5	0,286
	15	1,8 ± 0,6	1,0	4,0	1,5 ± 0,5	1,0	3,0	0,029
	20	1,6 ± 0,5	1,0	3,5	5,6 ± 20,1	1,0	100,0	0,966

Tablo-25:PSS grubu olgularının su ve limon suyu yutma süresi değerlendirilmesi.

c)Yutma amplitüdü: PSS grubunda SM-EMG'de yutma amplitüdü 5ml, 10ml ,15ml ve 20 ml su ve limon suyu verileri tablo -26'de gösterilmiştir. Su ve limon verileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p> 0.05$)

		Su			Limon suyu			
	Ml	**Mean±SD (µv)**	**Min. (µv)**	**Maks. (µv)**	**Mean±SD (µv)**	**Min. (µv)**	**Maks. (µv)**	**P**
Yutma Amplitüd	**5**	94,7 ± 29,8	20,0	150,0	98,9± 24,6	30,0	135,0	0,296
	10	89,5 ± 25,3	30,0	150,0	99,5± 24,8	35,0	140,0	0,118
	15	95,6 ± 26,2	30,0	150,0	98,1± 26,8	35,0	150,0	0,595
	20	95,6 ± 25,0	35,0	150,0	96,4± 26,5	30,0	150,0	0,492

Tablo-26:PSS grubu olgularının su ve limon suyu yutma amplitüdü değerlendirilmesi.

d)Apne Süresi: PSS grubunda 5 ml ,10 ml , 15 ml ve 20 ml su ve limon suyu yutma sırasında ortaya çıkan apne süresi verileri tablo -27'de gösterilmiştir. Su

ve limon suyu verileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). limon suyu yutma esnasında apne süresinin daha uzun olduğu saptandı.

		Su			Limon suyu			
	Ml	**Mean±SD (sn)**	**Min. (sn)**	**Maks. (sn)**	**Mean±SD (sn)**	**Min. (sn)**	**Maks. (sn)**	**P**
Apne Süresi	**5**	3,3 ± 1,6	1,5	7,0	8,3± 2,5	4,0	12,5	0,00
	10	3,2 ± 1,2	2,0	6,0	8,0± 2,9	2,0	14,0	0,00
	15	3,7 ± 1,9	1,5	8,0	8,9± 3,1	3,0	13,0	0,00
	20	4,1 ± 2,3	1,5	10,5	8,8± 3,5	2,5	16,0	0,00

Tablo-27:PSS grubu olgularının su ve limon suyu apne süresi değerlendirilmesi

e) Bir dakıkada yutma sayısı: PSS grubunun 20 ml su ve limon suyu yuttuktan sonra 1 dakika içindeki yutma sayısı verileri tablo -28'de gösterilmiştir. Su ve limon suyu verileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). limon suyu yutma esnasında yutma sayısının arttığı görüldü.

		Su			Limon suyu			
	Ml	**Mean±SD**	**Min.**	**Maks.**	**Mean±SD**	**Min.**	**Maks.**	**P**
Yutma sayısı	**20**	3,3 ± 2,8	1	10	10,8 ± 6,4	3	28	0,00

Tablo-28: PSS grubu olgularının su ve limon suyu bir dakikada yutma sayısı değerlendirilmesi**.**

3-Normal kontrol ve PSS hastalarının karşılaştırmalı verileri:

a) Yutma sayısı : SM-EMG için yutma sayısı 5ml ,10ml , 15ml ve 20 ml limon suyu ile normal kontrol ve PSS grubu verileri tablo -29'de gösterilmiştir. Hasta grubunun yutma sayısı normal kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark saptanmadı .($p>0.05$)

		NK grubu (n=21)			PSS grubu (n=24)			
	limon ml	**Mean±SD**	**Min.**	**Maks.**	**Mean±SD**	**Min.**	**Maks.**	**P**
Yutma Sayısı	**5**	3,7 ± 1,3	1,0	6,0	4,6± 2,1	1	10	0,199
	10	4,0 ± 1,7	1,0	9,0	5,0± 2,2	1	9	0,175
	15	4,3 ± 1,4	1,0	7,0	5,6± 2,2	2	10	0,055
	20	4,6 ± 1,6	2,0	8,0	5,5± 2,8	1	12	0,379

Tablo-29: PSS grubu ve normal kontrol grubu olgularının limon suyu yutma sayısının değerlendirilmesi.

b) Yutma süresi : Normal kontrol ve PSS grubunun SM-EMG için yutma süresi sırayla 5ml ,10ml , 15ml ve 20 ml su ve limon suyu verileri tablo -30'de gösterilmiştir. Su ve limon suyu verileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu.($p<0.05$). PSS grubunda limon suyu yutma esnasında yutma süresinin NK grubuna göre kısaldığı saptandı.

		NK grubu (n=21)			PSS grubu (n=24)			
	Limon Ml	**Mean±SD (sn)**	**Min. (sn)**	**Maks. (sn)**	**Mean±SD (sn)**	**Min. (sn)**	**Maks. (sn)**	**P**
Yutma Süresi	**5**	2,4 ± 0,8	1,2	4,0	1,5 ± 0,3	1,0	2,5	0,00
	10	2,7 ± 0,9	1,0	5,0	1,5 ± 0,4	1,0	2,5	0,00
	15	2,9 ± 1,3	1,5	6,5	1,5 ± 0,5	1,0	3,0	0,00
	20	3,3 ± 1,4	1,2	6,0	5,6 ± 20,1	1,0	100,0	0,00

Tablo-30: PSS grubu ve normal kontrol grubu olgularının limon suyu yutma süresinin değerlendirilmesi.

c)Yutma apmlitüdü: Normal kontrol ve PSS grubunun 5ml ,10ml , 15ml ve 20 ml limon suyu, yutma sırasında SM-EMG'de yutma amplitüdü verileri tablo -31'de gösterilmiştir. Hasta grubunun yutma amplitüdü normal kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05).

		NK grubu (n=21)			**PSS grubu (n=24)**			
	Limon Ml	**Mean±SD (µv)**	**Min. (µv)**	**Maks. (µv)**	**Mean±SD (µv)**	**Min. (µv)**	**Maks. (µv)**	**P**
Yutma Amplitüd	**5**	104,7±28,4	60,0	180,0	98,9± 24,6	30,0	135,0	0,76
	10	110,0±27,0	55,0	190,0	99,5± 24,8	35,0	140,0	0,21
	15	104,2±31,7	50,0	200,0	98,1± 26,8	35,0	150,0	0,82
	20	110,2±33,5	50,0	200,0	96,4± 26,5	30,0	150,0	0,12

Tablo-31: PSS grubu ve normal kontrol grubu olgularının limon suyu yutma amplitüdü değerlendirilmesi.

d)Apne süresi : Normal kontrol ve PSS grubunda, 5 ml ,10ml , 15 ml ve 20 ml limon suyu yutma sırasında solunum ele alındığında ortaya çıkan apnenin süreleri tablo -32'de gösterilmiştir. Hasta grubu ve normal kontrol grubu kaşılaştırıldığında sadece 5 ml limon suyu ile istatiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p=0.00) diğer miktarlarla istatistiksel fark saptanmadı (p>0.05)

		NK grubu (n=21)			**PSS grubu (n=24)**			
	Limon ml	**Mean±SD (sn)**	**Min. (sn)**	**Maks. (sn)**	**Mean±SD (sn)**	**Min. (sn)**	**Maks. (sn)**	**P**
Apne Süresi	**5**	6,0 ± 2,2	3,5	11,5	8,3± 2,5	4,0	12,5	0,003
	10	6,7 ± 2,3	2,0	10,5	8,0± 2,9	2,0	14,0	0,132
	15	7,3 ± 2,6	13,500	13,5	8,9± 3,1	3,0	13,0	0,068
	20	7,5 ± 2,9	2,3	13,7	8,8± 3,5	2,5	16,0	0,157

Tablo-32: PSS grubu ve normal kontrol grubu olgularının limon suyu apne süresi değerlendirilmesi.

e) Bir dakika yutma sayısı: Normal kontrol grubunun 20 ml su ve limon suyu yuttuktan sonra 1 dakika içindeki yutma sayısı verileri tablo -33'de gösterilmiştir. Su ve limon suyu verileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

		NK			PSS			
	Limon Ml	**Mean±SD**	**Min.**	**Maks.**	**Mean±SD**	**Min.**	**Maks.**	**P**
Yutma sayısı	**20**	8,3 ± 3,1	3,0	14,0	10,8 ± 6,4	3	28	0,34

Tablo-33: PSS grubu ve normal kontrol grubu olgularının bir dakıkada limon suyu yutma sayısı değerlendirilmes

5.2.3. OC ve OR senkronizasyonu :

1- Normal kontrol grubu verileri: Normal kontrol grubunun sırayla 5ml, 10ml , 15ml ve 20 ml su ve limon suyu yutma esnasında OC ve OR senkronizasyonu tablo -34 de verilmiştir. Su ve limon verileri karşılaştırıldığında istatiksel analizinde bir fark saptanmadı .(p>0.05)

		OC-OR senk. varlığı N(%)		
	Ml	**Su**	**Limon**	**P**
NK grubu (n=21)	**5**	11(%52)	10(%47)	0.65
	10	15(%71)	11(%52)	0.10
	15	15(%71)	12(%57)	0.25
	20	11(%52)	11(%52)	1,00

Tablo-34: Normal kontrol grubu su ve limon suyu ile OC-OR senkronizasyon değerlendirilmesi

2- PSS grubu verileri: PSS grubunun sırayla 5ml ,10ml , 15ml ve 20 ml su ve limon suyu yutma esnasında OC ve OR senkronizasyonu tablo -35'de verilmiştir. Su ve limon verileri karşılaştırıldığında istatiksel analizinde bir fark saptanmadı .(p>0.05)

		OC-OR senk. varlığı N(%)		
	Ml	**Su**	**Limon**	**P**
PSS Grubu (n=24)	**5**	19(%79)	20(%83)	0.56
	10	17(%70)	20(%83)	0.25
	15	19(%80)	20(%83)	0.15
	20	19(%80)	19(%80)	1,00

Tablo-35: PSS grubu su ve limon suyu ile OC-OR senkronizasyon değerlendirilmesi

3- Normal kontrol ve PSS grubu karşılaştırması : Normal kontrol ve PSS grubunun sırayla 5ml ,10ml , 15 ml ve 20 ml su ve limon suyu yutma esnasında OC ve OR senkronizasyonu sırayla tablo -36 ve tablo-37'de verilmiştir. Bu iki grubun verileri karşılaştırıldığında su ile istatiksel analizinde bir fark saptanmadı .(p>0.05) Ama limon suyu ile 5ml ve 10 ml de normal kontrole göre anlmalı fark izlenirken(p<0.05) .15ml ve 20 ml limon suyu ile yakın fark izlendi.(p=0.05)

		OC-OR senk. varlığı N(%)		
	ml	**NK grubu (n=21)**	**PSS grubu (n=24)**	**P**
SU	**5**	11(%52)	19(%79)	0.57
	10	15(%71)	17(%70)	0.19
	15	15(%71)	19(%80)	0.54
	20	11(%52)	19(%80)	0,57

Tablo-36: Normal kontrol ve PSS grubu su ile OC-OR senkronizasyon değerlendirilmesi

		OC-OR senk. varlığı N(%)		
	ml	**NK grubu (n=21)**	**PSS grubu (n=24)**	**P**
Limon	**5**	11(%52)	20(%83)	0,01
	10	15(%71)	20(%83)	0,02
	15	15(%71)	20(%83)	0,05
	20	11(%52)	19(%80)	0,05

Tablo-37: Normal kontrol ve PSS grubu limon suyu ile OC-OR senkronizasyon değerlendirilmesi

6.TARTIŞMA :

Sjogren sendromlu hastalarda nörolojik komplikasyonlar ,% 50'ye varan oranlarda tanımlanmaktadır (3). Disfaji ise Sjögren sendromlu hastaların dörtte üçünde görülmektedir (4,5). Bu komplikasyon, tükürük salgısının azalmasına ve özefajiyal dismotiliteye bağlanmaktadır. Azalmış tükürük salgısı bir yandan farinjiyal geçişi uzatırken, diğer yandan diş sağlığının bozulmasına ve oral kandidanın oluşumuna sebep olur ve bu iki neden yeme ve yutmayı zorlaştırır (6). Ekzokrin bezlerdeki bu hasar ve salgılarındaki azalmanın, koku ve tat gibi özel duyuları etkileyebileceği düşünülmüş ve SS'li hastalarda koku (14-15) ve tat (14-16-17) duyusunun hasar gördüğü yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Literatürde Sjogren sendromu ve disfaji hakkında yapılan çalışmalarda sıklıkla özefajial peristaltism bozkluğuna yönelik manometrik testler kullanılmıştır. Anselmino ve ark.'larının yapıtığı bir çalışmada PSS tanısı olan 27 kadın hasta ve kontrol gurbuna özofajial manometry yapılmış ve hastaların hiç birinde üst veya alt özofajial sfinkter kusuru saptanmamıştır. Tüm özefagial manonetride ise kontrol grubundan farklı motor peristaltism saptanmış. Ama bu periltaltizm değişikliğinin disfaji yakınması olan ve olmayan hastalar arasında bir fark olmadığı gösterilmiştir (12). Grande ve ark.'ların ın yaptığı monometrik çalışmada ise benzer sonuç elde edilmiştir (9).

Orofarinjial disfajyi değerlendirmek amaçlı yapılan çalışmalarda ise videofluoroskopi kullanılmıştır. Rhodus ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada 13 PSS ve 15 SSS (SLE) hastada videofluoroskopi yönetemi ile su yutma esnasında farinjial geçiş süresi ölçülmüş. Sonuç olarak her iki PSS ve SSS grupda farinjial geçiş süresi ve yutma sayısında normal kontrol grubuna göre anlmalı artış olduğu gösterilmiştir (47).

Longmann ve ark.'larının yaptığı çalışmada ise 20 PSS ve SSS tanılı hastada değişik miktarlarda sıvı ve katı gıda yutma esnasında orofarinjial disfaji değerlendirilmiş.Videofluoroskopik yöntem ile yutma esnasında 12 anititeye bakılmış.

Bunlardan sadece üçünde normal kontrol grubu ile karşılaştırıldığında değişiklik izlenmiş. SS grubunda, yutma esnasında dil kökünün arka farinjial duvara ulaşma hızı kontrol grubuna göre daha yavaş ve krikofarinjial açılma zamanı daha uzun

olduğu saptanmış. Üçüncü bulgu ise hasta grubunda oral ve farinjial kalıntı miktarının daha fazla olmasıydı . Bu veriler daha az miktarda sıvılarla (1 ve 3 ml) daha belirgindi. Bu çalışmada oral ve farinjial geçiş zamanı , velofarinjial Kapama zamanı, larinjial elevasyon miktari gibi verilerde , normal kontrol grubundan farklı olmadığı gösterilmiş. Bu sonuçlara göre yazarlar SS hastalarında orfarinjial disfajiyi güçlü nedenlerde gösteremediklerini belirtmişlerdir (7).

SS olgularının %75'e varan oranda disfaji yakınması olması nedeniyle, bu hasta grubunda disfajinin nedenlerinin araşrılıması 2 yönden tartışmaya açıktır;

1) Disfaji araştırma yöntemleri çok değişkendir. Basit sorgulama yöntemlerinden,videofluoroskopi, endoskopi ve manometri gibi yöntemlere dek çok değişik metodolojiler kullanılmıştır. Videofluoroskopik ve endoskopik inceleme invazif, pahalı ve ileri işbirliği isteyen ve her klinikte bulunmayan yöntemlerdir. Buna karşılık daha kolay uygulanabilir basit tarama testleri mevcuttur. Bunların çoğu hastanın bir bardaktan su içmesi sırasındaki klinik gözlemlere ve subjektif değerlendirmelere dayanır. Sabit su miktarının yutma zamanı veya belirli bir zaman periyodu içinde içilen su miktarı ölçülmektedir. Bu arada oluşan öksürük ve aspirasyon belirtileri not edilmektedir. Bu tip su yutma testleri yatakbaşı bakısından dahadeğerli bulunmuş olmakla beraber, güvenli ve her hastaya uygulanabilir yöntemler değildir. Ayrıca disfajinin mekanizması hakkında çok bilgi vermezler.

2)PSS'de disfajinin varlığı, özelliği ve sıklığı konusunda hastalığın şiddet derecesine uygun sınıflamalar yeterince yapılmamıştır. SS hastalarında disfaji yaşam kalitesini ve hastalığın gidişatını kötüleştiren nedenler arasında bulunduğu ve yutma bozukluğunun hafif olduğu olgularda bile bu durumun aspirasyon pnömonisine yol açabileceği düşünüldüğünde , SS hastalarında yutma fonksiyonu değerlendirmesi önem taşımaktadır. Bu nedenle bu çalışmada PSS olgularında yutmanın ayrıntılı özellikleri ele alınmıştır. Bu amaçlar doğrultusunda PSS'li olgularda elektrofizyolojik olarak nasıl disfaji tanısı konduğu; metod ve sonuçlar bölümlerinde anlatılmıştır. Burada biz bu elektrofizyolojik yöntemlerle nasıl bir klinik ve fizyolojik sonuca vardığımızı tartışacağız.

Orofaringiyal yutmada yaşa bağlı fizyolojik değişiklikler daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Aydoğdu ve ark.'ları yaptıkları bir çalışmada ; 3 farklı yaş grubunda, 110 olgunun orofaringiyal yutmasını elektrofizyolojik olarak

değerlendirilmiştir. Bu çalışmada SM-EMG total süresi, yutmanın tetiklenme süresi ve yutma jitteri genç grup ile karşılaştırıldığında yaşlı grupta anlamlı olarak artış gösterdiği, SM-EMG amplitüdünün ise yaşlı grupta anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür (75). Yaşlı grupta yutmanın faringiyal refleks fazının tetiklenmesinde gecikme ve orofaringiyal fazın total süresinin uzaması göz önüne alınarak çalışmamıza alınan hasta grubu olgularına benzer yaşta kontrol grubu olguları alınmıştır.

Jones ve Work'un yapmış oldukları çalışmada erkek olguların 21 ml suyu tek seferede, kadınların 14 ml suyu tek seferde yuttukları gösterilmiştir (76). Ertekin ve ark.'larının yapmış oldukları çalışmada ise normal erişkin bir bireyin tek seferde 20 ml ve üzerinde suyu içebildiği saptanmıştır (77). Bu limitler her iki cinsiyet için ele alındığındaErtekin ve ark.'larının belirlediği limite oldukça yakın değerlerdir. Su miktarının artırılarak verilmesi ile yapılan su volüm titrajına "Disfaji Limiti" adı verilir. Normal bir birey 20 ml suyu 8 sn içinde bir defada yutar(52) . Çalışmamızda NK grubunun 5 ml, 10 ml, 15 ml ve 20 ml suyu 8 sn içinde bir defada sorunsuz yuttuğu görüldü. Buna karşılık nörojenik disfaji söz konusu ise hasta birey 20 ml'ye dek ulaşamaz ve 20 ml'den aşağıda örneğin 10 ml su içerken, suyu 2 veya 3 parçaya bölerek içer. Bu durumda bu hastanın 10 ml suda meydana getirdiği parçalanmış su yutma olayına "Piecemeal Deglutition" denir ve bu 10 ml su o hastanın disfaji limiti olur. Bu metodun spesifitesi % 100 ve sensivitesi % 95'dir (77).

Çalışmamızda SM-EMG aktivitesi yolu ile DL araştırılmıştır. Yutma EMG'sinden 20 ml ve 20 ml suyun altındaki volümde suyun bölerek yutulması durumunda DL'nin patolojik olduğu kabul edilmiştir. PSS olgularının %50'inde DL patolojik bulundu (12 olgu). PSS grubunun bu disfaji limiti normal kontrol ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük olduğu saptandı. Subjektif disfaji yakınması olan ve olmayan PSS hastaları 2 grup olarak karşılaştırıldığında disfaji limitinde anlamlı fark olmadığı görüldü. Bu sonuca göre PSS hastalarında subjectif disfaji olmaması durumunda bile elektrofizyolojik olarak disfaji saptanabildiği gösterildi.

Bu noktada "Piecemeal deglutition ve disfaji limiti'nin SS'deki mekanizması ne olabilir?" sorusunu sormak yerinde olacaktır. SS'nin tükürük salgısında azalma ve orfaringeal mukuzal bozukluk bilinen bir durumken , periferik

sinirleri etkileyebildiği gibi multipl kraniyal nöropatiler şeklinde de görülmesi nedeniyle nörojenik hipotezin üzerinede yoğunlaşmak gerekmektedir. Orofaringiyal bölgedeki mekanik ve kimyasal reseptörler bolusun boyutu hakkındaki bilgileri alırlar (76). Glossofaringiyal ve vagal sinirin duyusal lifleri, bu afferent bilgileri periferik feed-back mekanizması ile beyin sapına iletirler (52). Ertekin ve ark.'ları tarafından bu mukozal reseptörlerin topikal anestezisi ile istemli yutmadaki rolleri gösterilmiştir. 20 ml üzerindeki suyu tek seferde yutabilen olgularda, posterior tonsilla, yumuşak damak ve posterior farinks bölgelerine topikal anestezi uygulandıktan sonra DL'nin 3-5 ml'ye düştüğü gösterilmiştir (78). Bu bilgiden yola çıkarak SS hastalarda mukuzal değişikliği de göz önünde bulundurarak "DL ve piecemeal deglutition" mekanizmalarından birinin orofaringiyal bölgedeki mukozal reseptörlerden yeterli afferent bilginin beyin sapına ulaşmaması olduğunu söyleyebiliriz.

İstemli yutmanın efferent yolunun doğru bir şekilde sağlanabilmesi için inici motor yolların ve alt kraniyal motor sinirlerin de normal olması gerekir. Fasiyal, trigeminal, hipoglossal, glossofaringiyal ve vagal sinirler orofaringiyal yutmada yer alan çizgili kasları, innerve ederler. Bu kraniyal sinirlerin çoğunlukla bilateral ve bazen unilateral tutuluşlarında, değişik derecede disfaji karşımıza çıkar (52). Kranial sinir tutuluşu SS hastalarda sık görülmeyen bir bulgu olsada ikinci kranial sinirden onikici kranial sinire kadar tutulabilir. En sık trigeminal sinir tutuluşu izlenmiştir. Trigeminal nöropati lokal gangelionit yaparak gasser gangelionunu tutabilir , veya sadece pür sensori nöropati yaabilir. Kranial nöropatinin mekanizmasının vasavazorumun vaskulitik hasarına bağlanmıştır(34).

Trigeminal sinirin innerve ettiği milohyoid, digastrikus anterior kasları ve hipoglossal sinirin innerve ettiği geniohyoid kası laringiyal kaldırıcı olarak larinksi yukarı çekerler ve yutma olayında tetikleyici rol oynarlar. Faringiyal yutmanın başlangıç ve süresi submental/suprahyoid kaslar yolu ile ölçülebilir (SM-EMG). SM kasları orofaringiyal yutmayı başlatmak için birbiri ardına kontraksiyon yaparlar, SM-EMG'de milohyoid ve digastrikus anterior ile geniohyoid kasından total EMG aktivitesi toplanır. Bu kaslar tüm orofaringiyal yutma sürecinde aktiftirler ve dolayısıyla SM-EMG süresi bize orofaringiyal yutmanın total süresini de verir (52). MG, inflamatuvar miyopatiler ve miyotonik distrofi gibi disfajiye neden olan

hastalıklarda lokmayı pompalama gücünde azalma (ağızdan yemek borusuna) ve larinksin yukarı kaldırılmasındaki güçsüzlük mevcuttur. Bu durum dil ve SM kaslarının parezi veya güçsüzlüğünden kaynaklanmaktadır. Bu hastalarda kas güçsüzlüğüne bağlı olarak faringiyal yutma süresi uzamıştır (79,80,81).

Yutma sırasında hava yolunun korunması büyük önem taşır. Bunun için yutma sırasında velofaringiyal istmus ve larinks kapanıp yukarı çekilir. Yumuşak damağın geri/yukarı devinimi de nazofarinksi kapatır. Submental/suprahyoid kasların kontraksiyonu ile larinks yukarı çekilerek hava yolu korunur (52). SWS sırasında kaydedilen yutma süresi ve apne süresi solunum ve yutma işbirliği hakkında bilgi verir. Yutma apne periyodu istemli ve/veya spontan nöral kontrol altındadır. Her bir yutma kendini bir EMG patlaması halinde gösterir ve aralarında yutma arası intervalleri olur (82). Bunlar çoğu kez oldukça ritmik aralıklarla meydana gelir. Bununla beraber her bir yutmayı temsil eden yutmanın EMG patlamalarının amplitüdleri değişkendir. Bu durum muhtemelen her bir yutma patlamasındaki su miktarının farklı miktarlarda olduğunu gösterir ve daha yüksek miktarda sıvı taşıyan EMG patlaması daha büyük amplitüdlü olmalıdır (64). Çalışmamızda ardışık yutma süresi hasta grubunda NK grubuna göre uzun bulunmadı ($p>0.05$) ancak yutma sayısı ve yutma apnesi bakımından sadece 5 ml su yutmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya çıktı ($p<0.05$). Yutma ve solunum sistemlerinin bulbusta NTS, NA ve civarındaki premotor-motor nöronlar arasında meydana gelen bir ilişki ile ayarlandığı deneysel olarak gösterilmiştir. Burada yukarıda belirtilen anatomik yapılar temelde yutma işlevini yaparken, aynı zamanda solunum işlevine de katılır ya da solunuma ait nöronal sistemlerle koordinasyon içinde çalışırlar (52).

Farinjial ve larinjial mukoza mekanik ve kimyasal uyarım ile refleks yutma oluşumuna neden olmaktadır. Bir çok çalışmada uyarının yeri ve miktarının refleks yutma üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Farinjial pillarlar ve arka farijial duvarın mekanik ve kimyasal uyaranlara daha hassa olduğu gösterilmiştir (83) . Refleks yutamaya sebep olan orofarinjial bölgeler glossofarinjial , superior larinjial ve trigeminal sinirler tarafından innerve olur. Superior larinjial sinir refleks yutmayı başlatan en önemli sinirdir. Son yıllarda alınan gıdanın natürünün bu sinirler üzerinde etkisi olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır.

Leow ve ark.'larının yaptığı çalışmada dört ana tat, tatlı, tuzlu, ekşi ve acının yutma üzerinde etkisi araştırılmıştır. Ortalama yaşları 25 olan, 23 sağlıklı kadın birey çalışmaya alınmıştır. Bizim çalışmamıza benzer şekilde SM –EMG yüzeyel elektrod ile ölçülmuş , yutma esnasında solunum değişikliklerini kayddetmek amaçlı nazal prob kullanılmıştır. Elde edilen verilerle yutma esnasında oluşan apne, yutma öncesi oral hazırlanma zamanı, SM-EMG nin süresi ve amlitüdü yukarda belirtilen 4 tat uyaranı sonrası ölçülmüş ve birbiri ile karşılaştırılmış. Bu çalışmanın sonucunda hiçbir tat, yutma apnesi üzerine farklı etki yaratmamış. Tatlı ve ekşi tadın oral hazırlanma zamanını azatlığı ve buna karşın acı tadın bu süreyi uzattığı gösterilmiş. Aynı anda acı tadın SM-EMG süresini artırıldığı saptanmış .Acı tadın daha uzun oral hazırlama zamanı ve yutma süresinin artırması, disfaji yakınması olan hastalarda yutma rehabilitasyonunda kullanılması mantıklı görülsede ,aci tadın kişiler tarafından tercih edilmemesi kullanımını kısıtlamaktadır. Ekşi tatın SM amplitüdünü artırması bu çalışmada elde edilen önemli bir diğer veriydi. (84) Ekşi tadın oluşturduğu güçlü uyarım ile yutma kaslarını daha kuvvetli kasılmasına neden olduğu Palmer ve ark' larının yaptığı çalışmada gösterilmiştir(85). Çalışmamızda normal kontrol grubunda ardışık içirilen su ve limon suyu verileri karşılaştırıldığında SM –EMG yutma sayısı ve yutma apnesi limon suyu ile istatiksel olarak anlamlı artığı gösterilmiştir ($p<0.05$). Ekşi tadın SM-EMG amplitüdü üzerinde anlamlı bir değişiklik yaratmadığı gösterilmiştir ($p>0.05$). SM-EMG süresi ise 5ml ve 10 ml limon süyu ile anlmalı uzadığı gösterildi ($p<0.05$).

Son yıllarda tadın yutma üzerindeki etkisini incelemek için yapılan çalışmaların en önemli amacı , elde edilen pozitif bulguların yutma rehabilitasyonunda kullanılmasıdır. İlk kez Longemann ve ark.ları tarafından yapılan videofloroskopik çalışmada ekşi ve acı tadın etkisi ele alınmıştır. 19 strok tanısı olan ve 8 diğer nörolojik hastalığa bağlı disfaji yankınması olan hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Sonuçta ekşi tadın su ve acıya kıyasla yutmanın oral fazında düzelme ve aspirasyon sıkılığında anlamlı azalma göstermiştir. (85)

Ekşi tadın yutma üzerine tedavi edici etkisinin araştırlması yanı sıra iki tadın karışımı üzerinede çalışmalar yapılmıştır. Bunun sebebi ise çok güçlü asidik gıdaların yutma terapisinde kullanılmasınım kısıtlı olduğun öne sürülmüş olmasıdır (86). Pelletier ve ark.'ları tarafından yapılan bir çalışmada ekşi tat (sitrik asid) ve

tatlı – ekşi (sitrik asid – sukroz) karışımının yutma üzerindeki etkisini ölçmüşler. Bakım evinde kalan disfaji yakınması nedeniyle püre halinde gıda tüketmek zorunda kalan 11 hasta (ort. Yaş: 81.1) çalışmaya alınmış. 6 olgunun Disfajinin etiyolojisinde demans tanısı bulunmaktaymış . Transnazal fiberoptik endoskop cihazı ile yutma süresi ve aspirasyon sıklığına bakılmış. Sonucunda ekşi tadın su ve diğer karışımla kıyaslandığında yutma süresi, ve aspriasyon sıklığında anlamlı azalma görülmesine rağmen , tatlı- ekşi karışımın saf ekşi tat ile karşılaştılıdığında , yutmada anlamlı bir fark yaratmadığını göstermişler (87).

Çalışmamızda; PSS' tanılı hastalarda orofarinjiyal disfaji tanımlandığı için ve literatürden elde edilen bilgiler göz önüne alınarak, tat uyaranların bu grup hastaların yutmasındaki etkisini, araştırmaya değer bulduk.

SS'de disfaji yanı sıra tat ve koku duuyusunda da azalma gözlendiği bilinmektedir. Kamel ve ark'larının yaptığı bir çalışmada 28 PSS tanılı hastada dört ana tat (tatlı, ekşi, tuzlu, acı) araştırılmıştır. Sonucunda tatlı tat daha az olmak üzere her dört tat da belirgin azalma olduğu gözlenmiştir (88). Weiffenbach ve ark 'larının çalışmasında SS'lu hastalarda zayıf tat uyarımı ile tat duyusunda azalma gözlenirken, güçlü uyarımla tat duyusunun kompanse ettiğini saptamışlar (16). Çalışmamızda PSS grubunda ardışık içirilen su ve limon suyu verileri karşılaştırıldığında SM –EMG yutma sayısı ve yutma apnesi limon suyu ile istatiksel olarak anlamlı artığı gösterilmiştir ($p<0.05$). Ekşi tadın SM-EMG amplitüdü ve süresi üzerinde anlamlı bir değişiklik yaratmadığı gösterilmiştir ($p>0.05$). Bu verilerin normal kontrol grubu ile benzer olduğu görüldü. Ekşi tat ile PSS hastalarında yutma sayısının artması nedeni ile , disfaji olgularının yutma rehabilitasyonunda ekşi tat kullanılması önerilebilir. PSS ve normal kontrol grubu limon suyu yutma verileri karşılaştırıldığında , SM-EMG süresi anlamlı bir şekilde PSS grubunda daha kısa olduğu istatiksel olarak saptandı ($p<0.05$). Bu sonuç PSS hastalarında oral kavitede tat reseptörlerinin normal kontrollere kıyasla daha az uyarıldığını gösterebilmekte ve PSS de olan tat duyusunun bozukluğunu kısmen desteklemektedir.

Tat duyusu ile ilgili yapılan çalışmalar esnasında fasial kasların ekşi tat ile daha fazla aktive olduğu gösterilmiştir (84) .Ertekin ve ark.ları tarafından sağlıklı bireylerde yapılan açalışmada, intraoral trigeminal afferentlerin spotan ve istemli

yutma esnasında OC refleks veya eşzamnalı OC aktivitesini araştırdığı ve OC ve OR kaslarının yutma esnasında eşzamanlı kasıldığını açıkca ortaya koymuşlardır ve bu sonuca göre trigemono-solitero-fasial yolağın ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir (72) . Tat ve koku uyaranlarının fasial kasların üzerinde etkisi J.Armstrong ve ark'ları tarafından yapılan çalışmada elektrofiyolojik olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada yaşları 4-9 olan 34 çocukta 4 ana tat (tatlı, acı, tuzlu ve ekşi) ve 4 koku (balık, tütün, vanilya ve mentol) uyarısı bakılmıştır. Levator labi ve zygomatikus kaslarının aktivitresi stimulasyon esnasında değerlendirilmiştir. Sonucunda tüm stimulanlar, su ve hava ile karşılaştırıldığında bu kasların EMG aktivitesinde artış izlenmiş. Bu sonuçlar acı tat ve balık kokusu ile daha fazla arttığı gösterilmiştir(90). Biz de çalışmamızda ekşi tadın fasial kaslar üzerinde etkisini ve PSS 'da oluşan değişiklileri araştırdık ve sonucunda ekşi tadın normal kontrol ve PSS hastalarında su ile karşılaştırıldığında bir fark saptamadık. Ama PSS grubunda limon suyu içme esnasında OC – OR senkronizasyonunun anlamlı şekilde normal kontrol grubuna göre arttığını gösterdik.

Sonuç olarak çalışmamızın önemi;

1.Literatürde şimdiye kadar bizim kullandığımız elektrofizyolojik yöntemlerle PSS hastalarında yapılan çalışma olmayıp bu konuda bundan sonra yapılacak çalışmalara yol gösterici olması bakımından önemlidir.

2. Videofloroskopi ve endoskopi gibi invazif, pahalı ve riskli yöntemler yerine yan etkisi olmayan elektrofizyolojik yöntemlerle subklinik disfajinin saptanması ve disfajiden kuşkulanılan PSS hastalarında orofaringiyal disfajinin ortaya çıkarılması alınacak önlemler açısından çok yararlıdır.

3. Çalışmamızda incelenen 24 PSS olgusunun 12'inde (% 50) subklinik orofaringiyal disfaji bulunması, PSS'li olgularda disfaji varlığını objektif olarak ortaya çıkartmaktadır. Bu durum bize PSS olgularında erken dönemde disfajiye yönelik önlem alınmasının önemli olduğunu göstermiş oldu.

4. Yutma ile ilgili yakınması olmayan her PSS olgusu sadece basit bir muayene ile değil, ayrıca orofaringiyal disfajiyi ortaya çıkartan metodlarla da bakılmalıdır. Çalışmamıza göre disfaji yakınması olmayan 12 hastadan % 33.3 oranında elektrofizyolojik disfaji olduğu saptandı. Bu açıdan PSS'li hastalarda

subjektif yakınması olmasa da yutmanın elektrofizyolojik olarak değerlendirilmesi önem taşımaktadır.

5. Çalışmamızda ekşi tadın hem normal kontrol hemde PSS hastalarında yutma sayısını arttırdığı gözlendi. Ekşi tadın refleks yutmayı artırması , yutma rehabilitasyonunda bir alternatif olmasını öne sürdü.

6. Ekşi tat ile PSS hastalarında ,yutma süresi normal kontrol grubundan daha kısa olduğunu gösterdik. Bu da tat reseptrörlerinin PSS hastalarında daha az tat uyarılarını ilettiğini akla getirebilir.

7. Literatürde su yutma esnasında OC-OR senkronizayonu olduğu gösterilse de normal kontrollerde ekşi tadın bunu artırmadığını çalışmamızda gösterdik. Ama PSS hastalarında OC-OR senkronizasyonu ekşi tat ile normal kontrole göre daha artığını gördük.

6. ÖZET

Amaç: Sjögren sendromunda (SS) disfaji sıklığı %75 olarak bildirilmiştir. Disfaji SS'de morbidite ve yaşam kalitesini etkileyen nedenlerinden biridir. Ekzokrin bezlerdeki hasar tat gibi özel duyuları etkileyebileceği gösterilmiştir. Bu nedenle bu çalışmada videofloroskopi ve endoskopi gibi invazif, pahalı ve riskli yöntemler yerine Primer Sjögren sendromlu (PSS) olgularda ilk kez kullandığımız elektrofizyolojik yöntemlerle subklinik ya da klinik orofaringiyal disfajinin ve ekşi tadın bu hastalarda yutma üzerindeki etkisinin ortaya koyulması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmaya, PSS tanısıyla takip edilen 24 hasta ve 21 normal kontrol (NK) grubu dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri değerlendirildi. Elektrofizyolojik incelemede yutmanın değerlendirilmesi için disfaji limiti (DL) kullanıldı. Solunum , Orbicularis Oculi (OC) ve Orbicularis Oris (OR) kaslarının yutma sırasında senkronize olarak kaydedildi. Tat duyusunu değerlendirmek için limon suyu (ekşi tat) kullanıldı.

Sonuçlar: DL göre PSS hastalarının 12/24'inde (%50) disfaji saptandı. DL ortalaması PSS grubunda 18,2 ± 0,4 ml bulunurken NK grubunda DL >20 ml (normal) idi. Ekşi tadın PSS hastalarında , NK grubuna benzer şekilde yutma sayısında ve apne süresinde artışa neden olduğu gösterildi (P <0.05) .Yutma esnasında OC-OR senkronizayonu PSS grubunda ekşi tat ile NK grubuna kıyasla arttığı gözlendi (P <0.05) .

Tartışma: Hiçbir yakınması olmayan her SS olgusu sadece basit bir muayene ile değil, ayrıca orofaringiyal disfajiyi ortaya koyan metodlarla da değerlendirilmelidir. Çalışmamıza göre subklinik disfaji oranı %50'dur. Bu nedenle kullandığımız yöntemlerle subklinik disfajinin ortaya konulması ve disfajiden kuşkulanılan SS hastalarında orofaringiyal disfajiyi ortaya çıkarılması, alınacak önlemler ve tedaviler açısından çok yararlıdır. PSS'li hastalarda ekşi tadın yutma üzerindeki pozitif etkisi çalışmamızda ortaya konuldu. Bu sonucun yutma rehabilitasyonunda kullanılması değerli olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Primer Sjögren sendromu, Orofaringiyal Disfaji, Tat

SUMMARY

Objectif: In Sjögren's syndrome (SS), the frequency of dysphagia was reported as 75%. Dysphagia is one of the reasons that affect the morbidity and quality of life in SS. Exocrine glands damage in these patients also affects the special senses like taste .Therefore in this study ,instead of invasive, expensive and risky methods such as video fluoroscopy and endoscopy , we aimed to use electrophysiological methods for the first time to investigate subclinical or clinical oropharyngeal dysphagia in patients with primary Sjögren's syndrome (PSS) . Also, we intended to manifest the sour taste effects on swallowing of these patients.

Material and Methods: In this study ,24 PSS patient and 21 normal control (NC) group were included. Demographic and clinical characteristics of the patients were evaluated. For electrophysiological evaluation of the swallowing, Dysphagia limit (DL) were used .Respiration, orbicularis oculi (OC) and orbicularis oris (OR) muscles were recorded synchronously during the swallowing . Lemon juice (sour taste) was used to evaluate the taste sensaition.

Results: According to DL ,12/24 (50%) dysphagia was found in PSS patients. Mean DL was 16.3±9.1 ml in PSS group where it was >20 ml (it means normal) in NC group. Sour taste in PSS patients, similar to the NC group increase number of swallowing and apnea duration ($P < 0.05$). During swallowing OC-OR synchronisation with sour taste in the PSS group was observed to increase compared to the NC group ($P < 0.05$).

Conclusion: All PSS patients even without any complaint should be evaluated not only with basic physical examination but also with the methods revealed oropharyngeal dysphagia. According to our study subclinic dysphagia is 50% in PSS patients. In order to provide better treatment and prevention, determining subclinic dysphagia with these methods and determining oropharyngeal dysphagia in suspected GBS patients is crucial. Positive effect of sour taste on swallowing of patients with PSS was demonstrated in our study.Using this results for swallowing rehabilitation is considered to be valuable.

Key Words: Primery Sjögen’s syndrome, Oropharyngeal Dysphagia, Taste

7. KAYNAKLAR:

1. 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.

2. Lafitte C, Amoura Z, Cacoub P, Pradat-Diehl P, Picq C, Salachas F, Leger JM, Piette JC,Delattre JY. Neurological complications of primary Sjögren’s syndrome.J Neurol 2001;248: 577-584.

3.Escudero D, Latorre P, Codina M, Coll-Canti J, Coll J. Central nervous system disease in Sjögren’s syndrome. Ann Med Intern 1995; 146: 239-242.

4.Cox PD, Hales RE. CNS Sjögren's syndrome: an underrecognized and underappreciated neuropsychiatric disorder. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1999;11:241–247.

5. Le Guern V, Belin C, Henegar C, Moroni C, Maillet D, Lacau C, et al. Cognitive function and 99mTc-ECD brain SPECT are significantly correlated in patients with primary Sjogren syndrome: a case-control study. Ann Rheum Dis. 2010;69:132–137.

6. Nicole M. Rogus-Pulia ,Jeri A. Logemann, Effects of Reduced Saliva Production on Swallowing in Patients with Sjogren’s Syndrome. Dysphag .2011; 26:295–303.

7. Ramirez-Mata M, Pena-Ancira FF, Alarcon-Segovia D: Abnormal esophageal motility in primary Sjogren’s syndrome.J Rheumatol .1976;3:63- 69.

8. Caruso AJ, Sonies BC, Atkinson JC, Fox PC. Objective measures of swallowing in patients with primary Sjogren’s syndrome. Dysphagia. 1989;4:101–5.

9. Le Guern V, Belin C, Henegar C, Moroni C, Maillet D, Lacau C, et al. Cognitive function and 99mTc-ECD brain SPECT are significantly correlated in patients with primary Sjogren syndrome: a case-control study. Ann Rheum Dis. 2010;69:132–137.

10.Grande L, Lacima G, Ros E, Font J, Pera C. Esophageal motor function in primary Sjogren's syndrome. Am J Gastroenterol 1993;88(3):378–381.

11.Palma R, Freire A, Freitas J,Esophageal motility disorders in patients with Sjögren's syndrome. Dig Dis Sci. 1994 Apr;39(4):758-61.

12.Kjellén G, Fransson SG, Lindström F, Esophageal function, radiography, and dysphagia in Sjögren's syndrome. Dig Dis Sci. 1986 Mar;31(3):225-9

13.Anselmino M, Zaninotto G, Costantini M, Esophageal motor function in primary Sjögren's syndrome: correlation with dysphagia and xerostomia. Dig Dis Sci. 1997 Jan;42(1):113-8.

14. Rhodus NL, Colby S, Quantitative assessment of dysphagia in patients with primary and secondary Sjögren's syndrome. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1995 Mar;79(3):305-10

15. Theander E, Andersson SI, Manthorpe R, et al. Proposed core set of outcome measures in patients with primary Sjögren's syndrome : 5 year follow up. Rheumatol 2005;32:1495-500

16. Henkin RI, Talal N, Larson AL, Mattern CF. Abnormalities of taste and smell in Sjögren's syndrome. Ann Intern Med 1972;76:375-83

17. Weiffenbach JM, Fox PC. Odor identification ability among patients with Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum 1993;36:1752-4.

18. Mark L Francis: Sjögren's syndrome. www.emedici-ne.com

19. Harris ED. Approaches to the treatment of Sjögren Send-rome.In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. eds. Textbook of Rheumatology, 4th Ed. Philadelphia: WB Sa-unders Company, 1993; 1027-1037.

20. Robert B. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. 6th. Ed, Rahvay: Merc and Company, 1992;1307.

21. Colin G, Derrick A, Cohen D et al. Clinical Rheumatology 4th Ed Newyork:Churchil Livingstone, 1986; 222.

22. Kabasakal Y. Sjögren Sendromu. In: Gümidiş G., Doğa-navşargil E. eds. Klinik Romatoloji ıstanbul: Deniz Matbağa, 1999;333-8.

23. Tomsic M, Logar D, Grmek M, et al. Prevalence of sjögren syndrome in Slovenia. Rheumatology 1999; 38: 164-170.

24. Pertovora M, Pukkala E, Laippala A et al. A long cohort study. Ann Rheum Dis 2001;60:467-472.

25. Erden E, Kayhan Ö. Sjögren Sendromu. In: Tuna N. Ed . Romatizmal Hastalıklar. Ankara: HacettepeTafl Yayınevi, 1990; 329-337.

26. Caporali R, Epis O, Cavagna, et al. Circulating antibodies to helicobacter pylori are associated with focal salivary gland lymphoid infilrates and sicca symptoms in antiRo positive patients. Ann Rheum Dis 2002; vol1,223.

27. İçhastaliklariromatoloji.medicine.ankara.edu.tr;2014

28.Trioufas AG, Skopouli FN. Immunopathology of sjögren's syndrome. Rheumatology in Europe 1995; 24:57-59

29. Polihronis M, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: The signifiance of epithelial cells, Ann Rheum Dis 1997; 348-351.

30. Willeke P, Schotte H, Dyong A, et al. Overproduction of TNF- alpha and IL1Beta is correlated to the production of RF in patients with primary sjögren syndrome. Ann Rheum Dis 2002; vol1, 223.

31. Ergin S. Romatoid Artrit ve Sjögren Sendromu In: Beyazo-va M, Gökç Kutsal.Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Cilt 2, Ankara: Günefl Kitabevi 2000;1570-4.

32. Gemignani F, Marbini A, Pavesi G, Di Vittorio S, Manganelli P, Cenacchi G, Mancia D. Peripheral neuropathy associated with primary Sjögren's syndrome. J Neur Neurosurg Psychiatry 1994; 57: 983-986.

33. Mellgren SI, Conn DL, Stevens JC, Dyck PJ. Peripheral neuropathy in primary Sjögren's syndrome. Neurology 1989; 39: 390-394.

34. Alexander EL, Provost TT, Stevens MB, Alexander GE. Neurologic complications of primary Sjögren's syndrome. Medicine 1982; 61: 247-257.

35.Griffin JW, Cornblath DR, Alexander E, Campbell J, Low PA, Bird S, Feldman EL.Ataxic sensory neuropathy and dorsal root ganglionitis associated with Sjögren's syndrome. Ann Neurol 1990; 27: 304-315.

36. Valls-Sole J, Graus F, Font J, Pou A, Tolosa ES. Normal proprioceptive trigeminal afferents in patients with Sjögren's syndrome and sensory neuropathy. Ann Neuro1990; 28: 786-790.

37. Moll JW, Markusse HM, Pijnenburg JJ, Vecht CJ, Henzen-Logmans SC Antineural antibodies in patients with neurologic complications of primary Sjögren's syndrome. Neurology 1993; 43: 2574-2581.

38. Hietaharju A, Yli-Kerttula U, Hakkinen V, Frey H. Nervous system manifestations inSjögren syndrome. Acta Neurol Scand 1990; 81: 144-152.

39. Tajima Y, Mito Y, Owada Y , Tsukishima E, Moriwaka F, Tashiro K. Neurological manifestations of primary Sjögren's syndrome in Japanese patients. Intern Med 1997; 36: 690-693.

40. Olney RK. Neuropathies associated with connective tissue disease. Semin Neurol 1998; 18: 63-72.

41.Grant IA, Hunder GG, Homburger HA, Dyck PJ. Peripheral neuropathy associated with sicca complex. Neurology 1997; 48: 855-862.

42. Van Dijk GW, Notermans NC, Kater L, Kruize AA, Linssen WH, Wokke JH. Sjögren's syndrome in patients with chronic idiopathic axonal polyneuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 63: 376-378.

43. Lafitte C, Amoura Z, Cacoub P, Pradat-Diehl P, Picq C, Salachas F, LegerJM, Piette JC, Delattre JY. Neurological complications of primary Sjögren's syndrome. J Neurol 2001; 248: 577-584.

44. Coates T, Slavotinek JP, Rischmueller M, Schultz D, Anderson C, Dellamelva M, Sage MR, Gordon TP. Cerebral white matter lesions in primary Sjögren's syndrome: a controlled study. J Rheumatol 1999; 26: 1301-1305.

45. Tsianos EB, Chiras CD, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Oesophageal dysfunction in patients with primary Sjogren's syndrome. Ann Rheum Dis 1985;44(9):610–613.

46. Olter F, Fain O, Mathieu E, Thomas M. Esophageal function and Sjogren's syndrome. Dig Dis Sci 2004;49(2):248–253

47. Arora AS. Management strategies for dysphagia with a normal-appearing esophagus.Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3(3):299–302

.

48. İliçin G,Unal S,Temel iç hastalıkları ,Güneş Kitapevi,1996:1937-1951

49. Ertekin C, Aydoğdu İ, Seçil Y. Yutmanın nörofizyolojisi. Ege Tıp Dergisi 2002;41: 163-75.

50. Pfeiffer RF. Nörojenik disfaji. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. Neurology in Clinical Practice, 1-Volume Set, 5th Edition. Elsevier, 2008: 165-75.

51. Satar B, Özkaptan Y. Yutmanın Anatomofizyolojisi. Türkiye Klinikleri J .E.N.T. 2004;4(3): 131-6.

52. Ertekin C, Aydogdu I. Neurophysiology of swallowing. Clin Neurophysiol 2003; 114(12): 2226-44.

53. Jean A. Brain stem control of swallowing: neuronal network and cellular mechanisms. Physiol Rev 2001; 81: 929-69.

54. Brazis PW, Masdeu JC, Biller J. Localization in Clinical Neurology. 5th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2009: 271-85.

55. Campbell WW. Dejong's The Neurologic Examination. 6th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2008: 208-26.

56. Brazis PW, Masdeu JC, Biller J. Localization in Clinical Neurology, 5th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2009: 325-331.

57. Campbell WW. Dejong's The Neurologic Examination. 6th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2008: 251-62.

58. Campbell WW. Dejong's The Neurologic Examination. 6th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2008: 270-6.

59. Ropper AH, Brown RH (eds). Adams & Victor's Principles of Neurology, 9th ed. New York: McGraw-Hill Companies, 2009.

60. Tarlacı S. İnmede yutma bozukluğunun klinik ve elektrofizyolojik incelenmesi (Uzmanlık Tezi). İzmir: Ege Üniversitesi; 2000.

61. Ertekin C. Alt kraniyal sinirler. In: Ertekin C (ed). Sentral ve Periferik EMG Anatomi-Fizyoloji-Klinik. İzmir Meta Basım, 2006: 569-612.

62. Gürgör N, Arıcı Ş, Kurt Incesu T, Seçil Y, Tokuçoğlu F, Ertekin C. An electrophysiological study of the sequential water swallowing. J Electromyogr Kinesiol 2013;23(3): 619-26.

63. Ballenger II. Anatomy and Physiology of the Oral Cavity and Pharynx. In: Ballenger II, Snow JB.Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery. 15th. Baltimore: Williams and Wilkins; 1996:220-7/16

64. Chandrashekar, J., Hoon, M.A., Ryba, N.J.P. and Zuker, C.S. The receptors and cells for mammalian taste. Nature;2006.288-294

65. Finger TE. Cell types and lineages in taste buds. Chem Senses. Jan 2005;30 Suppl 1:i54-5. Ballenger II. Anatomy and Physiology of the Oral Cavity and Pharynx. In: Ballenger II, Snow JB.Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery. 15th. Baltimore: Williams and Wilkins; 1996:220-7/16

66.Ali GN, Laundl TM, Wallace KL, Shaw DW, Decarle DJ, Cook IJ. Influence of mucosal receptors on deglutitive regulation of pharyngeal and upper esophageal sphincter function. Am J Physiol 1994;267:G644-G649

67.Bisch EM, Logemann JA, Rademaker AW, Kahrilas PJ, Lazarus CL. Pharyngeal effects of bolus volume, viscosity, and temperature in patients with dysphagia resulting from neurologic impairment and in normal subjects. J Speech Hear Res 1994;37:1041-1059.

68.Smith DV, Margolskee RF. Making sense of taste. Sci Am 2001;284:32-39.

69.Ding R, Logemann JA, Larson CR, Rademaker AW. The effects of taste and consistency on swallow physiology in younger and older healthy individuals:a surface electromyographic study. J Speech Lang Hear Res 2003;46:977-989.

70. Chee C, Arshad S, Singh S, Mistry S, Hamdy .. The influence of chemical gustatory stimuli and oral anaesthesia on healthy human pharyngeal swallowing. Chem Senses2005;30:393-400

71.Palmer PM, McCulloch TM, Jaffe D, Neel A.. Effects of a sour bolus on the intramuscular electromyographic (EMG) activity of muscles in the submental region.Dysphagia 2005;20:210-21

72. Ertekin C, Eryaşar G, Gürgör N, Orbicularis oculi muscle activation during swallowing in humans, Experimental Brain Research 2013; 224 : 79-91

73. Seçil Y, Ertekin C, Aydoğdu İ. Peripheral facial palsy and dysfunction of the oropharynx. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;72: 391-3.

74. Kimura J, Powers JM, Van Allen MW (1969) Reflex response of orbicularis oculi muscle to supraorbital nerve stimulation: studyin normal subjects and in peripheral facial paresis. Arch Neurol 21:1993–1999

75. Aydoğdu İ, Yüceyar N, Kıylıoğlu N, Tarlacı S, Seçil Y, Pehlivan M, et al. Physiological changes in oropharyngeal swallowing with age: an electrophysiological study. J Neurol Sci [Turk] 2007;24(2): 144-54.

76. Jones DV, Work CE. Volume of a Swallow. Am J Dis Child 1961;102(3): 427.

77. Ertekin C, Aydoğdu İ, Yüceyar N. Piecemeal deglutition and dysphagia limit in normal subjects and in patients with swallowing disorders. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996;61(5): 491-6.

78.Ertekin C, Kıylıoğlu N, Tarlacı S, Keskin A, Aydoğdu İ. Effect of topical mucosal anesthesia on oropharyngeal swallowing. Neurogastroenteol and Mot 2000;12: 567-72.

79. Ertekin C, Yüceyar N, Aydoğdu İ. Clinical and electrophysiological evaluation of dysphagia in myasthenia gravis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998;65: 848-56.

80.Ertekin C, Seçil Y, Yüceyar N, Aydoğdu İ. Oropharyngeal dysphagia in polymyositis/dermatomyositis. Clin Neurol Neurosurg 2004;107(1): 32-7.

81.Ertekin C, Yüceyar N, Aydoğdu İ, Karasoy H. Electrophysiological evaluation of oropharyngeal swallowing in myotonic dystrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;70: 363-71.

82.Aydoğdu İ, Tanrıverdi Z, Ertekin C. Dysfunction of bulbar central patter generator in ALS patients with dysphagia during sequential deglutition. Clin Neurophysiol 2011;122: 1219-28.

83. Pommeremke WT. A study of the sensory areas eliciting the swallowing reflex. Am J Physiol 1928;84:36 – 41.

84. Leow LP, Huckabee ML, Sharma S, Tooley TP. The influence of taste on swallowing apnea, oral preparation time, and duration and amplitude of submental muscle contraction. Chem Senses. 2007 Feb;32(2):119-28. Epub 2006 Oct 27.

85. Logemann JA, Pauloski BR, Colangelo L,Effects of a sour bolus on oropharyngeal swallowing measures in patients with neurogenic dysphagia. J Speech Hear Res. 1995 Jun;38(3):556-63

86.Curtis DW, Stevan DA, Lawless HD. Perceived intensity of the taste of sugar mixtures and acid mixtures,chem. Senses (1984) 9 (2): 107-120

87. Pelletier CA, Lawless HT.Effect of citric acid and citric acid-sucrose mixtures on swallowing in neurogenic oropharyngeal dysphagia, Dysphagia. 2003 Fall;18(4):231-41.

88.Usama F. Kamel, Peter Maddison **,** Rhiannon Whitaker**:** Impact of primary Sjögren's syndrome on smell and taste: effect on quality of life.Rheumatology..2009 Dec;48(12):1512-4

89.Weiffenbach JM, Schwartz LK, Atkinson JC, Fox PC. Taste performance in Sjögren's syndrome. Physiol Behav 1995;57:89-96

90.Jessica E. Armstrong, Ian Hutchinson, David G. Laing,Anthony L. Jinks,Facial Electromyography: Responses of Children to Odor and Taste Stimuli;Chemical Senses,Volume 32, Issue 6,Pp. 611-621