

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
ROMATOLOJİ BİLİM DALI

**ÇÖLYAK HASTALARINDA SJÖGREN SENDROMU  
SIKLIĞININ ARAŞTIRILDIĞI KONTROLLÜ KLİNİK  
ARAŞTIRMA**

DR. KORAY AYAR

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2014



T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
ROMATOLOJİ BİLİM DALI

**ÇÖLYAK HASTALARINDA SJÖGREN SENDROMU  
SIKLIĞININ ARAŞTIRILDIĞI KONTROLLÜ KLİNİK  
ARAŞTIRMA**

DR. KORAY AYAR

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF.DR. RECEP TUNÇ

KONYA, 2014

## TEŞEKKÜR

Yan dal asistanlık eğitimim sırasında bana her türlü desteği veren ve tecrübelerinden çokça yararlandığım değerli hocam Prof. Dr. Recep TUNÇ'a teşekkürü borç bilirim. Ayrıca çalışmamızdaki çalışma grubu katılımcılarının çalışmaya dahil edilmesinde bize her türlü yardımda bulunan Konya Çölyak Derneği başkanı Şerife SEDAKATLİ'ye, katılımcıların otoantikör tetkiklerinin çalışılmasında bize yardımları olan NEÜMTF İmmünoloji laboratuvarı çalışanı Biyolog Ayşe YÜKSEL'e, katılımcıların göz boyanma skorlarının yapılmasında ve katılımcıların eski patoloji preparatlarının yeniden değerlendirilmesindeki özverili davranışlarından ötürü Prof. Dr. Hamiyet PEKEL ve Yardımcı Doc. Dr. Hacı Hasan ESEN'e, ayrıca çölyak hastalarının eski preparatlarının temininde bizlere yardımları olan Meram Eğitim Araştırma Hastanesi patoloji bölümünde görevli Uzman Dr. İlknur HACIOSMANOĞLU'na ve Konya patoloji çalışanı Uzman Dr. Ayşe ABASIYANIK'a, son olarak yan dal eğitimim boyunca ve tez çalışmamın hazırlık safhasında önemli destek ve hoşgörüsünü gördüğüm sevgili eşime ve yetişmemdeki büyük emeklerinden ötürü sevgili annem ve babama teşekkürü bir borç bilirim.

15.12.2013

Koray AYAR

## ÖZET

### ÇÖLYAK HASTALARINDA SJÖGREN SENDROMU SIKLIĞININ ARAŞTIRILDIĞI KONTROLLÜ KLİNİK ARAŞTIRMA, KORAY AYAR, YAN DAL UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2014:

**Amaç:** Çölyak hastalığı tanısı konmuş kişilerde ve hasta refakatçilerinde Sjögren sendromu sıklığının Amerikan Romatoloji Koleji (ACR), Amerika-Avrupa Konsensus Grubu (AECG) sınıflama kriterlerine göre araştırılması ve Sjögren sendromu sıklığının gruplar arasında karşılaştırılması.

**Yöntem:** 81 çölyak hastası ve 100 hasta refakatçisi çalışmaya dahil edildi. Katılımcılar kesitsel olarak 4 aşamalı yöntemle tarandı. İlk aşamada sikka semptomları sorgulandı. İkinci aşamada Schirmer I, stimülasyonsuz tükürük salgınım miktarı, ve gözyaşı kırıcılık zamanı testleri yapıldı. Üçüncü aşamada Göz boyanma skoru yapıldı ve otoantikolar çalışıldı. Son aşamada ACR ve AECG sınıflama kriterlerine göre gerekli görülenlere dudak minör tükürük bezi biyopsisi yapıldı.

**Bulgular:** Hasta grubundan 27 katılımcıda ve kontrol grubundan 14 katılımcıda ağız ve / veya göz kuruluk semptomu vardı. Sikka semptomları hasta grubunda anlamlı olarak daha fazlaydı. Hasta grubunda ACR ve AECG sınıflama kriterlerine göre Sjögren sendromu sıklığı %4,9, kontrol grubunda ise %3 ve %2 bulundu. Sjögren sendromu sıklığı her 2 grup arasında farklı değildi.

**Tartışma:** Sikka semptomları çölyak hastalarında kontrol grubuna göre daha sık olmasına rağmen Sjögren sendromu sıklığı gruplar arasında farklı değildi. Çölyak hastalarında sık görülen sikka semptomları otoimmünite haricindeki nedenlere bağlı olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Sjögren sendromu, çölyak hastalığı, sikka semptomları, sıklık.

## ABSTRACT

### A CLINICAL INVESTIGATION WITH CONTROLS THAT INVESTIGATES THE FREQUENCY OF SJÖGREN SYNDROME IN CELIAC PATIENTS, KORAY AYAR, SUBSPECIALITY EXPERTISE THESIS, KONYA, 2014

**Objectives:** To investigate the frequency of Sjögren syndrome according to American College of Rheumatology (ACR), American-European Consensus Group (AECG) classification criteria in individuals diagnosed as celiac disease and patient companions and to compare the frequency of Sjögren syndrome between groups.

**Materials and method:** 81 celiac patients and 100 patient companions included to the study. Participants screened cross-sectional with 4 phase method. Sicca symptoms examined in the first phase. In the second phase Schirmer I, whole sialometry without stimulation, and tear break up time tests were performed. In the third phase ocular staining score was performed and antibody tests were studied. In the last phase minor salivary gland biopsies were performed in participants which was necessary according to ACR and AECG classification criteria.

**Results:** Twenty seven participants in the patient group and 14 participants in the control group have dry eye and / or dry mouth symptom. Sicca symptoms were significantly higher in the patient group. The frequency of Sjögren syndrome according to ACR and AECG classification criteria was %4,9 in the patient group and %3, %2 in the control group. The frequency of Sjögren syndrome was not different between groups.

**Conclusion:** Although sicca symptoms were higher in celiac patients compared to control group, the frequency of Sjögren syndrome was not different between groups. Sicca symptoms which were frequently seen in celiac patients may be do to different reasons other than autoimmunity.

**Key words:** Sjögren syndrome, celiac disease, sicca symptoms, frequency.

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
TABLolar.....	viii
ŞEKİLLER.....	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
1.1 Sjögren Sendromu.....	2
1.1.1 Genel Bilgiler.....	2
1.1.2 Kuru Göz Sıklığı ve Nedenleri.....	2
1.1.3 Sjögren Sendromunun Sınıflandırılması.....	3
1.1.4 Schirmer I Testi.....	5
1.1.5 Gözyaşı Kırıcılık Zamanı (GKZ).....	6
1.1.6 Göz Boyalarının Geçmişi ve GBS.....	7
1.1.7 Stimülasyonsuz Tükrük Salınım Miktarı Testi (STSMT).....	8
1.1.8 Minör Tükrük Bezi Biyopsisi (MTBB).....	9
1.2 Çölyak Hastalığı.....	10
1.2.1 Genel Bilgiler.....	10
1.2.2 Tanısal Yaklaşım.....	10
1.2.3 İnce Bağırsak Biyopsisi.....	11
1.2.4 Çölyak Hastalığı ve Otoimmün Hastalıklar.....	12
1.2.5 Çölyak Hastalığı ve Sjögren Sendromu.....	13
2. GEREÇ ve YÖNTEM.....	15
2.1. Hasta Grubunun Seçimi.....	15
2.2. Kontrol Grubu Seçimi.....	15
2.3. Sjögren Sendromunun Taraması.....	16
2.3.1. Schirmer I Testi.....	16
2.3.2. Göz Yaşı Kırıcılık Zamanı.....	16
2.3.3. Stimülasyonsuz Tükrük Salınım Miktarı Testi (STSMT).....	16
2.3.4. Göz Boyanma Skoru (GBS).....	17

2.3.5. Otoantikolar.....	18
İndirekt İmmimflorasan ANA (İAA) Çalışma Prosedürü.....	18
İmmünblot SSA, SSB Çalışma Prosedürü.....	19
Romatoid faktör Çalışma Prosedürü.....	20
2.3.6. Minör Tükruk Bezi Biyopsisi ve Histopatolojik değerlendirme.....	20
2.3.7. Sjögren Sendromu Sınıflandırılması.....	21
2.4. İstatistiksel Analiz.....	22
3. BULGULAR.....	23
3.1 Çalışmaya Dahil Edilen Katılımcıların Demografik Özellikleri.....	23
3.2 Hasta Grubunun Doudenun Biyopsisi ve Otoantikor Sonuçları.....	23
3.3 Tüm Katılımcılarda Sjögren Sendromunun Taranması.....	24
4. TARTIŞMA.....	29
5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	33
6. KAYNAKLAR.....	34



## TABLolar

Tablo 1.1: Sjögren sendromu için AECG sınıflama kriterleri

Tablo 1.2: AECG sınıflama kriterlerine göre sınıflama kuralları

Tablo 1.3: Sjögren sendromu için ACR klasifikasyon kriterleri

Tablo 1.4: Dudak MTBB'de kullanılan Chisholm histopatolojik sınıflaması

Tablo 1.5: Çölyak hastalığında modifiye Marsh histolojik klasifikasyonunu

Tablo 2.1 : Göz ve ağız kuruluğu şikayetlerini tespit etmek için katılımcılara sorulan sorular

Tablo 2.2: Göz yaşı kırıcılık zamanı, STSMT ve Schirmer I testlerinin anlamlı olarak bozuk kabul edilmesi için çalışmada kabul edilen eşik değerler

Tablo 2.3: Katılımcılarda minör tükrük bezi biyopsisi yapılma kriterleri

Tablo 3.1: Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

Tablo 3.2: Hasta grubunun biyopsi sonuçları

Tablo 3.3: Göz ve ağız kuruluğunun taranması sırasında katılımcılara sorulan sorular ve verilen cevapların gruplar arasında karşılaştırılması

Tablo 3.4: Gruplar arasında kuru göz ve kuru ağız semptomu olanlarda Schirmer I, GKZ, STSMT sonuçları

Tablo 3.5: GBS ve otoantikorları çalışılan katılımcıların test sonuçları

Tablo 3.6: Hasta ve kontrol grubunun Sjögren sendromu sınıflaması

Tablo 3.7: Hasta ve kontrol grubunda Sjögren sendromu olan katılımcıların tarama bulguları

## ŞEKİLLER

Şekil 1.1: Göz boyanma skorlaması

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD:	Ana bilim dalı
ACR:	Amerikan Romatoloji Koleji
ADTG:	Anti doku trans glutaminaz
AECG:	Amerika-Avrupa Konsensus Grubu
AEM:	Anti endomisyum
AİDS:	Erişkin immün yetmezlik sendromu
ANA:	Anti nükleer antikor
BD:	Bilim dalı
GBS:	Göz boyanma skoru
GKZ:	Göz yaşı kırcılık zamanı
İİA:	İndirekt immünflorasan ANA
KÇD:	Konya Çölyak Derneği
MTBB:	Minör tükrük bezi biyopsisi
NBS:	Noktasal boyanma sayısı
NEE:	Noktasal epitelyal erezyon
NEÜMTF	Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi
PBS:	Fosfat tamponlu salin
RF:	Romatoid faktör
STSMT:	Stimülasyonsuz tükrük salgınım miktarı testi

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Sjögren sendromu glandüler ve extraglandüler tutulumun görülebildiği otoimmün bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda prevalansı %1-4,5 arasında değişmektedir (Jacobsson 1989, Thomas 1998). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise kadınlarda Sjögren sendromunun prevalansı Amerika-Avrupa Konsensus Grubu (AECG) sınıflama kriterlerine göre %0,72, Avrupa kriterlerine göre %1,56 olarak saptanmıştır (Kabasakal 2006). Extraglandüler bulguları; Raynaud fenomeni, eklem ağrısı, halsizlik, ciltte döküntü, el ve ayaklarda uyuşma gibi çoğu zaman klinisyenler tarafından önemsenmeyen ve üstünde durulmayan bulgulardır (Rehman 2003). Çoğu zaman silik klinik bulguların olması nedeniyle hastaların büyük çoğunluğu tanı alamamaktadır. Çölyak hastalığı ince bağırsakta gluten maruziyetini takiben ortaya çıkan ve glutensiz diyet ile düzelen mukozal inflamasyon, intraepitelyal lenfosit infiltrasyonu, villüs atrofi ve kript hiperplazisi ile seyreden otoimmün bir hastalıktır. Çölyak hastalığının diğer otoimmün hastalıklarla olan birlikteliği birçok çalışmada gösterilmiştir (Lancaster-Smith 1974, Colin 1994). Çölyak hastalığının Sjögren sendromu ile olan birlikteliği sınırlı sayıda çalışmada araştırılmıştır. Çalışmalarda daha çok Sjögren sendromu olan katılımcılarda çölyak hastalığı sıklığı araştırılmış ve sağlıklı popülasyona göre sıklığının arttığı ifade edilmiştir (Iltanen 1999, Szodoray 2004). Çölyak hastalığında Sjögren sendromu sıklığı ise kesitsel olarak araştırılmamış, ancak bir çalışmada yeni tanı almış çölyak hastalarında hastane kayıtlarına dayalı olarak otoimmün hastalıklar taranmış ve çölyak hastalarında sağlıklı popülasyona göre Sjögren sendromunun daha sık (%3.3 vs %0.3) olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada çölyak hastalığında görülen en sık bağ doku hastalığının Sjögren sendromu olduğu da tespit edilmiştir (Colin 1994). Bu çalışmada %3,3 olarak bulunan Sjögren sendromu sıklığı, Sjögren sendromu sıklığının normal popülasyonda araştırıldığı prevalans çalışmalarında tespit edilmiş sıklıklara (Jacobsson 1989, Thomas 1998) yakındır. Aynı çalışmada kontrol grubundaki Sjögren sendromu sıklığı %0,3 olup prevalans çalışmalarındaki Sjögren sendromu sıklığının çok altındadır. Silik klinik bulgularla seyreden Sjögren sendromunun hastane kayıtlarının incelenmesine dayalı olarak taranması bize göre uygun bir tarama şekli değildir. Literatürde çölyak hastalarında Sjögren sendromunun kesitsel olarak tarandığı çalışma bulunmamaktadır. Bu yüzden Sjögren sendromunun çölyak hastalığındaki sıklığının sağlıklı popülasyona göre artıp artmadığı ve çölyak hastalarındaki gerçek Sjögren sendromu sıklığı bilinmemektedir. Biz çalışmamızda

daha önceden çölyak hastalığı tanısı konmuş olan katılımcılarda 4 aşamalı olarak Sjögren sendromu sıklığını Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) ve AECG sınıflama kriterlerine göre tespit etmeyi ve hasta refakatçilerinden oluşan kontrol grubuna göre farklılık olup olmadığını araştırmayı planladık.

## **1.1 Sjögren Sendromu**

### **1.1.1. Genel Bilgiler**

Sjögren sendromu gözyaşı ve tükürük bezlerinin kaybına bağlı olarak ağız ve göz kuruluğu ile karakterli kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Eşlik eden başka bir romatolojik hastalık bulunup bulunmamasına göre primer Sjögren sendromu ve sekonder Sjögren sendromu olarak sınıflandırılır. Sekonder Sjögren sendromunda sıklıkla eşlik eden romatolojik hastalıklar; romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, sistemik skleroz, karışık bağ doku hastalığı, inflamatuvar miyozit, otoimmün hepatit ve otoimmün tiroid hastalığıdır (Theander 2008). İster primer ister sekonder formda olsun azalmış dış salgı bezi fonksiyonu sonucunda hastaların hemen hepsinde göz kuruluğu ve / veya ağız kuruluğu bulunmakta ve hastaların üçte birinde ise tek bulgu olabilmektedir (Dafni 1997, Gabriel 2009).

### **1.1.2 Kuru Göz Sıklığı ve Nedenleri**

Literatürde keratokonjunktivitis sikka, disfonksiyonel gözyaşı sendromu veya kuru göz sendromu olarak tanımlanan göz kuruluğu, gözyaşındaki azalmaya veya kornea yüzeyinde bulunan mukus tabakasındaki bozukluklara bağlı olarak görülebilen, gözde rahatsızlık hissi ve görme bozukluğu yapabilen patolojik bir durumdur. Toplumdaki göz kuruluğu sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Yapılan bir çalışmada göz kuruluğu 48 yaş üzerindeki bireylerde %8,4-19 arasında değişmekle birlikte göz kuruluğu prevalansı ileri yaşlarda daha yüksek bulunmaktadır (Moss 2000 ). Göz kuruluğu için bir takım risk faktörleri vardır. Bunlar; ileri yaş, kadın cinsiyet, kontak lens kullanımı, vitamin A eksikliği, düşük nemli ortamda yaşama, azalmış korneal hassasiyet, önceden yapılmış göz ameliyatları, bazı ilaçların sistemik kullanımı şeklinde sıralanabilir (Gilbard 2005, Santaella 2007, Latkany 2008). Sjögren sendromu göz kuruluğunun bir nedeni olmakla birlikte pek çok farklı nedene bağlı olarak da göz kuruluğu gelişebilmektedir. Kuru göz semptomu olan hastaların ancak küçük bir kısmında otoimmün komponentli Sjögren sendromu vardır. Türkiye'de yapılan bir prevalans çalışmasında kadınların %16.7'sinde göz

kuruluğu semptomu varken sadece %1.56'sında Sjögren sendromu tespit edilmiştir (Kabasakal 2006).

### **1.1.3 Sjögren Sendromunun Sınıflandırılması**

Bin dokuz yüz seksen yılından bu yana Sjögren sendromunun sınıflamasında birçok farklı sınıflama kriteri kullanıldı. Bunlar içerisinde en yaygın olarak kabul görmüş sınıflama kriteri AECG sınıflama kriteridir (Vitali 2002). Bu sınıflama kriterinde hastaların göz ve ağız semptomları sorgulanır, bu semptomların objektif testlerle değerlendirilmesi yapılır. Ayrıca tükürük bezinin histopatolojik incelemesi ve Sjögren sendromunda hasta serumunda var olan spesifik otoantikorların varlığı araştırılarak Sjögren sendromu sınıflaması yapılabilmektedir (Tablo 1.1,1.2). Bu kriterlerde primer ve sekonder Sjögren sendromu için farklı sınıflama kuralları vardır. Sjögren sendromu tek başına görülebildiği gibi sıklıkla da diğer bağ doku hastalıklarına eşlik edebilen bir hastalıktır. Bağ doku hastalıklarının birçok ortak semptom ve bulguları olabilir. Bu yüzden primer Sjögren sendromunu sekonder Sjögren sendromundan veya Sjögren sendromunu diğer bağ doku hastalıklarından ayırt etmek zor olabilmektedir. Çoğu zaman primer ve sekonder Sjögren sendromunda tedavi yaklaşımları farklılık göstermediği için klinisyenler ayırıcı tanıdan çok hastaların semptomlarına göre tedavi yaklaşımlarını belirlerler. Ancak yeni biyolojik ajanların ortaya çıkması ve Sjögren sendromlu hastaların da ilaç çalışmalarına dahil edilebilmesi için özgülüğü daha yüksek olan ve tanısal yaklaşımda primer ve sekonder Sjögren sendromunu ayırt etmeyen daha basit sınıflama kriterlerinin ihtiyacı ortaya çıkmıştır. Bu ihtiyaçtan ötürü 2012 yılında Sjögren sendromunun sınıflama kriterleri revize edilmiştir. Buna göre Sjögren sendromu olduğunu düşündürür semptom ve bulguları olan kişilerde bazı hasta gruplarının dışlanması kaydıyla hastaların otoantikorlarına, tükürük bezi biyopsilerine ve göz boyanma skorlarına bakılarak (tablo 1.3) tanı konmaktadır (Shiboski 2012). Bu yeni kriterlerde ağız ve göz semptomları tanı kriterleri içerisinde bulunmamakta ve özgülüğü değişken olan Schirmer testi gibi göz kuruluşunu dolaylı yoldan tespit eden testler yerine, göz kuruluşunun direkt göstergesi olan göz boyanma skoru (GBS) kullanılmaktadır. Ayrıca yeni kriterlerde AECG sınıflama kriterlerinden farklı olarak primer ve sekonder Sjögren sendromunun sınıflaması ayrı ayrı yapılmamış ve hastalar Sjögren sendromu olan ve olmayanlar olarak sınıflandırılmışlardır. Yine yeni kriterlerde farklı olarak anti nükleer antikor (ANA) ve romatoid faktör (RF) otoantikor kriterleri içerisinde yerini almıştır. Eski kriterlerde olduğu gibi yeni kriterlerde de geçmişte boyun bölgesine radyoterapi alanlar, graft versus host hastalığı, hepatit C, erişkin immün

yetmezlik sendromu (AİDS), sarkoidoz gibi hastalıkları olanlar dışlanmaktadır. Ayrıca eski kriterlerde bahsedilmeyen IgG4 ilişkili hastalıkların varlığı da dışlama kriteri olarak kabul edilmiştir.

**Tablo 1.1: Sjögren sendromu için AECG sınıflama kriterleri**

---

<b>I. Oküler semptomlar: Aşağıdaki sorulardan herhangi birine evet yanıtının verilmesi</b>
1. 3 aydan daha uzun süre her gün, devamlı, sıkıcı göz kuruluğu oldu mu ?
2. Gözlerinizde tekrarlayan kum ya da çakıl kaçma hissi var mı ?
3. Günde üç kereden daha fazla gözyaşı damlası kullandınız mı?
<b>II. Oral semptomlar: Aşağıdaki sorulardan herhangi birine evet yanıtının verilmesi</b>
1- Ağız kuruluğunu 3 aydan daha uzun süre, her gün hissettiniz mi?
2- Erişkin dönemde tekrarlayan ya da devamlı tükürük bezlerinde büyüme oldu mu?
3- Kuru yiyecekleri yutmaya yardımcı olması için sıklıkla sıvı içiyor musunuz ?
<b>III. Oküler bulgular: Aşağıdaki testlerden en az birisinin pozitif olması (objektif göz kuruluğu)</b>
1- Anesteziksiz olarak uygulanan Schirmer I testi $\leq 5$ mm (5 dakikada)
2- Rose bengal veya diğer boya skorları $\geq 4$ (van Bijsterveld'in skorlama sistemine göre)
<b>IV. Histopatoloji: Uzman histopatolojist tarafından değerlendirilen minör tükürük bezlerinde 4mm<sup>2</sup>lik glandüler dokuda lenfositik odak<sup>1</sup> sayısı <math>\geq 1</math></b>
<b>V. Tükürük bezi tutulumu:Aşağıdaki tanısal testlerden en az birinin pozitif olması (objektif ağız kuruluğu)</b>
1- Stimülasyonsuz tükürük salgınım miktarı testi (STSMT) $\leq 1,5$ ml (15 dakikada)
2- Ana kanalda tıkanıklık olmaksızın parotid sialografide diffüz sialektazi varlığı ( punktat, kaviter veya destrüktif paternde)
3- Tükürük sintigrafisinde gecikmiş geri alım, azalmış konsantrasyon ve / veya gecikmiş salgınım tespiti
<b>VI. Otoantikorlar: Aşağıdaki otoantikorların serum örneğinde tespit edilmesi</b>
1- Anti Ro (SSA) ve / veya Anti La (SSB)

---

Vitali C, 2002'den uyarlanmıştır, <sup>1</sup>Elli mononükleer hücreden oluşan fokal sialoadenit

### 1.1.4 Schirmer I Testi

Gözyaşı üretimi Schirmer I testi kullanılarak ölçülebilir. Testte küçük bir parça steril filtre kağıdı alt göz kapağının lateral 1/3'lük kesimine göz kapağının altına konur. Kağıdın 5 dakikada ne kadar ıslandığına bakılır. Eşik değerin altında ıslanma göz kuruluşunun dolaylı göstergesidir. Değişik yazarlar tarafından farklı eşik değerleri kabul edilmiştir. Schirmer, testin eşik değerini 15 mm, De roeth 10 mm, Van bijsterveld 5 mm almıştır (lee 1988). Eşik değerinin düşük alınması testin yalancı pozitifliğini azaltır,

**Tablo 1.2: AECG sınıflama kriterlerine göre sınıflama kuralları**

---

#### **Primer Sjögren sendromu için**

Eşlik eden hastalığı olmayanlarda primer Sjögren sendromu aşağıdaki gibi tanımlanır;

- a. En az biri IV veya VI olmak kaydı ile 6 kriterden 4'ünün varlığı,
- b. Kriter III, IV, V, VI'dan en az 3 tanesinin varlığı primer Sjögren sendromu için ayırt edici

#### **Sekonder Sjögren sendromu için**

Potansiyel eşlik eden hastalığı olanlarda (diğer iyi tanımlanmış bağ doku hastalıkları gibi) kriter I veya II' den biri ve kriter III, IV, V 'den 2'sinin varlığı sekonder Sjögren sendromu için ayırt edicidir

#### **Dışlama kriterleri:**

Geçmişte baş boyun bölgesine radyoterapi alma öyküsünün olması

Hepatit C enfeksiyonu

AİDS

Lenfoma öyküsünün olması

Sarkoidoz öyküsünün olması

Graft versus host hastalığı öyküsünün olması

Anti kolinerjik ilaç kullanım öyküsünün olması

---

AİDS: Eriskin immün yetmezlik sendromu ,Vitali C, 2002'den uyarlanmıştır



yalancı negatifliğini ise artırır. Test burun içerisine pamuk koyup nazolakrimal refleksin uyarılması sağlanarak yapıldığında Schirmer II, herhangi bir işlem yapılmadan uygulandığında Schirmer I testi olarak isimlendirilir. Daha sıklıkla kullanılan test Schirmer I testidir. Amerikan - Avrupa Konsensus Grubunun Sjögren sendromu sınıflama kriterlerinde Schirmer I testi, kriterlerden biri olup 5 dakikada 5 mm altında ıslanma varlığında test pozitif kabul edilir.

**Tablo 1.3: Sjögren sendromu için ACR klasifikasyon kriterleri**

---

Sjögren sendromu olduğunu düşündürür semptom ve bulguları olan kişilerde aşağıdaki 3 objektif kriterden en az 2'sinin varlığı:

1. Serum SSA ve / veya SSB'nin pozitif olması veya RF'nin pozitif olması ve ANA'nın  $\geq 1 / 320$  titrede pozitif olması
2. Minör tükrük bezi biyopsisinde (MTBB) 4 mm<sup>2</sup>'de 1 veya daha fazla fokal lenfositik sialoadenit olması
3. Göz boyanma skorunun 3 ve üzerinde olduğu kuru göz bulgularının varlığı (glokom için göz damlası kullanmamış olması veya son 5 yıl içinde korneal veya kozmetik göz kapak operasyon öyküsü olmaması kaydıyla)

Aşağıdaki durumlardan herhangi birinin varlığını, Sjögren sendromuyla ilgili çalışmalara veya tedavi serilerine katılım için dışlamayı gerektirir:

Geçmişte baş boyun bölgesine radyoterapi alma öyküsünün olması

Hepatit C enfeksiyonu

AİDS

Sarkoidoz

Amiloidoz

Graft versus host hastalığı

IgG4 ilişkili hastalıklar

---

Shiboski SC, 2012'den uyarlanmıştır

### **1.1.5 Gözyaşı Kırıcılık Zamanı (GKZ)**

Gözyaşı fonksiyonunu ve göz yaşının kornea yüzeydeki değişimini değerlendiren bir testtir (De Paiva 2004). Normal gözyaşı her göz kırpma hareketinden sonra kornea yüzeyinde koruyucu bir tabaka oluşturur. Göz kuruluğu olduğunda bu koruyucu tabaka yeterli süre kendini muhafaza edemez (Lemp 1971). Testin uygulamasında göz kapağı altına flourescein boyası damlatıldıktan sonra hastaya göz kapağını kırpması istenir ve göz yaşı tabakasında kırılmaların oluşmaya başladığı ana kadar geçen süre hesaplanır. Normal insanlarda göz kırpmasını takiben gözyaşında kırılma 15-20 saniye sürmektedir (Lemp 1973). Günümüzde GKZ 10 saniyenin altında ise gözyaşı film tabakasının bozuk olduğu kabul edilir. Gözyaşı kırıcılık zamanı keratokonjunktivitis sikka ilişkili korneal yüzey inflamasyonunun dolaylı bir göstergesi olmasına rağmen GKZ testinin göz semptomları ve korneanın epitelyal hastalığının şiddeti ile korelasyonu Schirmer I testinden daha iyidir (De Pativa 2004).

#### **1.1.6. Göz Boyalarının Geçmişi ve GBS**

Korneal yüzeyin vital boyalarla boyanması ilk olarak Pflugger tarafından 1882'de tanımlanmıştır (Pflugger 1982). Ancak Rose Bengal boyası ile göz boyanma paterninin tanınal önemini ilk tanımlayan Sjögren'dir (Sjögren 1933). İlerleyen yıllarda Sjögren'in uygulamasındaki boyanma paterninin derecelendirilmesi üzerinde çalışıldı. Van Bijsterveld tarafından 1969 yılında yapılan semi kantitatif boyanma metodu sonraki skorlama sistemlerine temel teşkil etti (Van Bijsterveld 1969). İlk olarak 1995 yılında kerotokonjunktivitis sikka için yeni bir skorlama sistemi kullanıldı (Lemp 1995). Burada korneanın boyanması için flourescein boyası ve konjunktivaların boyanması için Rose Bengal boyası kullanıldı ve bu boyama ile skorlamada belirgin bir ilerleme kaydedildi. Ancak bu karışık skorlamaya alternatif olarak 2003 yılında Bron tarafından yapılan Oxford skorlaması tanımlandı (Bron 2003). Oxford skorlamasında kornea boyanması için flourescein boyası, konjunktiva boyanması için ise Rose Bengal veya lissemin yeşili boyası kullanıldı. Rose Bengal boyası iritan bir boya olduğu için uygulamalarda hastalarda boyanmaya bağlı rahatsızlık oluşması nedeniyle daha az iritan olan lissemin yeşilinin kullanılması benimsenmeye başlandı. Son olarak 2009 yılında korneanın flourescein boyası, konjunktivaların ise lissemin yeşili boyası ile boyandığı Oxford skorlamasına göre daha basit bir skorlama olan GBS tanımlandı (Whitcher 2009). Bu skorlamada kornea için maksimum 6, bulbar ve nazal konjunktivalar için maksimum 3'er puan olmak üzere her göz için maksimum 12 puan üzerinden skorlama yapıldı (Şekil 1.1). Bu skorlamada


lissem in yeşili boyası ile boyanan nasal ve temporal konjunktivalar, fluorescein boyası ile boyanan kornea, semi kantitatif olarak boyanma şiddetine göre derecelendirildi. Göz boyanma skorlaması 2012 yılında ACR tarafından revize edilen Sjögren sendromu sınıflama kriterlerindeki 3 kriterden birini oluşturmaktadır.

**OKÜLER BOYANMA SKORLAMASI**

sağ göz

**Boyanan Paternin Skoru**

Lissem in yeşili Konjunktiva		Fluorescein Kornea	
Derece	Noktalar	Derece	Noktalar
0	0-9	0	0
1	10-32	1	1-5
2	33-100	2	6-30
3	>100	3	>30




Sadece fluorescein boya ile kornea boyanmasında kullanılan ekstra puanlama

+1 Birleşen boyanma paterni  
 +1 Pupiller boyanma  
 +1 Bir veya daha fazla flaman

Total oküler boyanma skoru

sol göz

Lissem in yeşili Konjunktiva		Fluorescein Kornea	
Derece	Noktalar	Derece	Noktalar
0	0-9	0	0
1	10-32	1	1-5
2	33-100	2	6-30
3	>100	3	>30



+1 Birleşen boyanma paterni  
 +1 Pupiller boyanma  
 +1 Bir veya daha fazla flaman

Total oküler boyanma skoru

**Keratokonjunktivitis sikka şiddetini belirlemek için her göz 0-12 arasında derecelendirilir**

**Şekil 1.1: Göz boyanma skorlaması**

### 1.1.7 Stimülasyonsuz Tükrük Salınım Miktarı Testi (STSMT)

Tükrük miktarını değerlendirmek için kullanılan testler içerisinde parotid bezi siyalografisi gibi invaziv ve parotid bezi sintigrafisi gibi görüntüleme esasına dayalı pahalı işlemler olduğu gibi saxon testi ve STSMT gibi noninvaziv, kolay, ucuz testler de bulunmaktadır. Saxon testi stimülasyonlu tükrük salgınım miktarını ölçen bir testtir. Stimülasyonsuz tükrük salgınım miktarı testi ise herhangi bir tükrük uyarını olmadan kolay bir şekilde uygulanabilen, genel kabul görmüş, ucuz bir testtir. Bu test AECG Sjögren sendromu sınıflama kriterleri içinde ağız kuruluşunun objektif değerlendirilmesinde kullanılan testlerden bir tanesidir (Vitali 2002). Test uygulanmadan önce hasta bir kez dışarıya tükürür sonra ağızda biriken tükürüğü ölçülü bir kap içerisinde biriktirir. On beş

dakika içinde biriktirilen tükürük volümü ölçülerek test tamamlanır. Stimülasyonsuz tükürük salgınım miktarı testinde eşik değeri dakikada 0,1 ml olarak kabul edilmektedir (Löfgren 2012). Amerika-Avrupa Konsensus Grubu Sjögren sendromu sınıflama kriterlerinde STSMT'de tükürük salgınımı 15 dakikada 1,5 ml ve altında çıkması tanı kriterlerinden biridir (Vitali 2002).

### **1.1.8 Minör Tükürük Bezi Biyopsisi (MTBB)**

Sjögren sendromundan şüphelenilen hastalarda MTBB önemli bir tanısal araçtır. Tükürük bezi biyopsisi uygulanırken alt dudakın travmatize olmamış bir bölgesinden 5 mm'lik kesi yapılır ve tükürük bezleri askıya alındıktan sonra kesilip dışarı çıkartılarak işlem tamamlanır. Normal bir biyopsi materyali tükürük bezi dokusundan en az 4 lobülü içermelidir (Daniels 1992). Histopatolojik incelemede anahtar bulgu fokal lenfosit topluluklarıdır ve birikim genellikle lobülün ortasından başlar. En yaygın olarak kullanılan skorlama sisteminde lenfosit odağı 50'nin üzerinde lenfositin oluşturduğu küme olarak tarif edilmektedir (Greenspan 1974, Daniels 1994). Minör tükürük bezi biyopsisinde skorlama yapılırken en sık kullanılan skorlama Chisholm ve arkadaşlarının yaptığı sınıflamadır (Chisholm 1968). Bu sınıflamaya göre 4mm<sup>2</sup>'lik tükürük bezi dokusundaki lenfosit infiltrasyonunun şiddetine bağlı olarak 0 ile 4 arasında bir derecelendirme yapılmıştır (Tablo 1.4). Hem AECG hem de ACR kriterlerinde MTBB materyalinin histopatolojik incelemesinde 4mm<sup>2</sup>'lik tükürük bezi dokusunda en az 1 lenfosit odağının olması kriterlerden bir tanesidir. Dolayısıyla Chisholm ve arkadaşlarının sınıflamasına göre AECG ve ACR Sjögren sendromu sınıflama kriterlerinin karşılanabilmesi dudak MTBB'de lenfosit infiltrasyonunun Chisholm histopatolojik sınıflamasına göre derece 3 veya derece 4 olması gerekmektedir.

## **1.2 Çölyak Hastalığı**

### **1.2.1 Genel Bilgiler**

Çölyak hastalığı gluten maruziyeti sonrası oluşup gluten maruziyeti kesilince düzelen ince bağırsaklarda mukozal inflamasyon, villöz atrofi, kript hiperplazisi ile karakterli bir hastalıktır. Hastalarda değişen sıklıkta histopatolojik bulgular ve semptomların olması nedeniyle tanı komplike olabilmektedir. Bu sebeple çölyak hastalığının birçok klinik alt tipi tanımlanmıştır. Klinik alt tiplerin önemi bilinmemektedir. Asemptomatik kişilerde uzun dönemdeki riskler net olmadığı için bu kişilerde glutensiz

diyet uyumu azdır. Çölyak hastalığında bazı otoantikorlar serumda tespit edilebilmekte bu testler hastalığın taramasında önemli yer tutmaktadır.

**Tablo 1.4: Dudak MTBB'de kullanılan Chisholm histopatolojik sınıflaması**

<i>Derece</i>	<i>Dört mm<sup>2</sup>'lik tükrük bezi dokusundaki lenfosit miktarı</i>
O	Yok
1	Hafif infiltrasyon
2	Orta düzey infiltrasyon veya 1 odaktan <sup>1</sup> az lenfosit
3	Bir odak
4	Birden fazla odak

<sup>1</sup>50 veya daha fazla lenfosit-histiyosit kümesi,Chisholm ve ark. 1968'den uyarlanmıştır

### 1.2.2 Tanısal Yaklaşım

Çölyak hastalığı tanısı aslında glutene maruz kalmış kişilerin duodenum biyopsisinde villus atrofisi olup glutensiz diyet sonrasında yapılan ikinci biyopside mukozal bulguların düzeldiğinin gösterilmesi ile konur. Bu hastaların büyük bir kısmında otoantikor pozitifliği de vardır (Burgin-Wolf A 1991). Ancak çölyak hastalığından şüphe duyulan tüm hastalarda bu tarz bir girişimsel yaklaşım klinik pratikte pek uygun değildir. Daha akılcı olan yaklaşım çölyak hastalığından şüphe edilen kişilerde otoantikora bakılmasıdır. Çölyak hastalığının taramasında sıklıkla bakılan otoantikorlar; Anti endomisyum (AEM)-IgA, anti doku trans glutaminaz (ADTG)-IgA, deamine antigliadin-IgA'dır. Bu otoantikorlar negatifse ve hastalarda düşük IgA düzeyleri varsa o zaman aynı otoantikorların IgG düzeylerine de bakılabilir. Tarama amaçlı olarak sıklıkla kullanılan testler AEM-IgA ve ADTG-IgA'dır. Otoantikor pozitifliği olanlara duodenal biyopsi gerekmektedir. Otoantikorları pozitif olup duodenum biyopsisi çölyak hastalığını destekler histopatolojik bulgulara sahip olan kişilere çölyak tanısı konur. Bazen otoantikor pozitif olan bir kısım hastada mukoza biyopsisi normal gelebilir. Yalancı otoantikor pozitifliği nadir görülen bir durumdur ve çölyak hastalığı intestinal mukozada bazen yamalı tutulum yapabilmektedir. Ayrıca hastaların bir kısmı halihazırda çölyak diyeti yapıyor olabilir ve bu durumda otoantikorlar pozitif olmasına rağmen mukoza görünümü normal olabilir.

Böyle bir durumda yapılabilecek en iyi yaklaşım kişilere 2-6 haftalık glutenden zengin beslenme sonrasında biyopsinin birçok odaktan örnek alınarak tekrarlanmasıdır. Yeni biyopside çölyak destekler histopatolojik bulgular varsa çölyak tanısı konur. Glutenden zengin diyetle rağmen duodenum biyopsisi normal olanlarda çölyak hastalığı dışlanabilir. Bu yaklaşımı hastaların bir kısmı kabul etmek istemeyebilir veya uygulama güçlüğü olabilir bu yüzden bu kişilerde HLA DQ2 ve HLA DQ8 bakılabilir (Rubio-Tapia 2013). Bu şekilde biyopsi sonucu çölyak hastalığı ile uyumlu olmak kaydı ile önceden tanı almış olup diyet yapmakta olan otoantikör negatif kişilerde veya nadiren otoantikörleri hiç pozitif olmamış kişilerde genetik testi yapılarak çölyak tanısı konabilir.

### **1.2.3. İnce Bağırsak Biyopsisi**

Çölyak serolojisi pozitif olanlar veya serolojiye bakılmaksızın tipik çölyak kliniği olanlardan endoskopik girişimle ince bağırsak biyopsisi yapılmalıdır. Endoskopik biyopsi işlemi yapılırken duodenal bulbustan en az 2 parça alınmalıdır. Hatta patolojik incelemenin sensitivitesini arttırmak için duodenum distalinden de parça alınabilir (Evans 2011, Pais 2008). Çölyak hastalarında endoskopik görüntüde mukoza atrofik görülebilir ve şeffaf fissürler bulunabilir. Villüsler granüler veya taraksı görünümde olabilir, ancak bu bulgular çölyak hastalığına spesifik değildir ve çölyak dışı başka patolojilerde de görülebilirler (Shah 2000). Çölyak hastalığındaki histolojik bulgular orta düzey bulgular olan intraepitelyal lenfosit artışından şiddetli bulgular olan total mukozal atrofiye kadar değişen bir spektrumda görülebilir (Rubin 1960, Fry 1972, Marsh 1995). Çölyak hastalığının histopatolojik sınıflamasında sıklıkla kullanılan Marsh skorlaması 2000 yılında modifiye edilmiştir (Marsh 1992, Oberhuber 2000). Marsh skorlaması daha genel bir skorlamadır. Bu skorlamaya göre çölyak hastalığına bağlı ince bağırsak histopatolojisi 0'dan 4'e kadar derecelendirilmiştir. Tip 0'da mukoza normaldir ve intraepitelyal lenfosit sayısı artmamıştır. Tip 1'de villüs yapısı ve kripler normaldir ancak intraepitelyal lenfosit sayısı artmıştır. Tip 2'de villüsler normaldir kripler hiperplazisi vardır ve intraepitelyal lenfosit sayısı artmıştır. Tip 3, çölyak hastalığının destrüktif bulgularla giden histopatolojik formudur. Bu tipte değişen derecelerde villöz atrofi vardır ve buna bağlı olarak da modifiye Marsh skorlamasında marsh skorlamasından farklı olarak alt tiplendirmeler yapılmıştır. Tip 4'te mukoza tamamen düzdür ve kripler normaldir. Bu form bazıları tarafından hastalığın geri dönüşümsüz formu bazıları tarafından da özellikle çocukluk döneminde ciddi olarak etkilenmiş kişilerdeki eski lezyonlar olarak tanımlanmıştır

(Oberhuber 2000). Tip 3 ve Tip 4 Çölyak hastalarının ince bağırsak biyopsilerinde sıklıkla görülen tiptir. Çölyak hastalarının histopatolojik sınıflamasında kullanılan modifiye Marsh skorlaması Tablo 1.5'te özetlenmektedir (Rubio-Tapia 2013).

**Tablo 1.5: Çölyak hastalığında modifiye Marsh histolojik klasifikasyonunu**

	İntraepitelyal lenfosit artışı <sup>1</sup>	Kript hiperplazisi	Villöz atrofi
Tip 0	Hayır	Hayır	Hayır
Tip 1	Evet	Hayır	Hayır
Tip 2	Evet	Evet	Hayır
Tip 3a	Evet	Evet	Evet (parsiyel)
Tip 3b	Evet	Evet	Evet (subtotal)
Tip 3c	Evet	Evet	Evet (total)
Tip 4	Hayır	Hayır	Evet

<sup>1</sup> Yüz enterosit başına intra epitelyal lenfosit > 40, Rubio-Tapia 2013'ten uyarlanmıştır

#### 1.2.4. Çölyak Hastalığı ve Otoimmün Hastalıklar

Çölyak hastalığı gluten maruziyeti ile tetiklenen immün kökenli bir hastalıktır. HLA DQ2 ve HLA DQ8 birlikteliği ile yakın ilişkisi, diğer otoimmün hastalıklarla olan birliktelikleri ve histopatolojik olarak lenfosit infiltrasyonunun olması immün kökenli olduğunun kanıtlarıdır. Çölyak hastalığının diğer otoimmün hastalıklarla olan birlikteliği de birçok çalışmada gösterilmiştir (Lancaster-Smith 1974, Colin 1994, Denham 2013). Bu çalışmalardan birinde çölyak hastaları ve kontrol grubu hastane kayıtlarına göre taranmış ve çölyak grubunda kontrol grubuna göre insülin bağımlı diabetes mellitus, bağ doku hastalıkları, Sjögren sendromu sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş (Lancaster-Smith 1974). Diğer bazı çalışmalarda da çölyak hastalarında; Tip 1 DM, Addison hastalığı, otoimmün tiroidit, Graves hastalığı, otoimmün hepatit birlikteliklerinden bahsedilmektedir (Elfström p 2007, Hadithi 2007, Rubio-Tapia 2007, Cmarca 2012). Bağ doku hastalıkları ve çölyak hastalığı arasındaki ilişkiye yönelik başka

çalışmalarda yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada bağ doku hastalıklarında çölyak prevalansına bakılmış ve Sjögren sendromunda %12, SLE'de %6, sistemik sklerozda %7, romatoid artritte %2 oranında çölyak hastalığı saptanmıştır (Luft 2003). Çölyak hastalarında vaka sunumları şeklinde SLE hastalığı tanımlanmıştır (Komatireddy 1995). Kronik artritli hastalarda çölyak hastalığının prevalansı %1,5 ve %2,5 olarak saptanmıştır (George 1996, Lepore 1996). Antifosfolipid antikör sendromlu hastalarda çölyak hastalığı prevalansı %14 bulunmuştur (Shamir 2003).

### **1.2.5. Çölyak Hastalığı ve Sjögren Sendromu**

Sjögren sendromu ve çölyak hastalığı otoimmün kökenli hastalıklardır. Her 2 hastalıkta da histopatolojik olarak değişen derecelerde lenfosit infiltrasyonları olmaktadır. Sjögren sendromu tek başına görülebildiği gibi (primer Sjögren sendromu) diğer bağ doku hastalıklarına eşlik etme (sekonder Sjögren sendromu) eğiliminde de olabilmektedir. Çölyak hastalığının diğer otoimmün hastalıklarla olan birlikteliği göz önünde bulundurulduğunda Sjögren sendromu sıklığının çölyak hastalarında artmış olabileceği düşünülebilir. Literatürde Çölyak hastalığı ve Sjögren sendromu ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalar vardır. Sjögren sendromu ve çölyak hastalığı ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda genellikle Sjögren sendromunda çölyak hastalığı taranmıştır. Çölyak hastalarında otoimmün hastalıkların hastane kayıtlarına göre tarandığı bir çalışmada Sjögren sendromu da sorgulanmış ve Sjögren sendromunun çölyak hastalığıyla en çok ilişkili olan bağ doku hastalığı olduğu sonucuna varılmıştır (Colin 1994). Aynı çalışmada Sjögren sendromunun hastane kayıtlarına dayalı olarak tarandığında sıklığı %3.3 olarak saptanmış ve kontrol hastalarına göre (%0,3) sıklığının artmış olduğu sonucu çıkmıştır. Yapılan 2 küçük serili çalışmada Sjögren sendromunda çölyak hastalığının prevalansı %12 ve %14,4 olarak saptanmıştır (Iltanen 1999, Luft 2003). Çölyak hastalarında Sjögren sendromunun kesitsel olarak tarandığı çalışma bulunmamaktadır. Hastane kayıtlarının incelendiği çalışmadaki kontrol grubunda Sjögren sendromu prevalansı Sjögren sendromu sıklığının toplumda araştırıldığı çalışmalardaki oranlara göre çok düşüktür (Colin 1994). Ayrıca bu çalışmada %3,3 olarak bulunan Sjögren sendromu sıklığı bir çok toplum kökenli prevalans çalışmalarındaki Sjögren sendromu sıklığına yakındır.

Sjögren sendromu, hafif seyirli olduğunda silik klinik semptomlarla seyrettiği ve major semptomları göz, ağız kuruluğu gibi toplum genelinde sık görülen semptomlar



olduğu için spesifik olarak tarama yapılmadığında gözden kaçabilecek bir hastalıktır. Bu hastalığın prevalansının hastane kayıtlarına göre taranmasının hastalığın gerçek prevalansı hakkında yeterli bilgi vermeyeceğini düşünmekteyiz. Bu yüzden mevcut literatür bilgileriyle çölyak hastalarında Sjögren sendromu sıklığının normal popülasyona göre artıp artmadığı yorumu yapılamaz. Ayrıca mevcut literatür verilerine göre çölyak hastalarındaki Sjögren sendromu sıklığı bilinmemektedir. Biz çalışmamızda çölyak hastalığı tanısı konmuş olan hastalarda ve hasta refakatçilerinde kesitsel olarak Sjögren sendromu sıklığını taramayı ve her 2 grup arasındaki sıklığı karşılaştırmayı amaçladık. Planladığımız çalışma çölyak hastalarında kesitsel olarak Sjögren sendromu sıklığının kontrollü olarak araştırıldığı ilk çalışmadır.

## **2. GEREÇ ve YÖNTEM**

### **2.1. Hasta Grubunun Seçimi**

Çalışmamızdaki hasta grubu katılımcıları, Konya Çölyak Derneği (KÇD) takipli hastalar ve 1.3.2013 tarihi ile 1.11.2013 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi (NEÜMTF) İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı (ABD) Gastroenteroloji Bilim Dalı (BD) polikliniğine kontrol amaçlı gelen çölyak tanılı hastalar arasından gönüllü olanlardır. Konya Çölyak Derneği'nden takipli hastalar ile telefonla görüşerek çalışma hakkında bilgi verildikten sonra gönüllü olanlar hastaneye davet edildi. Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Gastroenteroloji BD polikliniğine başvuran çölyak tanılı hastalarla yüz yüze görüşülerek çalışma hakkında bilgi verildi ve gönüllüler çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların çölyak tanısı konarken yapılmış eski tetkikleri incelendi. Duodenum biyopsisi olmayanlar çalışma dışı bırakıldı. Duodenum biyopsisinde villus atrofi olup AEM-IgA, ADTG-IgA testlerinden en az bir tanesi pozitif olanlar çalışmaya dahil edildi. Duodenum biyopsisinde villüs atrofi olup tipik çölyak kliniği olmasına rağmen antikör tetkikleri negatif olanlar içinden genetik testleri yapılmış olup HLA DQ2 veya HLA DQ8 pozitif olan katılımcılar çalışmaya dahil edildi. Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Patoloji BD'da duodenum biyopsi preparatları değerlendirilmiş olup Marsh skorlaması yapılmamış olanlar ile diğer patoloji merkezlerinde değerlendirilen preparatlardan temin edilebilenlerin tümüne tekrar bakılarak Marsh skorlaması yapıldı.

### **2.2. Kontrol Grubunun Seçimi**

Çalışmamızdaki kontrol grubu katılımcıları 1.3.2013 tarihi ile 1.11.2013 tarihleri arasında NEÜMTF İç Hastalıkları ABD kliniklerinde yatan hastaların ve NEÜMTF İç Hastalıkları ABD Romatoloji BD polikliniğine gelen hastaların refakatçilerinden gönüllü olanlardır.

Tüm kontroller daha önceden boyun bölgesine radyoterapi almış olup olmadıkları, lenfoma, graft versus host hastalığı, kronik hepatit C infeksiyonu veya erişkin immün yetmezlik sendromu öyküsü olup olmadıkları yönünden sorgulandı. Hikayesinde sorgulanan durumların varlığından şüphe edilenler çalışmaya dahil edilmediler.

### **2.3. Sjögren Sendromunun Taranması**

Tüm katılımcılar Sjögren sendromu için 4 aşamalı olarak tarandı. İlk aşamada ağız ve göz kuruluk şikayetleri sorgulandı. Göz ve ağız kuruluğu semptomlarını sorgulamak için her şikayet için 3'er soru olmak üzere toplam 6 soru soruldu (Tablo 2.1). İlk 3 sorudan en az birini evet olarak cevaplandıran katılımcılarda göz kuruluğu şikayetinin olduğu, ikinci 3 sorudan en az birini evet olarak cevaplandıran katılımcılarda ağız kuruluğu şikayetinin olduğu kabul edildi. Sadece göz ve / veya ağız kuruluk şikayeti olan katılımcılarda 2. aşamaya geçilerek Schirmer I testi, GKZ ve STSMT yapıldı.

### **2.3.1. Schirmer I Testi**

Testin uygulamasında küçük bir parça steril filtre kağıdı her iki alt göz kapağının lateral 1/3'lük kesimine, göz kapaklarının altına kondu. Kağıdın 5 dakikada milimetre cinsinden ne kadar ıslandığına bakıldı. Her iki göz için ıslanma miktarının aritmetik ortalaması alınarak kayıt edildi.

### **2.3.2 Göz Yaşı Kırıcılık Zamanı**

Testin uygulamasında göz kapağı altına fluorescein boyası damlatıldıktan sonra hastaya göz kapağını kırpması istendi ve mavi ışık altında göz yaşı tabakasında kırılmaların oluşmaya başladığı ana kadar geçen süre saniye cinsinden hesaplandı. Her iki göz için hesaplanan GKZ'nın aritmetik ortalaması alınarak kayıt edildi.

### **2.3.3. Stimülasyonsuz Tükürük Salınım Miktarı Testi (STSMT)**

Katılımcılara cam huni ve altına yerleştirilmiş ölçülü kap verildi. Testin uygulamasında katılımcılardan bir kez ağızlarındaki tükürüğü dışarı tükürdükten sonra 15 dakika boyunca ağızlarında biriktirdikleri tükürüğü cam huni içine tükürerek ölçülü kap içerisinde biriktirmeleri istendi. Ölçülü kap içinde 15 dakikada biriktirilen tükürük miktarı kayıt edilerek test sonlandırıldı.

Schirmer I, GKZ, STSMT'de anlamlı olarak bozukluk olduğunun tespit edilmesi için kabul edilen eşik değerler Tablo 2.2'de görülmektedir. Testlerden en az birinde anlamlı bozukluk tespit edilen katılımcılarda 3. aşamaya geçildi. Üçüncü aşamaya geçen tüm katılımcılara GBS yapıldı ve katılımcılardan alınan serum örneğinde otoantikör testleri çalışıldı.

**Tablo 2.1: Göz ve ağız kuruluğu şikayetlerini tespit etmek için katılımcılara sorulan sorular**

---

II. Göz kuruluğunun sorgulanması<sup>1</sup>

1. Üç aydan daha uzun süre her gün, devamlı, sıkıcı göz kuruluğu oldu mu ?
2. Gözlerinizde tekrarlayan kum ya da çakıl hissi var mı ?
3. Günde üç kereden daha fazla gözyaşı damlası kullandınız mı?

---

III. Ağız kuruluğunun sorgulanması<sup>2</sup>

- 4- Ağız kuruluğunu 3 aydan daha uzun süre, her gün hissettiniz mi?
- 5- Erişkin dönemde tekrarlayan ya da devamlı tükürük bezlerinde büyüme oldu mu?
- 6- Kuru yiyecekleri yutmaya yardımcı olması için sıklıkla sıvı içiyor musunuz ?

---

<sup>1</sup>Sorulardan herhangi birine evet cevabını verenlerde göz kuruluğu şikayetinin olduğu kabul edildi

<sup>2</sup>Sorulardan herhangi birine evet cevabını verenlerde ağız kuruluğu şikayetinin olduğu kabul edildi

#### **2.3.4. Göz Boyanma Skoru (GBS)**

İkinci aşamadaki testlerden herhangi birinde bozukluk tespit edilen tüm katılımcılara GBS yapıldı. Göz boyanma skoru değerlendirilmesi yapılırken kornea değerlendirilmesi fluorescein boyası ile, nasal ve bulbar konjunktivaların değerlendirilmesi ise lissemin yeşili boyası ile yapıldı. Önce fluorescein boyası göz kapağı altına damlatıldıktan sonra katılımcıya gözkapağını bir kez kırpması söylendi ve boyanma olduktan sonra 4. ve 8. dakikalar arasında kornea skorlaması yapıldı. Oluşan noktasal epitelyal erezyon (NEE) sayısı yoksa skor 0, NEE sayısı 1-5 arasında ise skor 1, NEE sayısı 6-30 arasında ise skor 2, NEE sayısı 30 üzerinde ise skor 3 olarak raporlandı. Ek olarak pupil üzerinde boyanma, birleşen lezyonlar, flaman varlığında her biri için fazladan 1'er puan eklenerek toplam kornea skorlaması en çok 6 puan olacak şekilde skorlandı. Kornea skorlamasından sonra lissemin yeşili kullanılarak nasal ve bulbar konjunktiva skorlaması yapıldı. Önce 1 damla lissemin yeşili her iki gözde alt fornikslere damlatıldı

sonra 2 dakika içerisinde skorlama yapıldı. Noktasal boyanma sayısı (NBS) 0-9 arasında ise skor 0, 10-32 arasında ise skor 1, 33-100 arasında ise skor 2, 100 üzerinde ise skor 3 olarak raporlandı. Toplam GBS, kornea toplam skoru, nasal ve bulbar konjunktivaların toplam skorlarının toplanması ile 12 puan üzerinden skorlandı (Şekil1.1). Her 2 gözün GBS'si değerlendirilirken hangi gözün skoru daha büyük ise o skor her 2 gözün ortak GBS'si olarak raporlandı.

**Tablo 2.2: Göz yaşı kırıcılık zamanı, STSMT ve Schirmer I testlerinin anlamlı olarak bozuk kabul edilmesi için çalışmada kabul edilen eşik değerler**

GKZ <sup>1</sup>	≤ 10 saniye
STSMT <sup>2</sup>	≤ 1.5 ml
Schirmer I <sup>3</sup>	≤ 10 mm

<sup>1</sup>Gözyaşı kırıcılık zamanı, <sup>2</sup>Stimülasyonsuz tükürük salgınım miktarı testi (Onbeş dakikada),<sup>3</sup>Beş dakikada değerlendirilen Schirmer I testi

### 2.3.5. Otoantikolar

İkinci aşamadaki testlerden herhangi birinde bozukluk olan tüm katılımcılardan 1 / 100 titrede indirekt immünflorasan ANA (İİA), RF çalışıldı ve serum örneği alınarak 15 dakika 5000 devirde santrifüj edildikten sonra epandorflar içine kondu, daha sonra tekrar çalışmak üzere -80 C derecede saklandı. Çalışma sonunda çözdürülen serum örneklerinden immün blot tekniikle SSA, SSB ve daha önceki testlerde 1 / 100 İİA pozitif gelenlerden 1 / 320 titrede İİA çalışıldı.

### İndirekt İmmünflorasan ANA (İİA) Çalışılma Prosedürü:

*Gerekli Solüsyonların Hazırlanması:*

Fosfat tamponlu salin (PBS) + Tween 20 hazırlanışı: 10,2 gram fosfat tamponu içine azar azar distile su konarak tampon eritilir kalan distile su ve 2 ml tween 20 tampona eklenerek karıştırılır.

Konjugat hazırlanışı: 50 mikron konjugat 200 mikron (PBS + Tween 20) ile karıştırıldı

#### *Çalışma Aşamaları:*

1. Aşama: 1 / 100 titrede çalışılacak olanlarda 10 mikron katılımcı serumu 990 mikron PBS + tween 20 ile karıştırıldı. 1 / 320 titrede çalışılacak olanlarda 10 mikron katılımcı serumu 3190 mikron (PBS + tween 20) ile karıştırıldı.

2. Aşama: 30 mikron dilüe edilmiş serum titerplane üzerine pipetlendi ve üzerine slayt kapatıldı. Otuz dakika oda sıcaklığında beklendi. Hazırlanan PBS + tween 20 slayt üzerine döküldü. Daha sonra slayt PBS + tween 20 konan şalede 5 dakika bekletildi.

3. Aşama: Yıkanan slaytların arkası kurulandı, titerplane yıkandı kurulandı. Hazırlanan konjugattan titerplane üzerine 20 mikron pipetlendi. Slayt titerplane üzerine kapatıldı. Otuz dakika oda sıcaklığında karanlık alanda beklendi. Hazırlanan PBS + tween 20 slayt üzerine döküldü ve slayt PBS + tween 20 konan şalede 5 dakika bekletildi.

4. Aşama: Titerplane üzerine lamel kondu. Üzerine 1'er damla gliserol fosfat tamponu damlatıldı. Yıkanan slaytların arkası yumuşak kağıtla kurulandı. Lamel üzerine slayt kapatıldı.

#### *Değerlendirme:*

Substrat hücre olarak HEp 20-10 ve maymun karaciğer hücreleri kullanıldı. Florasan mikroskop altında incelendi ve hem HEp 20-10 hem de maymun karaciğer substrat hücrelerinde nükleusta boyanma olanların testi pozitif kabul edildi.

#### **İmmünblot SSA, SSB Çalışma Prosedürü:**

##### *Konsantre Solüsyonların Hazırlanması:*

Yıkama tamponu: Her strip için gereken 9 ml distile su içine 1 ml konsantre yıkama solüsyonu kondu iyice karıştırıldı. (1 / 10 oranından dilüsyon)

Enzim konjugat: Her strip için 1,35 ml örnek tampon içine 0,15 ml kansantre konjugat kondu karıştırıldı. (1 / 10 oranında dilüsyon)

Serum örnekleri: Her strip için 1,5 ml örnek tampon içine 0,015 ml serum kondu ve karıştırıldı (1/101 oranında dilüsyon)

Pozitif kontrol: 1,5 ml örnek tampon içine 0,015 ml kontrol kondu (1 / 101 oranında dilüsyon)

#### *İnkübasyon:*

Stripler çıkartılıp boş inkübasyon tepsinine kondu. Striplerin üzerine 1,5 ml örnek tampon kondu. Karıştırıcı üzerinde 5 dakika inkübe edildi. Süre dolduktan sonra kanallardaki sıvı aspire edildi. Kanallara 1,5 ml dilüe edilmiş serum kondu. Karıştırıcı üzerinde 30 dakika inkübe edildi. Süre dolunca serum aspire edildi sonra yıkama tamponu eklenerek 5 dakika karıştırıcı üzerinde bekletildikten sonra aspire edilerek yıkama işlemi yapıldı. Yıkama işlemi 3 kez tekrarlandı. Kullanıma hazır enzim konjugattan kanallara 1,5 ml kanallara pipetlenir ve karıştırıcı üzerinde 10 dakika inkübe edildi.

#### *Sonlandırma ve Değerlendirilme:*

Tüm kanallardan sıvı aspire edildikten sonra 3 kez 1'er dakika distile su ile yıkanarak işlem sonlandırıldı. Stripler kurumaya bırakıldı. Kuruyan tüm striplerde kontrol bantlarının olduğu kontrol edildi. Striplerde hangi bantlarda pozitiflik olduğu Euroline Scan ile değerlendirildi.

#### **Romatoid Faktör Çalışma Prosedürü:**

Romatoid faktör nefelometrik yöntem ile bakıldı eşik değer 20 IU / ml alındı.

Çalışmanın 3. aşamasında GBS 3 ve üzerinde olan tüm katılımcılarda veya ACR sınıflama kriterlerindeki otoantikör kriterini karşılayan tüm katılımcılarda 4. aşamaya geçildi. Ayrıca AECG sınıflama kriterlerine göre ağız kuruluğu, göz kuruluğu, Schirmer testi  $\leq 5$  mm, STSMT  $\leq 1,5$  ml kriterlerinden 3'ünü karşılayan katılımcılarda da 4. aşamaya geçildi. Çalışmanın 4. aşamasında tüm katılımcılara dudak MTBB yapıldı. Dudak MTBB yapılan katılımcılar tablo 2.3'te görülmektedir.

#### **2.3.6 Minör Tükrük Bezi Biyopsisi ve Histopatolojik Değerlendirme**

Biyopsi yapılacak katılımcıların alt dudak içi batikon ile temizlendikten sonra biyopsi lokalizasyonu belirlendi ve prilokain ile lokal anestezi sağlandı. Anestezi sağlandıktan sonra bistüri ile 5 mm'lik kesi yapıldı ve tükrük bezi dokusu pens yardımı ile dışarı çekilip askıya alındıktan sonra bistüri yardımı ile en az 4 lob içerecek büyüklükteki tükrük bezi dokusu çıkartılarak patoloji bölümüne %10'luk formol solüsyonunda gönderildi.

**Tablo 2.3: Katılımcılarda minör tükrük bezi biyopsisi yapıma kriterleri**

SSA veya SSB pozitif olanlar	Tüm katılımcılar
ANA 1 / 320 titrede pozitif	
ve	Tüm katılımcılar
RF pozitif <sup>1</sup> olanlar	
GBS <sup>2</sup> ≥ 3	Tüm katılımcılar
1-Göz kuruluk semptomu olanlar	
2-Ağız kuruluk semptomu olanlar	
3-Schirmer I testi ≤ 5mm (5 dakika)	4 kriterden 3'üne sahip olanlar
4-STSM <sup>3</sup> ≤ 1.5 ml (15 dakika)	
<sup>1</sup> Romatoid faktör ≥ 20 IU / ml, <sup>2</sup> Göz boyanma skoru (Whitcher 2010), <sup>3</sup> Stimülasyonsuz tükrük salınım miktarı testi	

%10 luk formaldehit solusyonu içerisine tespit edilen dokular kasetlenerek ototeknikon (Leica ASP 300) cihazında doku takip işlemine alındı. Takip işlemi tamamlanan dokular parafin bloklara gömüldükten sonra mikrotom cihazında kesit alma işlemine alındı. Tüm bloklardan 5 mikron kalınlığında lamlara kesit alındı. Kesitler hematoksilin-eozin ile boyandı, boyası yapılan preparatlar Olympus BX51 model ışık



mikroskopu yardımıyla değerlendirildi. Histopatolojik olarak dokular Chisholm sınıflamasına göre değerlendirildi (tablo 1.4).

### **2.3.7. Sjögren Sendromu Sınıflandırılması**

Sjögren sendromu sınıflaması ACR (Tablo 1.3) ve AECG (Tablo 1.1, 1.2) sınıflama kriterlerine göre yapıldı.

### **2.4. İstatistiksel Analiz**

Verilerin analizinde SPSS for Windows 16.0 (Chicago, IL) paket programı kullanıldı. Sürekli değer alan değişkenler aritmetik ortalama, standart sapma, maximum - minimum değerleriyle birlikte verildi. Normal dağılım gösteren bağımsız değişkenlerin iki grup arasındaki karşılaştırmalarında bağımsız örneklem t testi kullanıldı. Kategorik değer alan değişkenlerin gruplarla olan karşılaştırmalarında Pearson Ki-kare, Fisher'in kesin Ki-kare testi kullanıldı. Çalışmada %95 anlamlılık düzeyi kabul edildi ( $p < 0.05$ ).

### 3. BULGULAR

#### 3.1 Çalışmaya Dahil Edilen Katılımcıların Demografik Özellikleri

Çölyak tanısı ile takip edilmekte olan 117 hasta değerlendirilmeye alındı. Tanı kriterlerini karşılamayan 33 hasta çalışma dışı bırakıldı. Hasta grubuna dahil edilenlerden 2 tanesi tükrük bezi biyopsisi, bir tanesi de göz boyama testi aşamasında çalışmadan çıkmak istediği için çalışmadan çıkartıldı. Böylece 81 katılımcı çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu için 103 katılımcı değerlendirilmeye alındı. Üç katılımcı otoantikör çalışılması için kan verme aşamasında çalışmadan çıkmak istedikleri için çalışmadan çıkartıldı. Kontrol grubuna 100 katılımcı dahil edildi. Hasta ve kontrol grubu katılımcılarının demografik özellikleri tablo 3.1'de verilmektedir.

**Tablo 3.1: Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri**

	Çölyak n = 81 (%)	Kontrol n= 100 (%)	p
Kadın	64 (79,0)	75 (75,0)	0,597
Erkek	17 (21,0)	25 (25,0)	
Yaş	40,63 ± 13,443	39,70 ± 12,490	0,634

#### 3.2 Hasta Grubunun Doudenum Biyopsisi ve Otoantikör Sonuçları

Hasta grubuna dahil edilen katılımcıların tümünde duodenum biyopsisi ile kanıtlanmış villüs atrofisi vardı. Katılımcıların duodenum biyopsilerinin 53 tanesi NEÜMTF Patoloji ABD'de diğer 28 tanesi diğer patoloji merkezlerinde raporlanmıştı. Diğer patoloji merkezlerinde değerlendirilmiş olan preparatlardan 11 tanesine ulaşılarak NEÜMTF patoloji ABD'de yeniden değerlendirildi. Böylece 81 çalışma grubu katılımcısının 64 tanesinin Marsh skorlaması NEÜMTF patoloji ABD tarafından yapılmış oldu. Patoloji preparatlarına ulaşamadığımız 17 katılımcının 8 tanesinin modifiye Marsh skorlaması mevcuttu. Kalan 9 katılımcının patoloji raporlarında Marsh veya modifiye Marsh skorlaması yoktu. Bu katılımcıların patoloji raporları duodenumda vilüs atrofisi ve intraepitelyal lenfosit artışı olduğu, patolojik görünümün çölyak hastalığı ile uyumlu olduğu raporlanmıştı (Tablo 3.2). Hasta grubundaki 81 hastanın 77'sinde ADTG-IgA, AEM-IgA otoantikörlerinden en az biri pozitifti. Otoantikör testleri negatif olan 4

katılımcının tümünün genetik testleri çölyak hastalığı ile uyumluydu (3 katılımcıda HLA DQ2, 1 katılımcıda HLA DQ8 pozitif). Sonuçta çalışmamıza biyopsi ve otoantikör testlerinin her ikisi de çölyak hastalığı ile uyumlu olan 77 katılımcı ve biyopsi sonucu çölyak ile uyumlu olup otoantikörleri negatif veya bakılmamış olan ancak genetik sonucu çölyak ile uyumlu olan 4 katılımcı olmak üzere toplam 81 katılımcı çalışma grubuna dahil edilmiştir.

**Tablo 3.2: Hasta grubunun biyopsi sonuçları**

<i>NEÜMTF<sup>1</sup> Patoloji bilim dalı</i>	<i>n = 64</i>
Marsh tip 3	39
Marsh tip 4	25
<i>Diğer hastanelerin patoloji bölümleri</i>	<i>n = 17</i>
Modifiye Marsh tip 3a	2
Modifiye Marsh tip 3b	3
Modifiye Marsh tip 3c	1
Modifiye Marsh tip 4	2
Skor yok <sup>2</sup>	9

<sup>1</sup>Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, <sup>2</sup>Villüs atrofi ve intraepitelyal lenfosit artışının görüldüğü çölyak hastalığı ile uyumlu bulgular

### 3.3 Tüm Katılımcılarda Sjögren Sendromunun Taranması

Toplam 181 katılımcıdan 32'sinde (%17,7) göz kuruluğu ve yine 32'sinde (17,7) ağız kuruluğu, 44'ünde (%24,3) göz ve / veya ağız kuruluğu mevcuttu. Göz ve ağız kuruluğu semptomunun taranması sırasında sorulan sorulara verilen cevaplar tablo 3.3'te görülmektedir. Ağız kuruluğu semptomu gruplar arasında karşılaştırıldığında çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde farklıydı ( $p < 0,05$ ). Göz kuruluğu semptomu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da anlamlı olmaya yakındı ( $p = 0.073$ ). Gruplar arasında göz ve / veya ağız kuruluğu semptomunun varlığı karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,05$ ). Çalışma

grubundan 27 (%33,3) katılımcıda, kontrol grubundan ise 17 (%17) katılımcıda olmak üzere toplam 44 katılımcıda göz ve / veya ağız kuruluğu semptomu vardı. Bu 44 katılımcı ikinci aşamada değerlendirildi.

**Tablo 3.3: Göz ve ağız kuruluğunun taranması sırasında katılımcılara sorulan sorular ve verilen cevapların gruplar arasında karşılaştırılması**

	Hasta grubu		Kontrol gurubu		p
	n = 81(%)		n = 100		
	Evet	Hayır	Evet	Hayır	
Göz kuruluk semptomu var mı? Aşağıdaki sorulardan herhangi birine evet yanıtının verilmesi	19 (23,5)	62 (76,5)	13	87	0,079
3 aydan daha uzun süre her gün, devamlı, sıkıcı göz kuruluğu oldu mu ?	9	72	3	97	0,037 <sup>1</sup>
Gözlerinizde tekrarlayan kum ya da çakıl hissi var mı ?	19	62	12	88	0,049 <sup>1</sup>
Günde üç kereden daha fazla gözyaşı damlası kullandınız mı?	3	78	2	98	0,658
Ağız kuruluk semptomu var mı? Aşağıdaki sorulardan herhangi birine evet yanıtının verilmesi	22 (27,2)	59 (74)	10	90	0,003 <sup>1</sup>
Ağız kuruluğunu 3 aydan daha uzun süre, her gün hissettiniz mi?	17	64	7	93	0,008 <sup>1</sup>
Erişkin dönemde tekrarlayan ya da devamlı tükürük bezlerinde büyüme oldu mu?	2	79	2	98	0,607
Kuru yiyecekleri yutmaya yardımcı olması için sıklıkla sıvı içiyor musunuz ?	11	70	7	93	0,211
Göz kuruluğu veya ağız kuruluğu semptomu var mı? Yukarıdaki sorulardan herhangi birine evet yanıtının verilmesi	27 (33,3)	54 (66,7)	17	83	0,014 <sup>1</sup>
Göz kuruluğu ve ağız kuruluğu semptomu var mı?	14 (17,3)	67 (82,7)	6	94	0,018 <sup>1</sup>

<sup>1</sup>p < 0,05

**Tablo 3.4: Gruplar arasında kuru göz ve kuru ağız semptomu olanlarda Schirmer I, GKZ, STSMT sonuçları**

	Hasta grubu n = 27	Kontrol grubu n = 17
Schirmer I <sup>1</sup> ≤ 10 mm	10	6
Schirmer I <sup>1</sup> ≤ 5 mm	6	3
GKZ <sup>2</sup> ≤ 10 saniye	15	5
STSMT <sup>3</sup> ≤ 1,5 ml	5	0

<sup>1</sup>Beş dakikada değerlendirilen Schirmer I testi, <sup>2</sup>Gözyaşı kırıcılık zamanı, <sup>3</sup>Stimülasyonsuz tükürük salınım miktarı testi

İkinci aşamada taramaya alınan 44 katılımcının Schirmer I testi, GKZ, STSM test sonuçları tablo 3.4'te görülmektedir. İkinci aşamadaki testlerden herhangi biri taramadaki eşik değerlerin (tablo2.2) altında kalan çalışma grubundan 18, kontrol grubundan 8 kişi olmak üzere toplam 26 katılımcıda 3. aşamaya geçildi.

Üçüncü aşamada katılımcılara GBS bakıldı ve bu katılımcılarda 1 / 100 titrede İİA, RF, immünblot SSA ve SSB çalışıldı. Test sonuçlarına göre İİA 1 / 100 titrede pozitif olan 8 katılımcıya 1 / 320 titrede İİA çalışıldı. Test sonuçları tablo 3.5'da görülmektedir.

Üçüncü aşama test sonuçlarına göre GBS ≥ 3 olan 8 katılımcıya ve tablo 2.4'teki 4 kriterden 3'üne sahip 11 katılımcıya son aşamada dudak MTBB yapıldı. Dudak MTBB yapılan toplam 19 katılımcının 13 tanesi çalışma grubu 6 tanesi de kontrol grubu katılımcısıydı. Biyopsi sonucunda Chisholm patolojik sınıflamasına göre derece 3 ve üzerinde olan toplam 8 katılımcı tespit edildi (6 tanesi çalışma 2 tanesi kontrol grubu katılımcısı).

Tarama sonuçlarından elde ettiğimiz veriler ışığında ACR sınıflama kriterlerine göre çalışma grubunda 4 (%4,9) kontrol grubunda 3 katılımcıda Sjögren sendromu tespit edildi. Amerikan-Avrupa Konsensus Grubu sınıflama kriterlerine göre ise çalışma grubunda yine 4, kontrol grubunda ise 2 katılımcıda Sjögren sendromu tespit edildi (tablo 3.6). Sjögren sendromu sıklığı gruplar arasında farklı bulunmadı (p < 0,05). Çalışmada hem ACR hem de AECG sınıflama kriterlerine göre Sjögren sendromu sınıflaması yapılan katılımcıların tarama sırasında elde edilen test sonuçları tablo 3.7'de görülmektedir. Sjögren sendromu tanısı konan biri hariç tüm katılımcılarda MTBB sonuçları Chisholm

patolojik sınıflamasına göre derece 3 ve üzerindedir. Kontrol grubundan sadece bir katılımcıda MTBB sonucu Chisholm patolojik sınıflamasına göre derece 1'dir. Ancak bu katılımcıda SSA antikoru pozitif ve GBS 4 ölçüldü ve ACR sınıflama kriterlerine göre Sjögren sendromu olarak sınıflandırıldı.

**Tablo 3.5: GBS ve otoantikörleri çalışılan katılımcıların test sonuçları**

	Hasta grubu n = 18	Kontrol grubu n = 8
GBS <sup>1</sup> $\geq$ 3	6	2
SSA +	0	2
SSB +	0	0
İİA <sup>2</sup> 1 / 100	6	2
İİA 1 / 320	1	1
RF <sup>3</sup> > 20 mg / dl	2	0

<sup>1</sup>Göz boyanma skoru, <sup>2</sup>İndirekt immünflorasan ANA, <sup>3</sup>Romatoid faktör

**Tablo 3.6: Hasta ve kontrol grubunun Sjögren sendromu sınıflaması**

	Hasta grubu (%)	Kontrol grubu (%)	P
ACR <sup>1</sup>	4 (4,9)	3 (3)	0,702
AECG <sup>2</sup>	4 (4,9)	2 (2)	0,410
AECG veya ACR	6 (7,4)	3 (3)	0,303

<sup>1</sup>Amerikan Romatoloji Koleji sınıflama kriterleri, <sup>2</sup>Amerika-Avrupa Konsensus Grubu sınıflama kriterleri

**Tablo 3.7: Hasta ve kontrol grubunda Sjögren sendromu olan katılımcıların tarama bulguları**

Sjögren Taramasındaki Bulgular											
	AK <sup>1</sup>	GK <sup>2</sup>	SCH <sup>3</sup>	STSMT	GBS	ANA	RF	SSA	SSB	MTBB <sup>4</sup>	Sınıflama
<i>Çölyak</i>											
1	+	+	10,0	2,5	7	-	-	-	-	3	ACR
2	+	+	2,5	3,5	0	-	-	-	-	3	AECG
3	+	+	4,5	2,0	3	-	-	-	-	3	ACR / AECG
4 <sup>5</sup>	+	+	7,0	2,0	7	1/320	-	-	-	4	ACR
5	+	+	6,0	1,0	7	-	-	-	-	3	ACR / AECG
6	+	+	3,5	2,0	2	-	-	-	-	4	AECG
<i>Kontrol</i>											
1	-	+	6,5	18,0	4	-	-	+	-	1	ACR
2	+	+	2,0	2,5	4	-	-	+	-	4	ACR / AECG
3	+	+	4,0	3,0	3	-	-	-	-	4	ACR / AECG

<sup>1</sup>Ağız kuruluğu semptomu, <sup>2</sup>Göz kuruluğu semptomu, <sup>3</sup>Schirmer I, <sup>4</sup>Chisholm patolojik sınıflamasına göre, <sup>5</sup>Eş zamanlı SLE hastası.

#### 4. TARTIŞMA:

Çalışmamızda ilk aşamada sikka semptomları değerlendirildiğinde göz kuruluğu semptomu kontrol grubu katılımcılarının %13'ünde, ağız kuruluğu semptomu ise %10'unda vardı. Hem ağız kuruluğu hem de göz kuruluğu semptomu tarif edenlerin oranı %6, göz kuruluğu veya ağız kuruluğu tarif edenlerin oranı %17 bulundu. Türkiye'de yapılan bir prevalans çalışmasında göz kuruluğu semptomu % 16,7 ağız kuruluğu semptomu ise %27.2 olarak saptanmıştır (Kabasakal Y, 2006). Sjögren sendromu sıklığının tarandığı popülasyon bazlı bir çalışmada göz veya ağız kuruluğu semptomu %18 oranında tespit edilmiştir (Valim 2013). Popülasyon bazlı göz kuruluğu ile ilgili risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada göz kuruluğu oranı %14,4 bulunmuş ve 60 yaş altındaki bireylerde %8,4, 80 yaş üstü bireylerde ise %19 düzeylerinde olacak şekilde değişik oranlarda tespit edilmiş (Moss 2000). Bizim çalışmamızda kontrol grubu katılımcılarının verileri değerlendirildiğinde göz kuruluğu sıklığımız literatürdeki diğer çalışma verilerine yakındır. Ancak bizim çalışmamızdaki kontrol grubunda ağız kuruluğu sıklığı diğer çalışmalara göre azdır. Ancak ağız kuruluğu iklim, hava sıcaklığı, eşlik eden hastalıklar, ilaç kullanımı gibi pek çok faktörden etkilenmekte ve değişik çalışmalarda değişik oranlarda görülebilmektedir. Bu durum bizim verilerimizdeki düşük ağız kuruluğu oranlarını bir ölçüde açıklasa da yine de bizdeki ağız kuruluğu semptomunun sıklığı beklenenden düşüktür. Hasta grubundaki katılımcıların göz ve ağız kuruluğu semptomları değerlendirildiğinde katılımcıların %23,5'inde göz kuruluğu, %27,2'sinde ağız kuruluğu, %33,3'ünde göz kuruluğu ve / veya ağız kuruluğu, % 17,3'ünde göz ve ağız kuruluğu semptomu mevcuttu. Her 2 grup karşılaştırıldığında göz kuruluğu semptomu hariç ( $p=0,73$ ) diğer bulgular arasında anlamlı farklılık vardı ( $p < 0,05$ ). Literatürde çölyak hastalarında kuru göz tanımlanmış vaka sunumları bulunmaktadır ve genellikle bu durum vitamin eksiklikleri veya otoimmün patolojiler ile ilişkilendirilmiştir (Eliakim 1982, Witherspoon 2008). Ancak bu konu ile ilgili spesifik bir çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda hasta grubunda özellikle göz kuruluğu ve ağız kuruluğu birlikteliği yüksek oranda bulunmuştur (%17,3). Normal popülasyonda yapılan iki çalışmada da bu oran %4,4 olarak tespit edilmiştir (Schein 1999, Valim 2013). Elde ettiğimiz mevcut bulgularla her ne kadar kontrol grubu katılımcılarında beklenenden daha düşük ağız kuruluğu semptomu tespit etmiş olsak da, sikka semptomlarının çölyak hastalarında kontrol grubuna göre daha fazla görüldüğü yorumunu yapabiliriz.



Çalışmamızın 3. aşamasında yapılan testlerde düşük titrede ANA pozitifliği hasta grubunda 18 kişiden 6'sında, kontrol grubunda ise 8 kişiden 2'sinde vardı. Yüksek titrede ANA pozitifliği ise her 2 grupta da birer kişide tespit edildi. Çalışmanın dizaynı nedeniyle tüm katılımcılarda ANA bakılmadı ancak bulduğumuz sonuçlara göre çölyak hastalarında belirgin ANA pozitifliği tespit etmedik. Romatoid faktör değerlendirildiğinde de benzer şekilde hasta grubundan 18 kişiden 2'sinde RF pozitif iken, kontrol grubunda 8 kişiden hiçbirinde RF pozitif değildi. Sonuçta sikka semptomları çölyak hastalarında artmış olsa da bu semptomların sebebi olabilecek otoimmün patolojiye yönelik belirgin bir kanıt bulamadık.

Çalışmamızın son aşamasında Sjögren sendromu sıklığı AECG ve ACR sınıflama kriterlerine göre hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldı. Çölyak hastalarında AECG ve ACR sınıflama kriterlerine göre %4,9 oranında Sjögren sendromu tespit edildi. Aynı kriterlere göre kontrol grubunda ise sırayla %2 ve %3 oranında Sjögren sendromu bulundu. Gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. Çölyak katılımcılarında daha fazla göz kuruluğu ve ağız kuruluğu semptomu vardı. Bu nedenle kontrol grubuna göre hasta grubunda daha fazla sayıda katılımcı 2. ve 3. aşama testler ile değerlendirilmiş (17 / 100, 27 / 81; 8 / 100, 18 / 81), daha fazla sayıda katılımcıya dudak MTBB yapılmış oldu (8 / 100, 11 / 81). Çölyak hastaları sikka semptomlarının fazla olması nedeniyle daha fazla taranmış olmasına rağmen her 2 grup arasında Sjögren sendromu sıklığı farklı bulunmadı. Sjögren tanısı konmuş olan katılımcıların sadece 2'sinde SSA antikör pozitifliği vardı ve bunlar kontrol grubundandı. Hasta grubundan hiç kimsede SSA veya SSB antikörü pozitif değildi. Sadece bir katılımcının yüksek titrede ANA pozitifliği vardı ve bu hasta aynı zamanda SLE hastasıydı. Bunun dışında Sjögren sendromu olarak sınıflandırdığımız katılımcıların hiç birinde ANA pozitif değildi. Sonuç olarak çölyak hastalarında kontrol grubuna göre daha sık bulunan sikka semptomlarının otoimmüniteye bağlı olabileceğine yönelik bir veri elde etmedik. Ülkemizde kadınlarda Sjögren sendromu sıklığının tarandığı bir çalışmada sıklık AECG kriterlerine göre %0,72, Avrupa kriterlerine göre %1,56 bulunmuştur. Bizde kontrol grubunda tespit ettiğimiz sıklık AECG kriterlerine göre %2 olup bu çalışmadaki orandan biraz yüksektir. Ancak İsveç'te yapılan bir çalışmada Sjögren sendromu sıklığı %2,7 (Jacobsson 1989), İngiltere'de yapılan bir çalışmada da %3-4 oranında (Thomas E 1998) bulunmuş olup bizdeki verilere yakındır. Bizim çalışmamız prevalans çalışması değildir ve çalışmamızdaki katılımcı sayıları düşüktür. Bu yüzden kontrol grubunda tespit ettiğimiz Sjögren sendromu sıklığının prevalans çalışmalarındaki oranlar arasında farklılıklar

olabilir. Yaptığımız 4 aşamalı tarama sonucunda Sjögren sendromu sıklığının prevalans çalışmalarındaki oranlardan en azından düşük çıkması bize kullandığımız tarama metodunun uygun olduğunu düşündürmüştür. Biz çalışmamızda Sjögren sendromu taraması yaparken ağız kuruluğu ile göz kuruluğu birlikteliğini şart koymadık ve 2. aşama testlerden Schirmer testinde Eşik değerini 10 mm alarak yüksek tuttuk. Planladığımız bu tarama stratejisi ile minimum düzeyde hastanın atlanması planlandı. Türkiye'de yapılan prevalans çalışmasında 3 aşamalı değerlendirilme yapılmış ve ilk aşamada hem ağız hem de göz kuruluğu şikayeti olan ayrıca da düşük titrede ANA, RF, SSA, SSB otoantikörlerinden birinde pozitiflik olanlarda ikinci aşamaya geçilmiştir. Aynı çalışmada 2. aşamada ise kuruluk testleri uygulanmış ve Schirmer I testinde eşik değeri bizim çalışmadan farklı olarak 5 mm alınmıştır. Bizim çalışmamızdaki tarama şeklinin daha duyarlı olması muhtemeldir. Bizdeki kontrol grubu katılımcılarında elde ettiğimiz nispeten daha yüksek Sjögren sendromu sıklığı tarama stratejilerindeki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Sonuçta hangi strateji ile taranmış olursa olsun çölyak katılımcıları ile kontrol grubu katılımcıları arasında Sjögren sendromu sıklığı farklı bulunmamıştır.

Literatürde Sjögren sendromunun çölyak hastalarında kesitsel olarak tarandığı çalışma bulunmamaktadır. Yeni tanı almış çölyak hastalarında hastane kayıtlarını incelemeye dayalı olarak yapılan bir çalışmada otoimmün hastalıklar tarandığında Sjögren sendromu sıklığı %3,3 bulunmuş ve kontrol grubuna göre (%0,3) arada anlamlı farklılık olduğu yorumu yapılmıştır (Colin P 1994). Aynı çalışmada taranan bağ doku hastalıkları içinden sadece Sjögren sendromu sıklığı kontrol grubundan farklı bulunmuştur. Bizim düşüncemize göre hastane kayıtlarına dayalı olarak yapılan tarama şekli uygun bir tarama şekli değildir. Ayrıca bahsedilen yayında kontrol grubunda tespit edilen Sjögren sendromu sıklığı (%0,3) prevalans çalışmalarında normal popülasyonda tespit edilen sıklığın çok altındadır. Sjögren sendromu çoğunlukla silik klinik bulgularla seyrettiği için spesifik olarak inceleme yapılmadığında gözden kaçabilen bir hastalıktır. Bizim çalışmamızda objektif bulgularla kontrol grubu katılımcıları ve çölyak katılımcıları kesitsel olarak taranmış ve arada anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Sjögren sendromunda çölyak hastalığının tarandığı birkaç çalışma bulunmaktadır (Iltanen 1999, Szodoray 2003) Bu çalışmalardan birinde Sjögren katılımcılarında çölyak otoantikörleri taranmış ve otoantikor pozitif olanlarda endoskopi yapılmış ve 111 katılımcının 4'ünde çölyak hastalığı tespit edilmiştir. Aynı çalışmada normal sağlıklı popülasyona göre çölyak sıklığının Sjögren sendromunda arttığı yorumu yapılmıştır. Ancak bu çalışma kontrollü bir çalışma değildir

ve çalışmanın sonuçlarını Avrupa ortalaması ile karşılaştırarak bu yorumu yapmışlardır (Szodoray 2003). Bir başka çalışmada 34 Sjögren sendromlu ve 28 kontrol katılımcı taranmış hepsinde duodenum biyopsisi yapılmış ve çalışma grubundaki katılımcıların 5'inde villüs atrofisi ve kript hiperplazisi tespit edilmiş 3'ünde AEM-IgA pozitif bulunmuştur. Çalışmadaki katılımcı sayısı düşük olmakla birlikte Sjögren sendromu ile çölyak hastalığı arasında anlamlı ilişki olduğu yorumu yapılmıştır (Iltanen 1999). Konu ile ilgili literatürde kontrollü büyük serilere dayalı yeterli veri olmamakla birlikte genel olarak Sjögren sendromu ve çölyak hastalığı arasında bir ilişki olduğuna yönelik yerleşmiş bir kanı vardır. Bizim çalışmamızda ise sikka semptomları kontrol grubuna göre çölyak hastalarında anlamlı düzeyde daha fazla olmakla birlikte çölyak katılımcılarında daha fazla sayıda katılımcı taranmış olmasına rağmen Sjögren sendromu sıklığı kontrol grubundan farklı çıkmamıştır. Çölyak hastalarındaki sikka semptomlarının nedeni otoimmün sebeplerden farklı nedenlere bağlı olabilir. Nitekim bizim çalışmamızda da sikka semptomları olanlarda belirgin bir otoantikor pozitifliği yoktu. Hatta Sjögren sendromu tanısı koyduğumuz kişilerin sadece 1 tanesinde ANA testi, 2'sinde de SSA otoantikoru pozitif bulundu. Bu sonuç bizde çölyak hastalarındaki sikka semptomlarının otoimmünite dışı nedenlere bağlı olabileceği düşüncesini güçlendirdi. Sikka semptomlarının çölyak hastalarında daha fazla olması nedeniyle geçmişte bu hastalar daha fazla Sjögren sendromu tanısı almış olabilirler. Hastane kayıtlarına dayalı yapılan araştırmadaki artmış Sjögren sendromu sıklığının nedeni bu olabilir (Colin 1994).

Çalışmamızda bazı sınırlayıcı faktörler vardır. Öncelikle katılımcı sayımız yeterli değildir. Çalışma grubunda tespit ettiğimiz Sjögren sendromu sıklığı kontrol grubundan farklı değildir. Bulduğumuz sonuçlar literatürdeki verilere zıttır. Bu yüzden daha net bir yorum yapabilmek için daha geniş katılımla yapılacak çalışmalar ile bulduğumuz sonuçların kontrol edilmesine ihtiyaç vardır. Çalışmamızdaki çölyak hastalarının hastalıklı kalma süreleri, diyet durumları ve tarama anındaki hastalık durumları homojen değildir. Diyet yapan çölyak hastalarında çölyak hastalığı ile ilgili otoantikorların bir süre sonra normaleştiği bilinmektedir. Bu yüzden hastaların diyet durumları, otoimmün komponenti olan Sjögren sendromu sıklığını etkileyebilir. Diyet ve hastalık durumları yönünden daha homojen bir grup içinde tarama yapmamış olmamız çalışmadaki eksikliklerimizdendir.

## 5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Sonuçta biz çalışmamızda yaş ve cinsiyet olarak farklı olmayan çölyak hastaları ile hasta refakatçileri arasında 4 aşamalı olarak Sjögren sendromu taraması yaptık. Bulduğumuz sonuçlara göre sikka semptomları çölyak hastalarında daha fazlaydı. Ancak Sjögren sendromu sıklığı her 2 grup arasında farklı değildi. Çölyak hastalarında daha sık bulunan sikka semptomlarının nedeni otoimmünite dışındaki nedenlere bağlı olabilir. Bu konunun daha kapsamlı olarak araştırılmasına ihtiyaç vardır. Daha önceki verilere dayanarak çölyak hastalarında Sjögren sendromu sıklığının artmış olduğuna yönelik verilerin sikka semptomlarının fazla olması nedeniyle bu hastaların Sjögren sendromu yönünden daha fazla tetkik edilmesine bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Bu yüzden daha geniş katılım ile ve tüm katılımcılarda ilk aşamada sikka semptomları ile beraber otoantikör tetkiklerinin de çalışılarak yapılacak tarama ile tetkik edilmesine ihtiyaç vardır.

## 6. KAYNAKLAR

- Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea*. 2003 Oct;22(7):640-50.
- Bürgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, Huber H, Lentze MJ, Nusslé D, Reymond-Berthet C. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. *Arch Dis Child*. 1991 Aug;66(8):941-7.
- Camarca ME, Mozzillo E, Nugnes R, Zito E, Falco M, Fattorusso V, Mobilia S, Buono P, Valerio G, Troncone R, Franzese A. Celiac disease in type 1 diabetes mellitus. *Ital J Pediatr*. 2012 Mar 26;38:10. doi: 10.1186/1824-7288-38-10.
- Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease. *J Clin Pathol*. 1968 Sep;21(5):656-60.
- Collin P, Reunala T, Pukkala E, Laippala P, Keyriläinen O, Pasternack A. Coeliac disease--associated disorders and survival. *Gut*. 1994 Sep;35(9):1215-8
- Dafni UG, Tzioufas AG, Staikos P, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Prevalence of Sjögren's syndrome in a closed rural community. *Ann Rheum Dis*. 1997 Sep;56(9):521-5.
- Daniels TE, Fox PC. Salivary and oral components of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 1992 Aug;18(3):571-89.
- Daniels TE, Witcher JP. Association of patterns of labial salivary gland inflammation with keratoconjunctivitis sicca. Analysis of 618 patients with suspected Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1994 Jun;37(6):869-77.
- De Paiva CS, Pflugfelder SC. Tear clearance implications for ocular surface health. *Exp Eye Res*. 2004 Mar;78(3):395-7.
- Denham JM, Hill ID. Celiac disease and autoimmunity: review and controversies. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013 Aug;13(4):347-53. doi: 10.1007/s11882-013-0352-1.
- Elfström P, Montgomery SM, Kämpe O, Ekbom A, Ludvigsson JF. Risk of primary adrenal insufficiency in patients with celiac disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Sep;92(9):3595-8. Epub 2007 Jun 26.
- Eliakim R, Heyman S, Kornberg A. Celiac disease and keratoconjunctivitis. Occurrence with thrombocytopenic purpura. *Arch Intern Med*. 1982 May;142(5):1037.
- Evans KE, Aziz I, Cross SS, Sahota GR, Hopper AD, Hadjivassiliou M, Sanders DS. A prospective study of duodenal bulb biopsy in newly diagnosed and established adult celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2011 Oct;106(10):1837-742. doi: 10.1038/ajg.2011.171. Epub 2011 May 24.
- Fry L, Seah PP, McMinn RM, Hoffbrand AV. Lymphocytic infiltration of epithelium in diagnosis of gluten-sensitive enteropathy. *Br Med J*. 1972 Aug 12;3(5823):371-4.
- Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):229. doi: 10.1186/ar2669. Epub 2009 May 19.

- George EK, Hertzberger-ten Cate R, van Suijlekom-Smit LW, von Blomberg BM, Stapel SO, van Elburg RM, Mearin ML. Juvenile chronic arthritis and coeliac disease in The Netherlands. *Clin Exp Rheumatol*. 1996 Sep-Oct;14(5):571-5.
- Gilbard JP. The diagnosis and management of dry eyes. *Otolaryngol Clin North Am*. 2005 Oct;38(5):871-85.
- Greenspan JS, Daniels TE, Talal N, Sylvester RA. The histopathology of Sjögren's syndrome in labial salivary gland biopsies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1974 Feb;37(2):217-29.
- Hadithi M, de Boer H, Meijer JW, Willekens F, Kerckhaert JA, Heijmans R, Peña AS, Stehouwer CD, Mulder CJ. Coeliac disease in Dutch patients with Hashimoto's thyroiditis and vice versa. *World J Gastroenterol*. 2007 Mar 21;13(11):1715-22.
- Hill ID. What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? *Gastroenterology*. 2005 Apr;128(4 Suppl 1):S25-32.
- Iltanen S, Collin P, Korpela M, Holm K, Partanen J, Polvi A, Mäki M. Celiac disease and markers of celiac disease latency in patients with primary Sjögren's syndrome. *Am J Gastroenterol*. 1999 Apr;94(4):1042-6.
- Jacobsson LT, Axell TE, Hansen BU, Henricsson VJ, Larsson A, Lieberkind K, Lilja B, Manthorpe R. Dry eyes or mouth--an epidemiological study in Swedish adults, with special reference to primary Sjögren's syndrome. *J Autoimmun*. 1989 Aug;2(4):521-7.
- Kabasakal Y, Kitapcioglu G, Turk T, Oder G, Durusoy R, Mete N, Egrilmez S, Akalin T. The prevalence of Sjögren's syndrome in adult women. *Scand J Rheumatol*. 2006 Sep-Oct;35(5):379-83.
- Komatireddy GR, Marshall JB, Aqel R, Spollen LE, Sharp GC. Association of systemic lupus erythematosus and gluten enteropathy. *South Med J*. 1995 Jun;88(6):673-6.
- Lancaster-Smith MJ, Perrin J, Swarbrick ET, Wright JT. Coeliac disease and autoimmunity. *Postgrad Med J*. 1974 Jan;50(579):45-8.
- Latkany R. Dry eyes: etiology and management. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008 Jul;19(4):287-91. doi: 10.1097/ICU.0b013e3283023d4c.
- Lee JH, Hyun PM. The reproducibility of the Schirmer test. *Korean J Ophthalmol*. 1988 Jun;2(1):5-8.
- Lemp MA, Dohlman CH, Kuwabara T, Holly FJ, Carroll JM. Dry eye secondary to mucus deficiency. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1971 Nov-Dec;75(6):1223-7. No abstract available
- Lemp MA, Hamill JR Jr. Factors affecting tear film breakup in normal eyes. *Arch Ophthalmol*. 1973 Feb;89(2):103-5.
- Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *CLAO J*. 1995 Oct;21(4):221-32.
- Lepore L, Martelossi S, Pennesi M, Falcini F, Ermini ML, Ferrari R, Perticarari S, Presani G, Lucchesi A, Lapini M, Ventura A. Prevalence of celiac disease

- in patients with juvenile chronic arthritis. *J Pediatr.* 1996 Aug;129(2):311-3.
- Löfgren CD, Wickström C, Sonesson M, Lagunas PT, Christersson C. A systematic review of methods to diagnose oral dryness and salivary gland function. *BMC Oral Health.* 2012 Aug 8;12:29. doi: 10.1186/1472-6831-12-29.
- Luft LM, Barr SG, Martin LO, Chan EK, Fritzler MJ. Autoantibodies to tissue transglutaminase in Sjögren's syndrome and related rheumatic diseases. *J Rheumatol.* 2003 Dec;30(12):2613-9.
- Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology.* 1992 Jan;102(1):330-54.
- Marsh MN, Crowe PT. Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1995 Jun;9(2):273-93.
- Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol.* 2000 Sep;118(9):1264-8.
- Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999 Oct;11(10):1185-94.
- Oberhuber G. Histopathology of celiac disease. *Biomed Pharmacother.* 2000 Aug;54(7):368-72.
- Pais WP, Duerksen DR, Pettigrew NM, Bernstein CN. How many duodenal biopsy specimens are required to make a diagnosis of celiac disease? *Gastrointest Endosc.* 2008 Jun;67(7):1082-7. doi: 10.1016/j.gie.2007.10.015. Epub 2008 Mar 4.
- Pflugger. Zur Ernährung der cornea. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1882;20:69–81
- Rehman HU. Sjögren's syndrome. *Yonsei Med J.* 2003 Dec 30;44(6):947-54.
- Rubin CE, Brandborg LL, Phelps PC, Taylor HC Jr.. Studies of celiac disease. I. The apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in celiac disease and idiopathic sprue. *Gastroenterology.* 1960 Jan;38:28-49.
- Rubio-Tapia A, Murray JA. The liver in celiac disease. *Hepatology.* 2007 Nov;46(5):1650-8.
- Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA; American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2013 May;108(5):656-76; quiz 677. doi: 10.1038/ajg.2013.79. Epub 2013 Apr 23.
- Santaella RM, Fraunfelder FW. Ocular adverse effects associated with systemic medications : recognition and management. *Drugs.* 2007;67(1):75-93.
- Schein OD, Hochberg MC, Muñoz B, Tielsch JM, Bandeen-Roche K, Provost T, Anhalt GJ, West S. Dry eye and dry mouth in the elderly: a population-based assessment. *Arch Intern Med.* 1999 Jun 28;159(12):1359-63
- Shah VH, Rotterdam H, Kotler DP, Fasano A, Green PH. All that scallops is not celiac disease. *Gastrointest Endosc.* 2000 Jun;51(6):717-20.

- Shamir R, Shoenfeld Y, Blank M, Eliakim R, Lahat N, Sobel E, Shinar E, Lerner A. The prevalence of coeliac disease antibodies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2003;12(5):394-9.
- Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H ve ark. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Apr;64(4):475-87.
- Sjögren H. Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca. *Acta Ophthalmol*. 1933; 11(suppl II):1.
- Szodoray P, Barta Z, Lakos G, Szakáll S, Zeher M. Coeliac disease in Sjögren's syndrome--a study of 111 Hungarian patients. *Rheumatol Int*. 2004 Sep;24(5):278-82. Epub 2003 Sep 17.
- Theander E, Jacobsson LT. Relationship of Sjögren's syndrome to other connective tissue and autoimmune disorders. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008 Nov;34(4):935-47, viii-ix. doi: 10.1016/j.rdc.2008.08.009.
- Thomas E, Hay EM, Hajeer A, Silman AJ. Sjögren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact. *Br J Rheumatol*. 1998 Oct;37(10):1069-76.
- Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, Heidenreich AM, Kitagawa K, Zhang S, Hamann S, Larkin G, McNamara NA, Greenspan JS, Daniels TE; Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Research Groups. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjögren's Syndrome International Registry. *Am J Ophthalmol*. 2010 Mar;149(3):405-15. doi: 10.1016/j.ajo.2009.09.013. Epub 2009 Dec 29.
- Witherspoon SR, Callanan D. Celiac disease presenting as a xerophthalmic fundus. *Retina*. 2008 Mar;28(3):525-6. doi: 10.1097/IAE.0b013e31816079d6.
- Van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the Sicca syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1969 Jul;82(1):10-4. No abstract available
- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE ve ark. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002 Jun;61(6):554-8.
- Valim V, Zandonade E, Pereira AM, de Brito Filho OH, Serrano EV, Musso C, Giovelli RA, Ciconelli RM. Primary Sjögren's syndrome prevalence in a major metropolitan area in Brazil. *Rev Bras Reumatol*. 2013 Feb;53(1):24-34.