

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**PRİMER SJÖGREN SENDROMUNDA
HASTALIK AKTİVİTESİ İLE
SERUM VİTAMİN D DÜZEYİ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

Romatoloji Yandal Uzmanlık Tezi

Uz. Dr. Zevcet YILMAZ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yasemin KABASAKAL**

**İZMİR
2013**

TEŐEKKÜR

Tez danışmanlığımı yapan, tezimi yaptığım süre boyunca benden yardımlarını ve ilgilerini esirgemeyen, her konuda desteğini hissettiren, meslek sevgisi ve sabrıyla bana örnek olan Sayın Prof. Dr. Yasemin Kabasakal'a en içten teőekkürlerimi sunarım.

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Fehmi Akçiçek'e vermiş olduğu destek ve anlayışı için en içten teőekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimi boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş oldukları hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocalarım Romatoloji Bilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Vedat İnal'a, Prof. Dr. Fahrettin Oksel'e, Prof. Dr. Gökhan Keser'e, Prof. Dr. Kenan Aksu'ya, Uzm. Dr. Hayriye Koçanaoğulları ve Doç. Dr. Gonca Karabulut'a sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR DİZİNİ	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
-Sjögren Sendromunun Epidemiyolojisi, Tanımı ve Sınıflandırma Kriterleri..	3
-Hastalık Aktivite ve Hasar İndeksleri.....	10
-D vitamini ve Otoimmünite	10
-İmmün Fonksiyon ve Otoimmünitede D vitaminin Rolü	11
-D Vitaminin Romatizmal Hastalıklar Üzerine Etkileri.....	13
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	16
-İstatistiksel Değerlendirme.....	22
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	33
6. KAYNAKLAR	38

KISALTMALAR

ANA	: Anti Nükleer Antikor
APRIL	: Proliferasyon uyarıcı ligand
BAFF	: B Hücre Aktivasyon Faktörü
BD	: Bilim Dalı
BILAG	: British Isles Lupus Assessment Group Index
CRP	: C-Reaktif Protein
CCP	: Sitrülenmiş siklik peptid
DH	: Dendritik Hücreler
DAS	: Hastalık Aktivite Skoru
EULAR	: European League Against Rheumatism
ESSDAI	: Sjögren's Syndrome Disease Activity Index
EÜTF	: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
ESR	: Eritrosit Sedimantasyon Hızı
ESSPRI	: EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index
GM	: Germinal Merkez
HGB	: Hemoglobin
HTC	: Hematokrit
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
HAQ	: Health Assessment Questionnaire
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
JRA	: Juvenil Romatoid Artrit
INOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
ICOS	: Aktive T- hücrelerinin İndüklenebilir co-stimülatörü
MCTD	: Mikst Bağ Doku Hastalığı
MALT	: Düşük Dereceli Mukoza İlişkili Lenfoid Doku
PLT	: Trombosit
PSjS	: Primer Sjögren Sendromu
RF	: Romatoid faktör
RANKL	: Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
SS	: Sistemik Skleroz
SLEDAI	: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
VDR	: Vitamin D Reseptörü

ÖZET

Otoimmün bir hastalık olan Primer Sjögren Sendromu (pSjS) ile D vitamini ilişkisini araştıran literatür kısıtlıdır. Bundan dolayı, bu kesitsel tez çalışmasında, serum vitamin D düzeyi ile pSjS hastalık aktivasyonu arasındaki ilişki araştırılmıştır. Sjögren hastalık aktivasyonunu değerlendirmek için ESSDAI (EULAR “European League Against Rheumatism” Sjögren’s Syndrome Disease Activity Index) kullanılmıştır.

Bu çalışmamızda, 100 pSjS hastasının, ortalama vitamin D düzeyleri, $48,17 \pm 29,84$ nmol/L olarak bulunmuştur. Bütün hastalarımızın ortalama D vitamin düzeyi alt sınır olarak kabul edilen 50 nm/l değerinden düşüktür. Hastalarımızda anti-Ro % 59 ve anti-La %37, ANA % 78, RF %49 pozitif bulundu. C3 ve C4 düşüklüğü %12, globulin anormalliği %30 (yüksek-düşük) saptanmıştır.

ESSDAI’a göre araştırılan parametrelerden, en fazla sıklıkta bulunan artiküler tutulum (%73) ($p=0.4$), konstitüsyonel durum (%19) ($p=0.514$), glandüler tutulum (%14) ($p=0.182$), biyolojik tutulum (%28) ($p=0.351$) ile D vitamini düzeylerinde anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca, hasta yaşı ve hastalık yaşı ile de, vitamin D düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p = 0.86, 0.715$).

Çalışmamızda SSDAI aktivasyon skorlamasına göre hastalar değerlendirildiğinde, 12 hastanın $5 \geq$ skora puanı mevcuttur. Ancak bu aktif hastalarda da, D vitamini düzeylerinde istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0.51$).

ESSDAI aktivasyon indeksine göre tutulum gösterenler ile göstermeyenlerin vitamin D düzeyleri arasında rakamsal olarak fark olmasına karşın, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızdaki 100 pSjS hastasının çoğunluğu Romatoloji Polikliniğinde düzenli takip edilmekte olan, genel durumları stabil, hastaneye yatış oranları çok düşük olan hasta grubundan oluşmaktadır. Yüksek tutulum aktivitesi olan hasta sayısının az olmasının, bu sonuca götürmüş olabileceği düşünülmüştür. Daha büyük hasta serilerinde, bu ilişkinin araştırılması uygun olacaktır.

ABSTRACT

The literature investigating the relationship between primary Sjögren's syndrome (pSjS) and vitamin D is limited. Thus, in this cross-sectional study, serum vitamin D levels were correlated with disease activity in pSjS. ESSDAI was used to assess the activation of Sjogren's disease (EULAR "European League Against Rheumatism" Sjogren's Syndrome Disease Activity Index).

In this study, mean Vitamin D level of 100 patients with pSjS was 48.17 ± 29.84 nmol/L. The average level of vitamin D of all patients was considered to be the lower limit of 50 nm/l. In our patients anti-Ro was 59%, anti-La was 37%, ANA was 78% and RF was 49% positive. 12% decrease in C3 and C4, globulin abnormalities in 30% (high-low) was observed. The parameters were investigated according to ESSDAI and significant relationship was not found between the most frequently involvement was the articular involvement (73%)($p=0.4$), constitutional state (19%)($p=0.514$), glandular involvement (14%)($p=0.182$), biological uptake (28%)($p=0.35$) and the vitamin D levels. In addition, no significant relationship was found between the level of vitamin D and the patient's age and disease by age ($p=0.86, 0.715$).

In our study, patients were evaluated according to the SSSDAI scoring activation, 12 patients were scoring ≥ 5 points. However, in these patients with active disease was not significantly correlated with vitamin D levels ($p=0.51$).

According to the ESSDAI index the patients with involvement or without involvement have numerical difference between the vitamin D levels. However, there was no statistically significant difference.

The majorities of 100 pSjS patients in our study are monitored regularly in Rheumatology Clinic have stable general condition and is the group consists of patients with very low rates of hospitalization. This result was thought to be taken for the low number of patients with a high involvement activity. A larger series of patients, it would be appropriate to investigate the relationship.

GİRİŞ

Primer Sjögren Sendromu (pSjS), esas olarak ekzokrin glandların etkilendiği sistemik otoimmün bir hastalıktır. Bu nedenle, tükürük ve gözyaşı bezlerindeki fonksiyonel ve yapısal bozulmaya bağlı kalıcı ağız ve göz kuruluğu, hastalığın en önemli işaretidir. Ayrıca, hastalığa bağlı başta kas-iskelet sistemi olmak üzere, akciğer, damar, böbrekler, mesane, lenf nodu, karaciğer, pankreas, gastrointestinal ve sinir sistemi gibi, birçok organ ve sistem tutulabilir. Primer SjS, ekzokrin bezlerin öncelikle tutulduğu, ancak çoğunlukla sistemik semptomların da eşlik ettiği, sistemik, otoimmün, inflamatuvar bir hastalıktır. Ayrıca, pSjS'li hastalarda, çoğunluğu marjinal zon B-hücreli lenfoma olmak üzere, lenfoma riski de artmıştır. SS'nin yaşam kalitesi ve günlük aktiviteler üzerine olumsuz etkileri vardır. SS'de tükürük bezlerinde germinal merkez benzeri yapıların gelişimiyle birlikte B ve T-lenfosit infiltrasyonu karakteristiktir. İnterferon-(IFN-) ve B-hücre aktive edici faktör (BAFF) gibi çözümler faktörlerin aşırı ekspresyonu, bu hastalığın başlangıcında ve devamında önemli faktörler olarak görünmektedir. B hücrelerinin, SS'nin patogeneğinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.

Son zamanlarda hastalık aktivitesi ve hastalık ilerlemesinin izlenmesi için, objektif skorlar belirlenmiştir. Mevcut standart olarak, EULAR'ın Sjögrenden sorumlu grubu tarafından bildirilen 'EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index' (ESSDAI) vardır (1). ESSDAI; hastaların yaklaşık %30'unda bulunan, sinovit, vaskülit, akciğer bulguları, periferik ve santral sinir sistemi bulguları, renal ve hematolojik özellikler gibi hastalık aktivitesine katkıda bulunan 12 sistemde, tutulum özelliklerini ölçer.

Claudio Vitali ve arkadaşları tarafından geliştirilen Sjogren's Syndrome Disease Activity Index (SSDAI) ile de, hastalardaki (konstitüsyonel semptomlar, lenf bezlerindeki tutulum, artiküler semptomlar, tükürük bezlerindeki semptomlar, hematolojik özellikler, plöropulmoner semptomlar, vaskülitik semptomlar, aktif renal semptomlar, periferik nöropati) semptom ve bulguların kötüleşmesi veya şiddetlenmesi esasına göre 8 sistem üzerinden yapılan puanlama aktivite skorudur. Burada 5 ve üzeri puanlama yapılmış hastalar aktif olarak değerlendirilmiştir (2).

Otoimmün hastalıklar, sanayi toplumlarında morbidite ve mortaliteyi etkileyen nedenler arasında, kanser ve kalp hastalıklarından sonra 3. sırada yer almaktadır (3). Romatizmal hastalıkların fizyopatolojisi oldukça karışık olup, otoimmün hastalıklar grubunda incelenmektedir. Hem genetik hem de çevresel faktörler bu grup hastalıkların gelişiminde katkıda bulunur. Vitamin D dengesindeki bozuklukların çevresel faktörlerden birisi olduğu düşünülmektedir. Vitamin D, hem doğal, hem de kazanılmış immün yanıtı düzenler. Doğal immün yanıtı (monosit/makrofajların anti mikrobiyal aktivitesi ve antijen sunumu) artırırken; kazanılmış immün yanıtı (T ve B hücre fonksiyonları) baskılar (4). Vitamin D immün sistemde yer alan hücreler ile direkt ve indirektolarak etkileyerek onların farklılaşmasını düzenler (5). RA, JRA, SLE ve farklılaşmamış bağ dokusu hastalıkları gibi immün sistem ilişkili romatizmal durumlar, düşük vitamin D düzeyleri ile karakterizedir ve bu sıklıkla hastalık şiddeti ile bağlantılıdır.

Otoimmun hastalıklar grubunda olan Sjögren Sendromu ile vitamin D ilişkisi ile ilgili literatür kısıtlı miktardadır. Tüm bunedenlerlebu kesitsel tez çalışmasında, serum vitamin D düzeyi ile Sjögren Sendromunda hastalık aktivasyonu arasındaki ilişkisi araştırılmıştır

PRİMER SJÖGREN SENDROMU EPİDEMİYOLOJİSİ, TANIMI VE SINIFLANDIRMA KRİTERLERİ

EPİDEMİYOLOJİ

Primer SjS, tüm yaş gruplarında görülmek ile birlikte, özellikle yaşamın 4-5. dekadındaki kadınları etkilemektedir. Kadınlarda erkeklere oran ile 9 kat daha fazla görülmektedir. İnsidansı yaş ile birlikte artmaktadır. Norveç'te yapılan bir çalışmada, 70 yaş ve üzeri PSjS görülme sıklığının 40 yaş ve üzerine oran ile 7 kat daha sık olduğu bildirilmiştir (7). Primer SjS insidans ve prevalansı, kullanılan sınıflandırma kriterlerine göre de değişmektedir. Prevalansı genel popülasyonda yaklaşık %0.5-5 kabul edilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde halen 2-4 milyon SjS'li hasta olduğu tahmin edilmektedir (8). Türkiye'de İzmir bölgesinde yapılmış epidemiyolojik bir çalışmada SS prevalansı Amerika-Avrupa sınıflandırma kriterlerine göre %0.16, Avrupa-1 sınıflandırma kriterlerine göre ise %0.28 olarak bildirilmiştir (9). Yine bu bölgede Kabasakal ve arkadaşlarının yaptıkları bir diğer prevalans çalışmasında, bu oranlar Avrupa-1 kriterlerine göre %1.56, Amerika-Avrupa kriterlerine göre ise %0.72 bulunmuştur (10).

TANIMI

Primer SjS, kuru göz (keratokonjonktivitis sikka) ve kuru ağız (kserostomi) yakınmalarına neden olan, egzokrin salgı bezlerinin lenfosit infiltrasyonu ile karakterize kronik, yavaş seyirli, ilerleyici otoimmün bir hastalıdır. Anti-Ro (SS-A) ve anti-La (SS-B) hastalığa özgül otoantikolar olarak kabul edilmektedir. Hastaların yaklaşık üçde birinde ekstraglandüler belirtiler görülebilir (11). Hastalık izole tek başına görülür ise primer, bir diğer bağ doku hastalığına eşlik eder ise sekonder SjS olarak adlandırılmaktadır. En sık eşlik ettiği otoimmün hastalıklar arasında sistemik lupus eritematoz (SLE), Sistemik skleroz (SS), romatoid artrit (RA), mikst bağ doku hastalığı (MBDH), enflamatuvar kas hastalıkları ve otoimmün tiroidit sayılabilir. Bunlardan RA ile birlikteliği daha fazladır (12).

1933'te İsviçre'li göz doktoru Henrik Sjögren, ağız ve göz kuruluğu olan 19 kadın olgunun klinik ve histolojik özelliklerini ayrıntılı tanımlamış, hastalığa "keratokonjonktivitis sikka" adını vermiştir. Geçmişte patofizyolojik olarak epitel tutulumunu tanımlamak üzere "otoimmün epitelit" ve öncelikle ekzokrin bezleri etkilediği için "otoimmün ekzokrinopati" adı verilmiştir (13). 1953 yılında da "Sjögren sendromu" olarak literatürdeki yerini almıştır.

SINIFLANDIRMA KRİTERLERİ

Romatizmal hastalıklarda geliştirilen sınıflandırma kriterleri sıklıkla tanıda kullanılmaktadır. Ancak,hiç bir sınıflandırma kriterinin duyarlılık ve özgüllüğü %100 değildir ve rutin klinik pratikte kullanılmak için geliştirilmemişlerdir. Bu nedenle erken hastalık döneminde tipik klinik belirti ve bulgular ortaya çıkmadan bir grup hastaya kriterleri karşılamadığı için tanı konulamamaktadır. Primer SjS'u için hastalığın ilk belirtileri ile tanı arasında geçen süre ortalama 7-9 yıldır (14).

Sjögren sendromu ile artan morbidite ve mortalite arasındaki ilişki anlaşıldıkça tanıdaki geçikmeler prognoz açısından daha da önem kazanmıştır. Sınıflandırma kriterleri, klinik çalışmalar için homojen hasta grupları oluşturmak amacı ile geliştirilmiştir. Diğer bir çok romatolojik hastalıkta olduğu gibi, pSjS için de literatürde çeşitli sınıflandırma kriterleri önerilmiştir. Romatolojik hastalıklar için geliştirilen sınıflandırma kriterleri; kesin tanı için en faydalı klinik özellikleri bir arada bulundurmalı ve bilimsel çalışma grupları için ortak bir dil sağlamalıdır (15).

Primer SjS için 1970'den bu yana çeşitli çalışma grupları tarafından farklı sınıflandırma kriterleri önerilmiştir. 1975-76'da ilk olarak Kopenhag kriterleri yayınlanmıştır (Tablo 1) (16).

Tablo-1: Kopenhag Sınıflama Kriterleri

Keratokonjonktivitis sikka tanısı için aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı;

1. Anestezisiz Schirmer testi ≤ 10 mm/5dk
2. Gözyaşı kırılma zamanı ≤ 10 saniye
3. Rose Bengal skoru ≥ 4 (van Bijsteveld skorlaması)

Kserostomi tanısı için aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı;

1. Uyarısız toplam tükürük akımı < 1.5 ml/15dk
2. Tükürük bezi biyopsi skoru > 1 fokus/mm²
3. Tükürük bezi sintigrafisinde azalmış tutulum veya atılım
4. Anormal siyalografi

Primer SjS için keratokonjonktivitis sikka ve kserostominin her ikisi de bulunmalıdır

Daha sonra 1984 ve 1997 Japon I ile II ve 1986'da Yunan ve Kaliforniya kriterleri geliştirilmiştir (14). 1993'te bildirilen Avrupa-1 kriterleri, 1996'da Avrupa-2 kriterleri şeklinde yeniden gözden geçirilmiştir (Tablo 2) (17).

Tablo- 2: Avrupa Sınıflama Kriterleri (1996)

I. Göz belirtileri: Aşağıdaki sorulardan en az birisine olumlu yanıt varsa oküler semptom var sayılır.

1. Son 3 aydır hergün göz kuruluğunuz oluyormu?
2. Sık gözünüze çöp veya kum kaçmış hissi varmı?
3. Günde 3 defadan fazla yapay gözyaşı kullanıyormusunuz?

II. Ağız belirtileri: Aşağıdaki sorulardan en az birisine olumlu yanıt varsa oral semptom var sayılır.

1. Üç aydan uzun süredir her gün ağız kuruluğu hissediyormusunuz?
2. Tekrarlayıcı veya kalıcı tükürük bezi şişliği oldu mu?
3. Katı gıdaları yutmak için sıklıkla sıvı almak zorunda kalıyormusunuz?

III. Göz bulguları: Aşağıdaki testlerden en az birinin pozitif sonuçlanması

1. Schirmer testi (≤ 5 mm/5dk).
2. Rose bengal skoru (≥ 4 van Bijsteveld Skorlamasına göre).

IV. Histopatoloji: Minör tükürük bezi biyopsisinde fokus skoru en az ≥ 50 mononükleer hücre kümesi bir fokus, her 4 mm² lik glandüler dokudaki fokus sayısı ise fokus skoru olarak tanımlanmaktadır.

V. Tükürük bezi tutulumu: Tükürük bezi tutulumunun objektif kanıtı aşağıdaki 3 tanısal testten en az birinin pozitif olması:

1. Tükürük bezi sintigrafisi
2. Parotis siyalografisi
3. Uyarılmamış tükürük salgısı (≤ 1.5 ml/15dk).

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

Sınıflama Kuralları:

- Altta yatan başka bir hastalık olmaksızın 6 kriterden herhangi dördünün varlığı Primer SjS,
- Altta yatan başka bir hastalık varlığında (diğer bağ doku hastalıkları gibi), I veya II. Maddelerden biri ile III,IV,V maddelerden herhangi ikisinin birlikte görülmesi durumunda sekonder SjS.

--**Dışlama kriterleri:** Önceden var olan lenfoma, edinilmiş immün yetmezlik hastalığı (AIDS), Sarkoidoz, Graft versus host hastalığı, Siyaloadenit, antidepresan, antihipertansif, nöroleptik ve parasempatolitik ilaçların kullanımı.

Son olarak çok merkezin katılımı ile oluşturulan yüksek özgüllük ve duyarlılık gösteren Amerika-Avrupa sınıflama kriterleri 2002'de yayınlanmıştır (Tablo 3)(6).

Tablo- 3: Amerika-Avrupa Uzlaşı Kriterleri (2002)

I. Göz belirtileri: Aşağıdaki sorulardan en az birisine olumlu yanıt varsa oküler semptom var sayılır.

1. En az 3 aydır hergün göz kuruluğunuz oluyormu?
2. Sık gözünüze çöp veya kum kaçmış hissi varmı?
3. Günde 3 defadan fazla yapay gözyaşı kullanıyormusunuz?

II. Ağız belirtileri: Aşağıdaki sorulardan en az birisine olumlu yanıt varsa oral semptom var sayılır.

1. Üç aydan uzun süredir her gün ağız kuruluğu hissediyor musunuz?
2. Tekrarlayıcı veya kalıcı tükürük bezi şişliği oldu mu?
3. Katı gıdaları yutmak için sıklıkla sıvı almak zorunda kalıyormusunuz?

III. Göz bulguları: Aşağıdaki testlerden en az birinin pozitif sonuçlanması

1. Anestezis uygulanacak Schirmer testi (≤ 5 mm/5dk).
2. Rose Bengal veya diğer oküler boya skorları ≥ 4 (van Bijsteveld Skorlamasına göre).

IV. Histopatoloji:

1. Minör tükürük bezlerinde fokal lenfositik siyaloadenit.
2. Fokus skoru ≥ 1 (en az 50 mononükleer hücre kümesi bir fokus, her 4 mm² lik glandüler dokuda 50'den fazla lenfosit hücre infiltrasyonu).

V. Tükürük bezi tutulumu: Tükürük bezi tutulumunun objektif kanıtı aşağıdaki 3 tanısal testten en az birinin pozitif olması:

1. Parotis sintigrafisi (gecikmiş geri alım, radyoaktif izotopun azalmış yoğunluğu ve/veya gecikmiş atılımı).
2. Parotis siyalografisi (majör kanalları görüntülenir).
3. Uyarılmamış tükürük salgısı (≤ 1.5 ml/15dk).

VI. Otoantikorlar: Anti Ro (SS-A), anti-La (SS-B) veya her ikisinin pozitifliği.

- **Primer Sjögren Sendromu:** Altta yatan başka bir hastalık olmaksızın 6 kriterden herhangi dördünün varlığına ek olarak histopatolojik bulgu (IV.madde) ya da otoantikör pozitifliği (VI.madde) mutlaka olmalıdır. Dört objektif kriterden 3'ünün varlığı (III,IV,V.madde) durumunda yine primer SjS olarak kabul edilmektedir.

- **Dışlama Kriterleri;**

1. Baş ve boyun bölgesine radyasyon öyküsü
2. Önceden lenfoma tanısı olması
3. HIV enfeksiyonu
4. Hepatit C enfeksiyonu
5. Sarkoidoz
6. Graft versus host hastalığı
7. Antikolinergik ilaç kullanımı (nöroleptik,antidepresan, antihipertansif, parasempatolitik)

Kopenhag ve Japon kriterleri objektif bulgulara dayalıdır. Daha sonra geliştirilen kriterler, hem objektif hem de subjektif bulguları içermektedir. Kriterler, tükürük ve gözyaşı bezlerinin bozulmuş işlevlerinin test edilmesini amaçlamaktadır. Schirmer-I testi, anestezi, gözler kapalı, kâğıt strip ile uygulanmaktadır. Uyarısız tükürük akımı için hasta en az 2 saat yemek yememeli ve sigara içmemelidir. Onbeş dakikalık salgılanan toplam tükürük miktarı ölçülmektedir. Japon kriterlerinde bu amaçla Saxon testi kullanılmaktadır. Bu testte 2 dakika boyunca çiğnenen bir pamuk parçasının, çiğneme öncesi ve sonrası ağırlığı arasındaki fark tükürük üretim miktarını yansıtmaktadır (2 gram/2 dk)(14).

Amerika-Avrupa uzlaşısı grubu tarafından 1988 ile 1996 yılları arasında çok merkezli bir çalışma ile daha önce yayınlanan Avrupa kriterleri tekrar gözden geçirilerek yeniden düzenlenmiştir. Daha açık bir şekilde primer ve sekonder SjS ayrımı ortaya konulmuş ve dışlama kriterleri daha net tanımlanmıştır (Tablo 4)(6). Avrupa ve Amerika-Avrupa sınıflandırma kriterleri temelde 6 maddeden oluşmaktadır;

1. Yetersiz gözyaşı üretiminin oküler subjektif semptomları
2. Azalmış tükürük salgısının oral subjektif semptomları
3. Yetersiz gözyaşı nedeniyle korneal hasarın oküler objektif işaretleri

4. Tükürük bezi histopatolojisinde lenfosit fokusların varlığı
5. Bozulmuş tükürük bezi işlevlerini gösteren testler
6. Anti-Ro ve/veya Anti-La otoantikörlerinin varlığı

Amerika-Avrupa sınıflandırma kriterleri, daha önceki kriterlere göre daha kısıtlayıcıdır. Avrupa sınıflama kriterlerindeki 6 kriterden anti Ro ve/veya La pozitifliği yada minör tükürük bezi biyopsisinde karakteristik lenfosit infiltrasyonundan biri olmak şartıyla 4 kriter bulunması gerekir. Amerikan-Avrupa uzlaşısı grubu, daha önce Fox ve ark. tarafından önerilen Kaliforniya ve Avrupa kriterlerindeki dışlama kriterleri kısmında bazı değişiklikler yapmıştır. Antidepresan, antihipertansif, parasempatolitik ilaçlar ve nöroleptik ajanların yerine antikolinerjik ilaç tanımlaması gelmiştir. Baş-boyun bölgesine radyasyon tedavisi ve hepatit C enfeksiyonu dışlama kriterlerine ilave edilir iken, siyaloadenozis ise kriterlerden çıkarılmıştır. Hepatit C enfeksiyonu PSjS'nu taklit edebilir. Yaşlılarda, daha az oranda otoantikör pozitifliği, daha yüksek oranda hipokomplementemi, kriyoglobulinemi ve kronik karaciğer hastalığına neden olduğu gözlenmiştir (18).

Amerika-Avrupa uzlaşısı grubu kriterlerinde, Schirmer testinin anestezisiz yapılması gerektiği vurgulanmıştır. Ayrıca Rose Bengal ve diğer oküler boyalarla yapılan testler de sınıflamaya eklenmiştir. Amerika-Avrupa uzlaşısı grubu kriterleri, günümüzde SS tanısı için altın standart kabul edilmektedir. Avrupa kriterlerinde; 60 yaş ve üzerindeki hastalar için Schirmer testi ve tükürük akım hızı sınıflandırma kriterleri dışında bırakılmıştır (17). Bu sınırlama Amerika-Avrupa kriterlerinde bulunmamaktadır.

Sonuç olarak, diğer sistemik romatolojik hastalıklarda olduğu gibi PSjS tanısında da altın standart kabul edilecek tek bir tanısal test yoktur. Bu amaç ile klinik, laboratuvar, patolojik ve radyolojik bulgulara dayalı birçok farklı sınıflandırma kriteri tanımlanmıştır. Diğer sınıflandırma kriterlerine oran ile daha özgül ve yeni olan Amerika Avrupa uzlaşısı grubu kriterleri SjS'nun hem tanısında hem de primer-sekonder ayrımında halen kabul edilen en geçerli kriterlerdir.

Primer Sjogren Sendromu Etiyopatogenezi

Primer SjS ekzokrin bezlerin mononükleer hücre (MNH) infiltrasyonu ve SSA/Ro ve SSB/La'a karşı oluşan spesifik otoantikorlarla karakterize kompleks otoimmün bir romatizmal hastalıktır. Tükürük ve göz yaşı bezlerinin T hücre aracılı kronik inflamasyonuna bağlı bezlerde atrofi ve salgılarda azalma sonucunda kuru göz (keratokonjunktivitis sikka) ve kuru ağız (kserostomi) klinik bulguları oluşturur (19). İmmün patogenezdaki teorilerden biri, sendromun epitelit biçimin de başlayıp daha sonra lenfosit infiltrasyonu ile devam eden bir süreç olduğu biçimindedir. Bu nedenle hastalık, bazı araştırmacılar tarafından otoimmün epitelit olarak kabul edilmektedir.

HASTALIK AKTİVİTE VE HASAR İNDEKSLERİ

Primer SjS aktivitesini değerlendirmede 'EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index' (ESSDAI) kullanılmaktadır (1). ESSDAI, sinovit, vaskülit, akciğer bulguları, periferik ve santral sinir sistemi bulguları, renal ve hematolojik özellikler gibi hastalık aktivitesine katkıda bulunan 12 sisteme özgü alanda, tutulum özelliklerini ölçer.

Claudio Vitali ve arkadaşları tarafından geliştirilen Sjogren's Syndrome Disease Activity Index (SSDAI) göre de değerlendirildiler (2). SSDAI hastalardaki (konstitüsyonel semptomlar, artiküler semptomlar, tükürük bezlerindeki semptomlar, hematolojik özellikler, plöropulmoner semptomlar, vaskülitik semptomlar, aktif renal semptom, periferik sinir sistemi) semptom ve bulguların kötüleşmesi veya şiddetlenmesi esasına göre puanlama yapılan aktivite skorudur. Burada 5 ve üzeri puanlama yapılmış hastalar aktif olarak değerlendirilmiştir.

D VİTAMİNİ VE OTOİMMÜNİTE

Otoimmün hastalıklar, immün aktivasyona neden olan öz tolerans kaybıyla karakterizedir. Patogenezleri geniş anlamda sır kalmakla birlikte, genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve immün aktivasyonun rol oynadığı düşünülmektedir. D vitamini otoimmüniteyi tetikleyen ya da artıran çevresel faktörlerden biri olarak kabul

edilmektedir (21). Silverberg ve ark (22), vitiligo ve diğer eşlik eden otoimmün bozuklukları olan hastalarda düşük D vitamini düzeylerini bildirmiş ve vitiligolu hastalardaki D vitamini düzeylerinin diğer otoimmün hastalıklar için ek test istenip istenmeyeceği kararında yardımcı olabileceğini öne sürmüşlerdir.

D vitamini, kemik ve kalsiyum dengesinde gerekli olduğu yaygın olarak bilinen lipofilik bir hormondur ve etkisini bir nükleer hormon reseptörü olan vitamin D reseptör (VDR) aracılığıyla gösterir. D vitamini besinle alınabildiği gibi, ciltte güneş ışığında da sentez edilir. D vitamininin birincil formu [25(OH)D₃, D vitamini düzeylerinin ölçülmesinde kullanılan form] karaciğerde sentez edilir ve böbreklerde 1-hidroksilaz aracılığıyla 25(OH)D₃'ten hidroksillenerek [1,25(OH)₂D₃]’e dönüşür (23).

OTOİMMÜN VE OTOİNFLAMATUAR BOZUKLUKLARI 1.25(OH)₂D₃ İLE İLİŞKİLENDİREN KANITLAR NELERDİR?

Bir çok çalışma, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, multipl skleroz (MS), SLE, tip 1 diabetes mellitus, RA gibi bazı otoimmün bozuklukların insidansı ve/veya şiddetiyle D vitamini düzeyleri arasındaki ilişkiyi rapor etmiştir (24). Jahnsen ve ark (25), Crohn hastalığı olan olguların %27’sinde ve ülseratif koliti olan hastaların %15’inde 25(OH)D₃ serum düzeylerini düşük bulmuştur. Ayrıca, inflamatuvar bağırsak hastalıklarının iki farklı deneysel modelinde VDR yokluğunun gastrointestinal sistemde şiddetli inflamasyona neden olduğu gösterilmiştir (26). Geniş prospektif bir çalışma öne sürülen ilişkiyi MS riski ve besinle vitamin D alımı arasında araştırmıştır. D vitamini takviyesi alan kadınların, almayanlara göre MS riski %40 daha az bulunmuştur (27). Smolders ve ark (28) düşük 25(OH)D₃ düzeylerinin MS’i olan 267 hastada artmış tekrarlama ve sakatlık riskiyle ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. Farklı bir çalışmada araştırmacılar, nüksedip-düzelen MS hastalarında, 25(OH)D₃ ve 1,25(OH)₂D₃ düzeylerini kontrol grubuna göre daha düşük bulmuşlardır. Ek olarak, hastalığın nüks dönemindeki her iki D vitamini formunun düzelleme dönemine göre daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (29).

Yeni SLE tanısı alan hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük D vitamini düzeylerine dikkat çekmişlerdir. Ayrıca sistemik lupus eritematozus ve böbrek tutulumu olan hastalarda D vitamini düzeyleri daha düşük bildirilmiştir (30).

Gıdayla D vitamini alımı arttıkça tip 1 diabet mellitus riski azalmaktadır (31).Tip 1 diabetes mellitusu olan pediatrik hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, bu hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük seviyelerde D vitamini olduğu ve bu hastaların %86'sında D vitamini düzeylerinin yetersiz olduğu gösterilmiştir (32). RA li hastalarda düşük D vitamini seviyeleri artmış hastalık aktivitesiyle ilişkilidir (33). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, yüksek doz oral alfa-kalsidol [1 alfa 25(OH)D₃] alımıyla RA olan hastaların %89'unun hastalık aktivitesinin azaldığı görülmüştür (34).

D vitamini ve otoimmün hastalıklar arasındaki bağlantıda olası anahtar, otoimmün bozukluğu olan hastalarda VDR polimorfizmlerinin gözlenmesidir. VDR polimorfizmleri, MS, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, RA ve tip 1 diabet mellitusa karşı yatkınlığı artırmaktadır (24). Makrofajlar, dendritik hücreler (DH) ve aktive lenfositlerdeki VDR varlığı ve aktive makrofajlar, T lenfositlerdeki 1-hidroksilaz ekspresyonu D vitamininin immün fonksiyonda rol oynadığını düşündürmektedir (35,36).

1,25(OH)₂D₃, DH ile etkileşime girerek bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde rol oynar. 1,25(OH)₂D₃, DH olgunlaşma ve farklılaşmasını inhibe eder, antijen sunumunda gereken yardımcı uyarı molekülleri (CD40, CD80 ve CD86) ve klas II majör doku uygunluk kompleksi ekspresyonunu azaltır (37). DH tarafından salgılanan sitokinler üzerinde de etkisi vardır. DH'nin salgıladığı bağışıklığı uyaran bir sitokin olan interlökin (IL)-12, bağışıklık sistemini Th1 fenotipine kutuplaştıran önemli bir sitokindir. 1,25(OH)₂D₃, IL-12'yi inhibe eder ve bu nedenle immün cevap Th2 fenotipine kayar (35). Ayrıca, IL-12 fonksiyonuna ters çalışan IL-10 üretimini de DH'de artırmaktadır.

D vitamini, lenfositlerin Th1, Th17 ve Treg alt tipleri üzerinde belirgin etki gösterir. 1,25(OH)₂D₃, T hücre proliferasyonunu ve ağırlıklı olarak interferon-gama (36) ve IL-2 gibi bazı Th1 sitokin salgısını inhibe eder. İnterferon-gama., antijen sunumu ve T lenfosit uyarımı için gerekli bir sitokindir ve IL-12 otokrin olarak T hücre proliferasyonunu stimule eder. Ayrıca 1,25(OH)₂D₃, Th2 sitokin (IL-4, IL-5 ve IL-10) salgısını artırır. Veriler, 1,25(OH)₂D₃'ün Th1 fenotipini baskılayıp, Th2 fenotipini güçlendirerek, T helper (Th1) aracılı otoimmün hastalıkları baskıladığını göstermektedir. 1,25(OH)₂D₃, periferik öz-toleransın korunması için gerekli olan Treg oluşumu ve fonksiyonunu artırarak da otoimmün hastalıkları baskılar. 1,25(OH)₂D₃

DH aracılığıyla T hücre aktivasyonunda rol oynar (37). Treg sayısını artırır ve T lenfosit aktivasyonunu inhibe eden IL-10 salgısını artırır (38).

Günümüzde, Th17 hücreleri otoimmün reaksiyonlarda IL-6, IL-1 ve tümör nekrozis faktör-a.'ya ek olarak Th1 hücre migrasyonunu stimüle eden kemokinleri de indükleyerek rol oynarlar (39,40). Th1 hücrelerine göre Th17 hücreleri otoimmün hastalıkları indüklemeye daha güçlüdür (41). Dönüştürücü büyüme faktörü-β ve IL-6, Th17 hücre farklılaşmasını sağlarken, IL-21 otokrin etkiyle çoğalmasını artırır. Uyarılma sonrası, Th17 hücreleri IL-17, IL-21 ve IL-22 üretir, IL-23 reseptörü eksprese ederler. 1,25(OH)2D3, IL-6 ve IL-17 salınımını engelleyerek Th17 fonksiyon ve farklılaşmasını engellemiş olur.

Özetle, çok miktarda veri 1,25(OH)2D3'ün bağışıklık sistemini etkilediğini ve düşük dozlarının otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğunu göstermekle birlikte otoimmün hastalıkları olan olgulardaki düşük D vitamini düzeylerinin nedeni hala tam olarak bilinmemektedir. Beslenme, çevresel etki, D vitamini yapımında azalma veya yıkımında artmaya bağlı olabilir. Elimizdeki bilgiler bağlantının gerçek olduğunu gösterse de, düşük D vitamini seviyelerinin otoimmün hastalıkların bir sonucu olmak yerine hastalığın nedeni olduğunu ispatlayacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

VİTAMİN D VE ROMATOLOJİK HASTALIKLAR

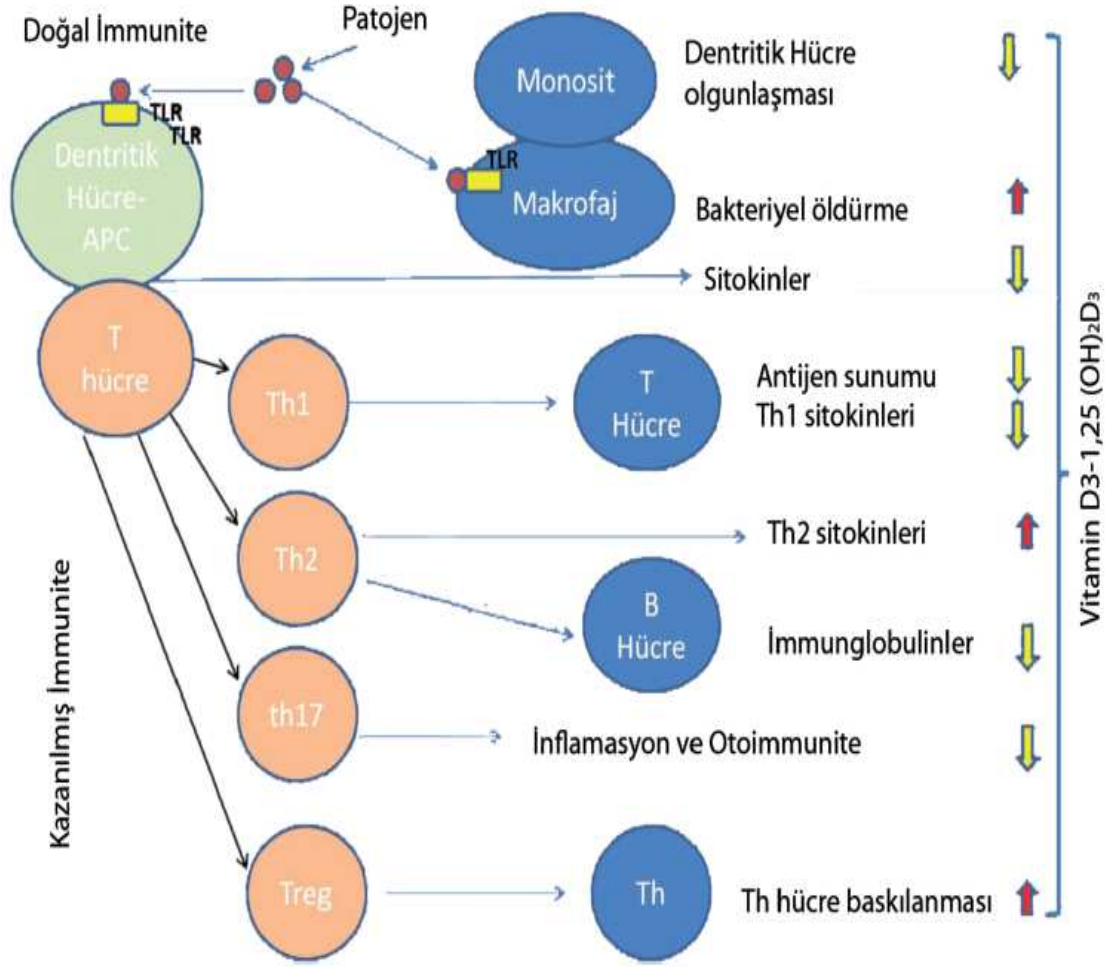
Otoimmün hastalıklar, sanayi toplumlarında morbidite ve mortaliteyi etkileyen nedenler arasında kanser ve kalp hastalıklarından sonra 3. sırada yer almaktadır (3). Romatizmal hastalıkların fizyopatolojisi oldukça karışık olup, otoimmün hastalıklar grubunda incelenmektedir. Hem genetik hem de çevresel faktörler bu grup hastalıkların gelişiminde katkıda bulunur. Vitamin D dengesindeki bozuklukların çevresel faktörlerden birisi olduğu düşünülmektedir (42). D vitamini ana kaynağı, ultraviyole B etkisi ile ciltten endojen üretilir. Vit D'nin ciltteki öncüsü olan 7-dehidrokolesterol, fotokimyasal çözülme ve ısı bağımlı moleküler ayrışmaya uğrayarak previtamin D3 ve Vitamin D3 (kolekalsiferol)'ü oluşturur. Pre-vitamin D 3, aynı zamanda isomerize olarak, vitaminin üretimini baskılar (43). Diyetle ihtiyacın ancak %20'si kadar alınabilir.

Ciltten üretilen ya da diyetle alınan vitamin D, karaciğerde kimyasal reaksiyona girerek 25-hidroksivitamin D (25(OH)D), daha sonra böbrekte 1,25 dihidroksivitamin D (1,25 (OH)2D3) halini alarak aktif forma dönüşür. 1,25 (OH)2D3, ince barsakta yer alan vitamin D reseptörü (VDR) ile etkileşir. Bu reseptör, nükleer steroid/tiroid hormon reseptör ailesine ait olup, kalsiyum metabolizmasında düzenleyici rol oynayan barsak, kemik, paratiroid bezi ve böbrekte ekspresyon edilir. Reseptör etkileşimi sonrasında kalsiyum kanal ekspresyonu artar ve intestinal lümeninden kalsiyum emilimi gerçekleşir.

Osteoblastlarda yer alan VDR ile oluşan etkileşim sonrasında ise nükleer faktör Kappa B'nin reseptör aktivatörü (RANKL) hücre yüzeyinde ekspresyonu artar ve kemikten kalsiyum serbestleşmesi gerçekleşir (44,45). Bu intraselüler mesajcı rolü nedeniyle 1,25 (OH)2D3 klasik bir vitamin olarak değil, hormon olarak anılmaktadır (46).

Vitamin D'nin pek çok immün düzenleyici rolü vardır (4). Özellikle immün baskılayıcı özelliklere sahiptir. Vitamin D reseptörü primer lenfoid organlar (kemik iliği ve timus) da bulunmaktadır (47,48). Ayrıca, mononükleer hücreler, dentritik hücre, antijen sunan hücre (aktive B lenfosit ve CD4+ T hücreler) de gösterilmiştir (49).

Vitamin D, hem doğal, hem de kazanılmış immün yanıtı düzenler. Doğal immün yanıtı (monosit/makrofajların anti mikrobiyal aktivitesi ve antijen sunumu) artırırken; kazanılmış immün yanıtı (T ve B hücre fonksiyonları) baskılar (Şekil 1) (4). Vitamin D immün sistemde yer alan hücreler ile direkt ve indirekt olarak etkileyerek onların farklılaşmasını düzenler (5).



Şekil 1. Vitamin D 1-25(OH)2D3'nin normal serum düzeylerinde doğal ve kazanılmış immünite üzerine etkileri

ÖZETLE;

Vitamin D glukokortikoid ile ortak yapıya sahip bir steroid hormondur. Kolesterolden sentezlenir ve karaciğer, böbrek ve periferik hücrelerde metabolize olur. Vitamin D aktif metaboliti olan 1,25(OH)2D3 ile hem doğal hem de kazanılmış immüniteyi düzenler.

RA, JRA, SLE ve MBDH gibi immün sistem ilişkili romatizmal durumlar, düşük vitamin D düzeyleri ile karakterizedir ve bu sıklıkla hastalık şiddeti ile bağlantılıdır. Bu nedenle, PSJS'da hastalık aktivitesi üzerine D vitamininin etkisi araştırılması amaçlanmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu kesitsel çalışmaya, Ağustos 2012 - Ekim 2012 tarihleri arasında Romatoloji Bilim Dalınca izlenen ve Avrupa - Amerika tanı kriterlerine (6) göre primer SjS tanısı almış 100 hasta alınmıştır. Çalışma için E.Ü.T.F. Etik Kurulu'ndan izin alınmış olup(13 Ağustos 2012 EGE .B.12-5/16 sayılı karar ile)çalışmaya katılan tüm bireylere gerekli açıklamalar yapılarak bilgilendirilmiş yazılı onay alınmıştır.

Çalışmaya 18 yaş üstünde olan, hastalık semptomları ile ilgili sorulara doğru ve açık cevap veren, venöz kan alınma randevusunda belirtilen zamanda hazır bulunan primer SjS tanılı hastalar alınmıştır. Gebelik veya laktasyon döneminde olanlar ile bağ doku hastalığına sekonder Sjögren sendromu tanılı hastalar ise, çalışmaya alınmamıştır.

ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI

Romatoloji BD polikliniğinde takip, tedavi ve takip edilen 100pSjShastanın periferik venöz kan örneklerinden D vitamin düzeyi bakıldı.

Periferik Kan Örneklerinin Toplanması:

Çalışmaya katılmayı kabul eden bireylerden 4 ml periferik venöz kan alındı.

Periferik Kandan Vitamin D Bakılması:

25(OH)D analizi HPLC sistemde UV detektör ile yapıldı (enjeksiyon hacmi 50µl, akış hızı 1.6ml/dk, dalga boyu 265 nm, kolon derecesi ort. 25 0C, Reagent Kit for HPLC Analysis of 25-OH-Vitamin D3 in serum/plasma, CHROMOSYSTEMS Instruments & Chemical GmbH, Münih) kullanılmıştır.

25 hidroksi vitamin D için referans aralık 50-100 nmol/L yaz ayları, 25-150 nmol/L kış ayları için değerlendirme yapılmıştır.

Klinik ve Laboratuvar Değerlendirmeleri

Çalışmaya alınan primer SjS hastalarının bilgisayar veya dosya verileri incelenerek demografik verileri, öyküleri, klinik özellikleri, öz ve soy geçmişleri, sistem sorgulamaları, laboratuvar tetkik sonuçları kaydedilmiş ve temel fizik muayeneleri yapılmıştır (Tablo-1).

(Olgu rapor formu)

Tablo- 1: Primer SjS'li Hastalarının Değerlendirildiği Parametreler.

Tarih:			
Hastanın Adı – Soyadı:		Doğum tarihi:	
Cinsiyet:			
Meslek:		Protokol No:	
Telefon No:			
Hastanın Adresi:			
Hastanın Eğitim Durumu:			
Hastalık Tanısının Konulma Tarihi:		Kullandığı ilaç:	
Yandaş hastalık:			
Aile Öyküsü:			
Yok:		<input type="checkbox"/>	
Var:		<input type="checkbox"/>	
ANA:	RF:	ESH:	CRP:

Sjögren Sendromu Tanı Kriterleri:

	Var	yok
Ağız kuruluğu	+	-
Göz kuruluğu	+	-
Schirmer ve /veya Rose Bengal(Lissamine)	+	-
Dudak Biyopsi Evre 3-4	+	-
Anti Ro ve-veya Anti-LaPozitifliği:	+	-

ESSDAI (EULAR 'European League Against Rheumatism' Sjögren's Syndrome Disease Activity Index)

Primer SJS Hastalık Aktivite İndeksi

	Yok:0	Hafif:1	Orta:2	Ağır:3
Konstitüsyonel semptom				
Lenfadenopati				
Glandular				
Eklemler				
Kutanöz				
Pulmoner				
Renal				
Kas				
Periferik sinir tutulumu				
Santral Sinir Sistemi tutulumu				
Hematolojik				
C3-C4, Cryoglobulinemi, Globulin düzeyleri				

ESSDAI Göre Skorlama Yapılan Alt Grupların Özellikleri:

Konstitüsyonel semptom skorlaması

- 0: Semptom yok
- 1: 37.5-38 C ateş,gece terlemesi ve %5-10 kilo kaybı
- 2: >38 C ateş,gece terlemesi ve >%10 kilo kaybı

Lenfadenopati tutulum Skorlaması

- 0: Bulgu yok
- 1: >1 cm LAP veya >2 cm inguinal bölge LAP
- 2: >2 cm LAP veya >3 cm inguinal LAP ve-veya splenomegali
- 3: B hç li malignite

Glandüler Tutulum Skorlaması:

- 0: Glanduler şişme yok
- 1: <3 cm parotis şişmesi veya submandibuler ve lakrimal bezlerde minimal şişme
- 2: >3 cm parotis şişmesi veya submandibuler ve lakrimal bezlerde belirgin şişme

Artiküler Tutulum Skorlaması:

- 0: Artiküler tutulum yok
- 1: El elbileği dirsek ,ayakta artralji ve > 30 dk sabah tutukluğu
- 2: 1-5 eklemdede sinovit
- 3: >6 eklemdede sinovit

Kutanöz Tutulum Skorlaması:

- 0: Aktif kutanöz tutulum yok
- 1: Eritema multiforme
- 2: Sınırlı kutanöz vaskülit ürtikeryal vaskülit ve purpura subakut lupus kutanöz
- 3: Diffüz kutanöz vaskülit veya ülsere lezyon vaskülite bağlı

Pulmoner Tutulum Skorlaması:

- 0: Aktif pulmoner tutulum yok
- 1: İnatçı öksürük olup radyolojik bulgu yok,veya HRCT de interstisyel tutulum mevcut ancak nefes darlığı yok SFT normal
- 2: İnterstisyel tutulum orta derecede olup DLCO 40-70,FVC 60-80 % arası
- 3: İleri derecede tutulum olan DLCO< 40, FVC<%60 olan hastalar

Renal Tutulum Skorlaması:

- 0: <0.5 gr proteinüri olup hematürisi lökositürisi olmayan, asidozu olmayan hastalar
- 1: Hafif tubuler asidoz, renal yetmezlik bulgusu yok, 0.5-1 gr gün proteinürüsü olan hematürisi olmayan hastalar, GFR >60
- 2: Orta derecede renal tubuler asidozu olan GFR < 60 olan veya 1-1.5 gr/gün proteinürü olup biyopsi interstisyel lenfosit infiltrasyonu gösteren hastalar
3. >1.5 gr/gün proteinüri veya hematüri ile <60 GFR olan, biyopsi proliferatif GN veya cryoglobulinemiye bağlı renal tutulum

Kas Tutulum Skorlaması:

- 0: Aktif kas tutulumu yok
- 1: EMG de bulgu var hafif klinik ve CK <2 kat normalden yüksek
- 2: EMG ve biyopsi ile tutulumu gösterilmiş kas gücü 4/5 olan CK > 2-4 kat artmış
3. EMG ve kas biyopsisi ile gösterilmiş <3/5 kas gücü olan CK >4 kat artmış

Periferik Sinir Tutulum Skorlaması:

- 0: Aktif periferik sinir tutulum yok
- 1: Hafif periferik SS tutulumu olan saf sensöryal aksonal nöropatisi olan veya trigeminal nevraljili hastalar
2. Orta derecede periferik sinir tutulumu olan aksonal sensöryel motor tutulum olan kas gücü 4/5 olan veya kriyoglobulinemik vaskülitine bağlı sensöryel nöropati, orta hafif ataksisi olan hasta grubu
- 3: Yüksek derecede PSS tutulumu olan mononöritis multipleks bağlı periferik tutulumu olan veya inflamatuvar demyelinizan polinöropatisi olan ve kas gücü <3/5 hastalar

Santral Sinir Sistemi Tutulum Skorlaması:

- 0: Aktif SSS tutulum bulgusu yok
- 1: Hafif orta derecede kraniyal sinir tutulumu olan, optik nöritis ve multipl skleroz benzeri klinik tablosu olan ve sadece saf sensöryel yetmezlik bulgusu
- 2: Serebral vaskülit olan, geçici iskemik atak, transvers myelitis, lenfositik menenjitis olan, multipl skleroz benzeri ve motor defisitli hastalar

Hematotolojik Tutulum Skoruması:

- 0: İmmun sitopenisi olmayan hastalar
- 1: Otoimmün kaynaklı nötropeni 1000-1500 nötrofil, 10-12 gr/dl hemogram 100-150 000 plt,veya lenfopeni 500-1000
- 2: Otoimmün nötropeni 500-1000 nötrofil, 8-10 gr/dl hemoglobin, 50000-100000 plt,<500 lenfopeni
- 3: Otoimmün kaynaklı nötropeni nötrofil <500, hgb < 8 gr/dl, plt< 50000

Biyolojik Tutulum Skoruması:

- 0: Aktif biyolojik bulgu yok
- 1: C3, C4 düşüklüğü ve veya hipergamaglobulinemi IGG 16-20g/l
- 2: Kriyoglobulinemi ve veya > 20 gr/l IGG ve veya yeni hipogamaglobulinemi veya <5gr/l IGG

SSDAI Göre Skorumaya Yapılan Hastaların Değerlendirildikleri**Parametreler:****Konstitüsyonel Skorumaya**

- 0: Yorgunluk yok
- 1: Yorgunluk var
- 0: Yorgunlukta artış yok
- 1: Yorgunlukta artış var

Glandüler Tutulum Skoruması:

- 0: Parotiste şişme yok
- 3: Parotiste şişme var

Artiküler Tutulum Skoruması:

- 0: İnflamatuar ağrı ve şişlik kötüleşme yok
- 2. >1 eklemdede inflammatuar ağrı veya ağrının şiddetinde artış

Hematolojik Tutulum Skoruması:

- 0: >3500mm³ lökosit ,>1000mm³ lenfosit
- 1: <3500mm³ lökosit ,<1000mm³ lenfosit

Lenf bezi ve Splenomegali Tutulum Skorlaması:

- 0: Lenfadenopati veya splenomegali yok
- 2: Lenfadenopati veya splenomegali var

Plöropulmoner Tutulum Skorlaması:

- 0: Plörezi yok, buzlu cam CT de yok
- 4: Plörezi var, buzlu cam görünümü CT de mevcut

Vaskülitik Tutulum Skorlaması:

- 0: Vaskülit yok
- 3: Yeni çıkan veya kötüleşen vaskülitik döküntü var

Renal Aktivite Skorlaması:

- 0: Proteinüri yok, GFR normal, kreatinin normal
- 2: GFR de düşme, >0.5 gr/gün proteinüri, glomerüler ve interstisyel değişiklikler var

Periferik Nöropati Skorlaması:

- 0: Nöropati yok
- 1: < 6 ay içinde saptanan periferik nöropati (emg ile)

İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel değerlendirmesi için SPSS sürüm 18.0 kullanılmıştır.

1. Ölçümsel değişkenler ortalama \pm SD (standart sapma) olarak verilmiştir.
2. 2 bağımsız grup karşılaştırmasında normal dağılıma uygun olan değişken için "iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (independent samples t test)".
3. 2 bağımsız grup karşılaştırmasında normal dağılıma uygun olmayan değişkenler için "mann whitney u testi".
4. 3 bağımsız grup karşılaştırmasında "kruskal wallis varyans analizi" nitelik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Hastaların Demografik, Klinik ve Laboratuar Verilerinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya Avrupa-Amerikan Sjögren tanı kriterlerine uygun, 97'si kadın (%97), 3'ü erkek (%3) toplam 100 PSjS tanılı hasta alınmıştır. Hastalarımızın yaş ortalaması 54.37 ± 9.56 yıl bulunmuştur. Kadınların yaş ortalaması 54.58 ± 9.60 yıl, erkeklerin 47.33 ± 5.13 yıl olduğu görülmüştür. Hastalık yaşları (tanıdan günümüze geçen süre) ise, genel ortalama 10.33 ± 4.94 yıl olup, kadın hastalar için 10.41 ± 4.98 yıl, erkek hastalar için 7.66 ± 2.51 yıl olduğu saptanmıştır (Tablo-1).

Tablo- 1: Hasta Yaşı ve Hastalık Yaşları

	Ortalama\pmSD yıl	Minimum-Maksimum yıl
Yaş (yıl)	54.37 ± 9.56	21-75
Hastalık süresi (yıl)	10.33 ± 4.94	2-24

Hastalar kendi içlerinde yaş ve hastalık yaşı açısından gruplara ayrıldığında; ≤ 40 yaş 8 hasta, ≥ 60 yaş 28 hasta olduğu belirlendi. Hastalık yaşı >10 yıl olan 38 hasta saptandı. Aşağıdaki tabloda (2a,2b) hastaların yaş ve hastalık yaşı grupları belirtildi.

Tablo-2a: Hastaların Yaş Grup Dağılımları ve Yaş Ortalamaları

	N
≤ 40 yaş	8
41-60 yaş	64
>60 yaş	28

Tablo-2 b: Hastaların Hastalık Yaş Dağılımları

	N
0-5 yıl	20
6-10 yıl	42
>10 yıl	38

N: Hasta sayısı

Çalışmaya alınan 100 PSjS'lu hastanın 53 tanesinde dudak biyopsisi evre 3 iken, 47 tanesinde evre 4 olarak saptanmıştır. Hastalarımızda Anti-Ro düzeyleri %59, ANA düzeyleri%78, RF düzeyleri %49 oranında pozitif bulunmuştur.

Tablo-3: Hastaların Klinik ve Laboratuar Özellikleri

	N	%
Anti Ro pozitifliği	57	59
Anti La pozitifliği	36	37
ANA pozitifliği	78	78
RF pozitifliği	49	49

PSjS'lu 100 hastanın vitamin D düzeylerine bakıldığında yaz dönemindeki 50-300 nmol/L cut off değerleri dikkate alınarak yapılan incelemede; vitamin D değeri 60 hastada <50 nmol/L, kalan 40 hastada ise ≥ 50 nmol/L olarak bulundu.

Tablo-4: Vitamin D Düzeyleri

	N	Ortalama\pmSD nmol/L	Minimum	maksimum
Vitamin D <50nmol/L olan	60	28.12 \pm 11.85	11	49
Vitamin D \geq50nmol/L olan	40	76.65 \pm 25.73	50	182

Hiçbir hastamızda hipokalsemi saptanmaz iken, hastaların 8'inde Ca >10mg/dl bulundu. Kan fosfor düzeyi 7 hastada < 3mg/dl idi. Hastaların kan biokimiyalarında Ca ve P ile ALP değerleri Tablo-5'te gösterilmiştir.

Tablo-5: Hastaların Kan Ca, P ve ALP Değerleri

	N	Ortalama±SD mg/dl	Minimum	Maksimum
Ca (mg/dl)	93	9.34±0.54	7.9	11
P (mg/dl)	61	3.65±0.63	2.4	5.6
ALP (ünite)	98	69.73±22.48	27	144

Hastaların hemogramları değerlendirildiğinde 30 hastada Hgb < 12 gr/dl, 14 hastada ise lökosit < 3500mm³/dl saptandı. Sadece 3 hastada PLT<150000 olarak bulundu.

Tablo-6: Hemogram Değerleri ve Özellikleri

	Ortalama±SD	Minimum	Maksimum
Lökosit (mm³/dl)	5864.70±2268.73	2600	18000
Nötrofil (mm³/dl)	3365.98±1630.58	900	11000
Hemoglobin (gr/dl)	12.46±1.40	7	16
Htc (%)	37.87±4.18	22	48
Plt (yüzbin/dl)	260.58±6.67	100	499

Primer SjS'lu 100 hastanın 17'sinde (%17) kan globulin değeri < 2.5 gr/dl olarak saptandı. Buna karşın 14 hastanın globulin düzeyi >4gr/dl idi. Kan kompleman

düzeyleri incelendiğinde; C3 düzeyinin 9 hastada (9/98), C4 düzeyinin ise 3 hastada (3/98) düşük olduğu gözlemlendi.

Tablo-7: Hastaların Globulin, C3 ve C4 Düzeyleri

	Ortalama±SD	minimum	maksimum
Globulin (gr/dl)	3.22±0.76	1.30	6
C3(mg/dl)	119.46±24.14	14	183
C4 (mg/dl)	25.13±12.24	2	102

Çalışmaya alınan 100 PSjS'lu hasta ESSDAI aktivite skorlamasına göre incelendiğinde, 12 hastada ESSDAI skorlamasına göre tutulum göstermediği saptandı. Aşağıda yer alan Tablo-8'de, 88 hastanın tutulum oran ve paternleri gösterilmiştir.

Tablo-8: ESSDAI Aktivite Skorlamasına Göre Hastalarda Saptanan Tutulum Özellikleri

	Tutulum olan hasta sayı (N) yüzde	Aktivite derecesi		
		1	2	3
Konstitüsyonel	17 (%19)	17	0	0
Lenfadenopati	4 (%5)	1	3	0
Glanduler	13 (%14)	13	0	0
Artiküler	65 (%73)	46	19	0
Kutanöz	3 (%4)	0	3	0
Pulmoner	6 (%7)	2	3	1
Renal	3 (%4)	1	2	0
Kas	0 (%0)	0	0	0
Periferik Sinir	3 (%4)	3	0	0
Santral Sinir Sistemi	1 (%1)	1	0	0
Hematolojik	5 (%6)	3	1	1
Biyolojik	25 (%28)	6	19	0

Tablo-9 ve Tablo-10'da çalışmaya alınan ve ESSDAI skorlamasına göre tutulum gösteren hastaların vitamin D düzeylerine göre tutulum özellikleri gösterilmiştir.

Tablo-9: Vitamin D < 50 nmol/L Olan Hastaların Tutulum Özellikleri

	Tutulum Olan Hasta sayı (N)yüzde(%)	Aktivite derecesi		
		1	2	3
Konstitüsyonel	9 (%10)	9	0	0
Lenfadenopati	4 (%4)	1	3	0
Glanduler	10 (%11)	10	0	0
Artiküler	40 (%45)	26	14	0
Kutanöz	3 (%3)	0	3	0
Pulmoner	3 (%3)	0	2	1
Renal	1 (%1)	1	0	0
Kas	0 (%0)	0	0	0
Periferik Sinir	2 (%2)	2	0	0
Santral Sinir Sistemi	0 (%0)	0	0	0
Hematolojik	4 (%4)	2	1	1
Biyolojik	18 (%20)	4	14	0

Tablo-10: Vitamin D ≥ 50 nmol/L Olan Hastaların Tutulum Özellikleri

	Tutulum OlanHasta sayı (N)yüzde(%)	Aktivite derecesi		
		1	2	3
Konstitüsyonel	8 (%9)	8	0	0
Lenfadenopati	0 (%0)	0	0	0
Glanduler	3 (%3)	3	0	0
Artiküler	19 (%21)	16	3	0
Kutanöz	0 (%0)	0	0	0
Pulmoner	3 (%3)	2	1	1
Renal	2 (%2)	0	2	0
Kas	0 (%0)	0	0	0
Periferik Sinir	1 (%1)	1	0	0
Santral Sinir Sistemi	1 (%1)	1	0	0
Hematolojik	1 (%1)	1	0	0
Biyolojik	7 (%8)	2	5	0

PSjS'lu hastaların ESSDAI aktivite skorlamasına göre tutulumlarının vitamin D düzeyi ve ortalamalarına göre dağılımları aşağıda gösterilmiştir.

Tablo-11: ESSDAI Göre Aktivasyon Gösteren PSjS'lu Hastaların Vitamin D düzeyleri

	(Vitamin <50nmol/L)		(vitamin D> 50nmol/L)		P değeri
	Ort ± SD	min-max	Ort ± SD	min-max	
Konstitüsyonel	29.22±10.65	12-44	72.37±17.88	59-114	0.514
Lenfadenopati	24±9.55	13-35	-	-	
Glandüler	33.11±11.26	14-44	65.66±9.29	58-76	0.182
Artiküler	26.22±10.77	11-49	68.26±18.99	50-128	0.4
Kutanöz	43±3.60	40-47	-	-	
Pulmoner	16±3.46	14-20	100.33±71.02	53-182	
Renal	13	13	70.5±17.67	58-83	
Kas	-	-	-	-	
Periferik Sinir	33.5±17.67	21-46	60	-	
Santral Sinir	-	-	68	-	
Hematolojik	29.75±14.36	14-47	102	102	
Biyolojik	26.77±12.31	13-47	78.14±17.32	64-99	0.351

Gruplar arasında; tutulum ile vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlam bulunmadı.

Tablo-12: ESSDAI Göre Aktivasyon Olan ve Olmayan PSjS'lu Hastaların Ortalama Vitamin D düzeyleri

	Tutulum Olan Hastaların Ort±SD nmol/L	Tutulum Olmayan Hastaların Ort ±SD nmol/L
Konstitüsyonel	49.52±26.25	47.98±30.67
Lenfadenopati	24±9.55	49.17±30
Glandüler	41±17.27	49.24±31.22
Artiküler	45.7±26.20	52.65±35.63
Kutanöz	43±3.6	43.32±30.29
Pulmoner	58.16±64.46	48.53±26.79
Renal	51.33±35.47	48.07±29.87
Kas	-	-
Periferik Sinir tutulumu	42.33±19.75	43.35±30.15
Santral Sinir Tutulumu	-	-
Hematolojik	42.33±19.75	48.37±29.77
Biyolojik	41.36±27.13	50.50±30.51

Hasta yaşına göre vitamin D düzey ve ortalamaları Tablo-13'de gösterilmiştir.

Tablo-13: Hasta Yaşına Göre Vitamin D Düzeyleri

	Ortalama vitamin D düzeyi nmol/L	<50 nmol/L vitamin D	≥50nmol/L vitamin D
<40 yaş	42.12±19.34	29.40±10.40	63.33±3.04
41-60 yaş	49.93±28.25	29.17±12.79	76.54±21.11
>60 yaş	52.71±35.65	29.13±10.35	79.92±35.19

Hasta yaşına göre vitamin D ($p = 0.715$) düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo-14'te hastalık yaşına göre 3 grup altında hastaların vitamin D düzeyleri gösterilmiştir.

Tablo-14: Hastalık Yaşına Göre Vitamin D Düzeyleri

	Ortalama Vitamin D düzeyi nmol/L	<50nmol/L vitamin D	≥50nmol/L vitamin D
0-5 yıl	48.95±21.35	36.16±10.17	68.12±19.35
6-10 yıl	53.59±35.73	30±12.17	85.05±32.32
>10 yıl	41.76±25.66	24.87±10.86	70.71±15.40

Hastalık süresi ile vitamin D düzeyleri ($p= 0.86$) arasında istatistiksel olarak anlam saptanmadı.

Çalışmamızda PSjS'lu hastalarımızın%78'nde ANA pozitifliği saptandı. ANA negatif veya pozitif olan hastaların vitamin D düzeyleri Tablo-15 ve Tablo-16'te gösterilmiştir. ANA negatif veya pozitif hastaların vitamin D düzeyleri ile arasında anlamlılık bulunmadı($p= 0.265$).

Tablo-15: ANA Negatif Hastaların Vitamin D Düzeyleri

	Ortalama ± Vitamin D	< 50 nmol/L vitamin D	≥50 nmol/L vitamin D
ANA Negatif	39.19±27.98	23.46±10.40	78.5±15.25

Tablo-15'te ayrıca ANA pozitif olan hastalar ANA titre derecesine göre vitamin D düzeyleri gösterilmiştir. ANA titresini 80-320 arası 32 hasta, >320 olan 46 hasta mevcut idi.

Tablo-16: ANA Titre Derecesine Göre Vitamin D Düzeyleri

	Ortalama Vitamin D düzeyi nmol/L	< 50 nmol/L vitamin D	≥50 nmol/L vitamin D
ANA 80-320 arası olanlar	49.56±23.95	30.12±11.02	69±16.06
ANA > 320 olanlar	50.93±30.11	31.62±12.38	83.88±34.28

Avrupa-Amerika uzlaşması kriterlerine göre sınıflandırılan hastalarımızda ANA, anti-Ro, anti-La, RF negatif olan hastalarımız da mevcut idi. Bu hastaların pozitif olan hastalar ile karşılaştırıldığı Tablo-17 aşağıda gösterilmiştir.

Tablo-17: ANA, RF, Anti-Ro ve La Pozitif ve Negatif Olan Hastalarda Vitamin D düzeyleri

	Ortalama Vitamin D	< 50 nmol/L Vitamin D	≥50nmol/L Vitamin D
ANA, Anti-Ro, La, RF Negatif hastalar	47.53±31.13	25.87±12.63	82.25±13.71
ANA, Anti-Ro, La, RF Pozitif hastalar	47.70±37.52	29.0±11.63	83.12±43.99

Gruplar arasında vitamin D düzeyi açısından anlamlılık saptanmadı (**p= 0.67**).

Çalışmamızdaki hastaların 30 tanesinde Hgb değeri < 12 gr/dl idi. 14 hastada ise lökosit değerleri <3500mm³/dl bulundu. Bu hastaların vitamin D düzeyleri aşağıda gösterilmiştir.

Tablo-18: Lökosit Değerlerine Göre Vitamin D Düzeyleri

	Ortalama Vitamin D düzeyi	<50 nmol/L vitamin D	≥50 nmol/L vitamin D
< 3500 mm³/dl	49.21±23.73	30.6±16.22	64.12±17.21
>3500 mm³/dl	48±30.84	29.16±11.66	79.78±26.74

Tablo-19: Hemogloblin Değerlerine Göre Vitamin D Düzeyleri

	Ortalama Vitamin D düzeyi	<50 nmol/L vitamin D	≥50 nmol/L vitamin D
Hemogloblin< 12gr/dl	38.96±26.28	20.94±9.67	66.0±18.64
Hemogloblin≥12/gr/dl	52.11±30.58	32.71±11.01	81.21±27.25

Hastalarımızın Hgb < 12 gr/dl ile > 12 gr/dl olanlar arasında vitamin D düzeyleri arasında farklılık saptanmadı (p=0.814).Yine kan lökosit değerlerinin < 3500 ile >3500 oranları arasında vitamin D düzeyleri açısından anlamlılık bulunmadı (p=0.187).

Hastalarımız Claudio Vitali ve arkadaşları tarafından geliştirilen Sjogren's Syndrome Disease Activity Index (SSDAI) göre de değerlendirildiler. SSDAI hastalardaki (konstitüsyonel semptomlar, lenfadenopati tutulumu, artiküler semptomlar, tükürük bezlerindeki semptomlar, hematolojik özellikler, plöro-pulmoner semptomlar, vaskülitik semptomlar, aktif renal semptom, periferik sinir sistemi) semptom ve bulguların kötüleşmesi veya şiddetlenmesi esasına göre puanlama yapılan 8 sistem üzerinden yapılan aktivite skorudur. Burada 5 ve üzeri puanlama yapılmış hastalar aktif olarak değerlendirilmiştir.

Tablo-20: SSDAI Aktivasyon ve Vitamin D İlişkisi

	N	%	Ortalama Vitamin D düzeyi nmol/L	<50 nmol/L vitamin D	≥50 nmol/L vitamin D
Aktivite skoru ≥5	12	%12	39.33±18.16	29±11.77	60±5.71
Aktivite skoru < 5	88	%88	49.37±30.98	29.21±11.99	78.5±26.45

SSDAI göre aktivasyon gösteren hastaların vitamin D düzeyleri tutulum göstermeyenler ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (**p=0.51**).

TARTIŞMA

Bu çalışmamızda Avrupa-Amerikan kriterlerine göre PSjS tanısı alan hastaların ESSDAI'e göre hastalık aktivasyonunun, vitamin D ile olan ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Günümüze kadar, Sjögren Sendromu ile vitamin D ilişkisini inceleyen literatür sınırlı sayıdaadır.

Romatoloji Polikliniğinde ayaktan düzenli takip edilmekte olan, 100 PSjS hastası, geliş sırasına göre çalışmaya alınmıştır. Bu hastaların ortalama vitamin D düzeyleri, normal değerinin altında ($48,17 \pm 29,84$ nmol/L) bulunmuştur. Literatürde ilk 1990 yılında, Müller ve arkadaşlarının Danimarka'da yaptığı, 35 PSjS hastasını içeren çalışmasında, hasta grubunun D vitamini düzeyinin, sağlıklı kontrol grubundan farklı olmadığı, ancak hasta grubunda sadece IgM RF düzeyi ile vitamin D arasında güçlü bir negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir (50).

Szodoray ve ark. nın, Macaristan'da yaptığı, 25 PSjS ve 15 sağlıklı kontrolü içeren çalışmasında ise, grupların vitamin D düzeyleri yakın değerlerde ($79,9$ ve $71,5$ nmol/L) olduğu ve extraglanduler tutulum olan ve olmayanlar arasında fark olmadığı bulunmuştur (51).

Yapılandığı çalışma ise, Agmon-Levin ve arkadaşları tarafından yapılan, 176 PSjS ve 163 sağlıklı kontrolü içeren, sayı ve içerik olarak daha kapsamlı bir çalışmadır (52). Bu çalışmada, her iki grup arasında, ortalama vitamin D düzeyi yönünden fark saptanmamıştır ($p= 0,2$). Ayrıca, hastalar yaş gruplarına göre 3 gruba bölüdüğü zaman, <50 yaş hastaların %29'unda, 51-65 yaş grubunun %42,5'unda, >65 yaş grubunda ise, %28,4 oranında D vitamini düşüklüğü saptanmıştır ve bu grupların ortalama D vitamin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmıştır [$22 \pm 10,5, 21,2 \pm 8,5, 18 \pm 9,9$ ng/ml ($p=0,046$)](52).

Çalışmamızdaki 100 hastanın 60'ında D vitamini düzeyi düşük (ort $28,12 \pm 11,85$ nmol/L) saptanmıştır. Hastalarımızın yaşı ($p = 0,86$) ve hastalık yaşları da ($p= 0,715$), vitamin D düzeyi ile anlamlı ilişki göstermemiştir. N. Agmon-Levin ve ark. nın çalışmasında da hastalık süresi ile D vitamin düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır (52).

Hastalarımızın yaş gruplarına göre ($\leq 40, 40-60, \geq 60$ yaş) ve hastalık yaş gruplarına göre (0-5 yıl, 6-10 yıl, ≥ 10 yıl), D vitamin ortalama değerleri karşılaştırıldığında, anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Hastalarımızda ANA %78, anti-Ro % 59 , anti-La %37 ve RF %49 oranında pozitif; serum C3 ve/veya C4 düzeyleri %12 oranında düşük bulunmuştur. Ionnadis ve ark.'nın, 2002'de yayınladıkları çalışmada da, benzer biçimde, pSjS'li hastaların % 80.5'inde ANA, %48.2'sinde anti-Ro, %26.7'sinde anti-La antikor ve %51.7 oranında RF pozitifliği bildirmişlerdir (61). Benzer biçimde, Gondran ve ark. nın izlediği kohortda ise, ANA %76, anti-Ro %46, anti-La %31, RF%43 oranında pozitif saptanmıştır (62). Buna karşın, 2008'de Horvath ve arkadaşlarının çalışmasında, anti-Ro ve anti-La pozitiflik oranları, bu iki çalışmadan daha yüksek bildirilirken (sırasıyla %80 ve %49), ANA ve RF oranları daha düşük saptanmıştır (sırasıyla %63 ve %24) (56).

Çalışmamızda %30 anemi ($Hb < 12$ gr/dl) saptanmıştır. Anemi ile D vitamin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Oysa D vitamininin, bilinmeyen bir biçimde eritropoezde etkisi olduğu bilinmektedir (63)

Hastalarımızın %9'unda C3, %3'ünde C4 düşük bulunmuştur. Düşük C3 bulunan hasta grubunun ortalama D vitamin düzeyi, normal C3 düzeyi olan hasta grubuna göre anlamlı düşük olduğu görülmüştür ($p=0.041$). Düşük C4 bulunan grupta bu ilişki yoktur. Primer SjS'de lenfoma gelişimi için bilinen prognostik faktörlerden biri de kompleman düşüklüklüdür. Bizim hasta grubunda lenfoma gelişen hasta bulunmamaktadır.

Primer SjS'de Raynaud fenomeni görülme oranı Horvath ve arkadaşlarının 432 kadın pSjS içeren kohortlarında, % 30 bulunmuştur (56). Bunun yanında Garcia-Carrasco ve ark.nın, 320 hastalık gruplarında ise, Raynaud fenomeni sıklığı % 13 olarak belirtilmiştir (58).Bizim çalışmamızda ise, sonuncu çalışmaya benzer biçimde, Raynaud fenomeni %11 oranında bulunmuş, D vitamin düzeyi ile ilişki bulunmamıştır. Kraus ve ark., Raynaud fenomeninin ekstraglandüler bulgularla olan ilişkisini araştırmış ve nonerozif artrit, vaskülit ve akciğer fibrozisinin, Raynaud fenomeni tanımlanmayan olgularda daha sık olduğunu bildirmiştir (57).

Bukesitsel tez çalışmasında serum vitamin D düzeyinin Sjögren Sendromu hastalık aktivasyona katkısını araştırmak için ESSDAI (EULAR “**European League Against Rheumatism**” Sjögren’s Syndrome Disease Activity Index) kullanılmıştır.ESSDAI, kendi içinde konstitüsyonel semptomlar, lenfadenopati, glanduler bulgular, eklem tutuluşu, Kutanöz bulgular, renal bulgular, kas tutuluşu, pulmoner bulgular, periferik sinir tutuluşu, santral sinir sistem, tutuluşu, hematolojikve biyolojik bulgularbiçiminde 12 ana gruba ve onlarında alt gruplarına ait özelliklere göre değerlendirilmektedir (5).

Hastalarımız ESSDAI'e göre değerlendirildiklerinde, artiküler semptom ve tutulum %73, immunolojik göstergelerin değerlendirildiği biyolojik aktivite % 28, yapısal (konstitüsyonel) semptomlar %19, glandular bulgular %14 oranında görülmüştür. Bu 12 farklı sistem tutulumları, D vitamin düzeyleri açısından değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

Sık görülen kas-iskelet sistemi bulguları, artralji, artrit (çoğunlukla non-erozif), bazen Jaccoud artropatisine yol açabilen tenosinovit, miyalji ve hafif enzim yüksekliğinin eşlik edebildiği miyozit şeklindedir. Kassan ve ark. tarafından artralji/artrit oranı %53, miyalji oranı %22 olarak bildirilirken (55), Horvath ve ark. kendi kohortlarında kadın hastalarda % 7 oranında miyozit, % 42 oranında poliartrit olduğunu bildirmektedir (56). Bizim çalışmamızda ise, lokomotor sistem yakınmalarının oranı daliteratüre benzemektedir.

Primer SjS'de böbrek tutulumunun en sık şekli asidifikasyon bozukluğu olup olguların üçte birinde görülür; intertisyel nefrit görülme sıklığı ise % 10'dur (56). Bizim çalışmamızda renal tutulum %4 bulunmuştur. Bu hastalar renal biyopsi ile PSjS'e bağlı böbrek tutulumu saptanan hastalardır.

Primer SjS'de %10-20 oranında periferik duysal veya motor-duysal polinöropati görülebilmektedir. Bizim çalışmamızda periferik sinir tutulumu EMG ile gösterilen olgular olarak, % 4 oranında saptanmıştır. Epilepsi, transvers miyelopati gibi santral sinir sistemi tutulumu bulguları da bildirilmiştir (57-60). Santral sinir sistemi tutulumuna uyan iskemik optik nöropatili 1 olgumuz mevcuttur.

N. Agmon-Levin ve ark. nın çalışmasında, hastaların ağız kuruluğu %44, dudak biyopsi pozitifliği % 86, ateş %5,3, kolay yorulma %29.5, eklem ve kas semptomları

%47.2, sitopeni %38,6, periferik sinir sistemi semptomu %23, kutanöz semptomlar %29.9, böbrek/karaciğer/akciğer semptomu %19.9 lenfadenopati %13.7, splenomegali %2.1, lenfoma %13.7 saptanmıştır(52). Hastalar immunolojik göstergeler açısından değerlendirildiğinde ise, C3/C4 düşüklüğü %76, Anti-Ro/La %54.3, Rf %44.2, ANA %79, globulin anormalliği % 56.4 saptanmış. Buradaki klinik ve laboratuvar göstergeleri arasında vitamin D düzeyi sadece periferik sinir semptomu olan hastalarda (p=0.04) ve lenfoma gelişmiş hastalarda (p=0.03), diğerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Lenfoproliferatif hastalık görülme sıklığının pSjS'li hastalarda, sağlıklı popülasyona göre daha yüksek olduğu, genel olarak pSjS'li olgularda %16 oranında artmış lenfoma riski olduğu bildirilmektedir (65-67).

Agmon-Levin ve ark nın yaptığı çalışmada düşük C4 ve düşük D vitamin düzeyinin, lenfoma gelişimine yatkınlık sağlayacağı bildirilmektedir (52). Bizim çalışmamızda hiç lenfoma saptanmamıştır.

Hem genetik hem de çevresel faktörler, otoimmün romatizmal hastalıkların gelişiminde katkıda bulunur. Vitamin D dengesindeki bozuklukların çevresel faktörlerden birisi olduğu düşünülmektedir (42).

Epidemiyolojik çalışmalar, vitamin D eksikliği ve romatoid artrit (RA) ilişkisini ortaya koymuştur (68). Vitamin D alımındaki artışın, RA gelişimini azaltacağı gösterilmiştir (69). Merlino LA ve ark nın 29368 kadını içeren kohortunda vitamin D alımının RA gelişimi ile ters orantılı olduğunu saptamışlar (69). Rossini ve ark1191 RA ve 1019 sağlıklı kontrol ile yapılan çalışmada RA ve sağlıklı kontrol grubunda, vitamin D düzeyi benzer düşük değerlerde bulunmuştur.RA grubunda vitamin D düzeyi ile HAQ skoru ve DAS28 skoru negatif korele bulunmuştur. Vitamin D düzeyi düşük olan hasta grubunun tedaviye yanıtın kötü olduğu ve remisyona girmeyen hasta grubu olduğunu saptamışlardır(70).

Kerr ve ark. nın yaptığı, 850 RA hastasını içeren çalışmada, vitamin D düşüklüğü, anti-CCP, hassas ve şiş eklem sayısı ve CRP yüksekliği ile anlamlı bulunmuştu (71). Vitamin D düzeyi, CRP,ESH ve DAS28 düzeyi ile negatif korele bulunmuş (72).

Vitamin D'nin VDR yolu ile B hücre çoğalmasını, immün globulin üretimini, plazma hücrelerinin farklılaşmasını hafıza hücrelerini de baskıladığı, yapılan

çalışmalar ile gösterilmiştir. Bu etkisi Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) gibi, B hücre ilişkili hastalıklarda vitamin D'nin potansiyel bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Vitamin D eksikliği olan SLE hastalarında, serum interferon alfa aktivitesi yüksek bulunmuştur (73).

Carvalho ve ark yaptığı çalışmada ise, 1171 SLE' li hasta grubunda anti vitamin D antikoru %4 oranında saptanmış. Vitamin D düzeyi antikoru olan ve olmayan grupta da düşük;ancak, anti dsDNA titresi, anti vitamin D antikoru olan grupta daha anlamlı yüksek saptanmış ($p= 0.0004$) (74).

Sonuç olarak; çalışmamızdaki PSjS'li hastalar, ESSDAI aktivasyon indeksine göre özellikle artiküler, konstitüsyonel ve biyolojik grupta aktive gösteren hastalardır. Bu çalışmada hasta grubumuz içinde, klinik aktivasyon olan ve olmayan grupları karşılaştırmayı planlamıştık. Hasta sayısı iki kat fazla ve yeterli kontrol grubu olsaydı, daha iyi bir değerlendirme yapılabilirdi. Bu hastalarımız Romatoloji polikliniğinde düzenli takipleri yapılan ve ayaktan izlenen, tesadüfen hastaneye yatış oranları çok az olan bir hasta grubundan oluşmuştur. Ciddi organ tutulumu olmayan hastalardır. ESSDAI aktivasyon indeksine göre tutulum gösterenler ile göstermeyenlerin vitamin D düzeyleri arasında da rakamsal olarak fark olmasına karşın, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır SSSDAI skorlamasına göre yapılan değerlendirmede de aktivasyon gösteren hastalarımızın göstermeyenler ile aralarında vitamin D düzeyleri ile istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır. Primer SjS gelişiminde olası çevresel faktörler arasında olan D vitaminin, hastalık aktivitesine bir etkisi, bu hastamızda saptanmamıştır. Çok daha yüksek hasta grubu ile yapılacak çalışmalarla, bu birlikteliğin sorgulanması uygundur.

KAYNAKLAR

1. Seror R, Ravaud P, Simon J, Baron BG, Tzioufas A, Theander E, Gottenberg JE, Bootsma H, Mariette X, Vitali C. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1103-9.
2. Vitali C, Palombi G, Baldini C, Benucci M, Bombardieri S, Covelli M et al. Sjogren's syndrome disease damage index and disease activity index scoring systems for the assessment of disease damage and disease activity in sjögren's syndrome, derived from an analysis of a cohort of italian patients. *Arthritis & Rheumatism*. 2007;56:7:2223–31.
3. Harel M, Shoenfeld Y. Predicting and preventing autoimmunity, myth or reality? *Ann NY Acad Sci* 2006;1069:322-45.
4. Cantorna MT. Mechanisms underlying the effect of vitamin D on the immune system. *Proc Nutr Soc* 2010;69(3):286-9.
5. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new etiological and therapeutical considerations. *Ann Rheum Dis* 2007;66(9):1137-42.
6. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61(6):554-8.
7. Haugen AJ, Peen E, Hultén B, JohannessenAC, Brun JG, Halse AK, et al. Estimation of the prevalence of primary Sjögren's syndrome in two age-different community-based populations using two sets of classification criteria: the Hordaland Health Study. *Scand J Rheumatol* 2008;37(1):30-4.
8. Fox PC. Autoimmune diseases and Sjogren's syndrome, an autoimmune exocrinopathy. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1098:15-21.

9. Birlik M, Akar S, Gurler O, Sari I, Birlik B, Sarioglu S, et al. Prevalence of primary Sjögren's syndrome in Turkey; a population-based epidemiological study. *Int J Clin Pract* 2009;63(6):954-61.
10. Kabasakal Y, Kitapcioglu G, Turk T, Oder G, Durusoy R, Mete N, et al. The prevalence of Sjögren's syndrome in adult women. *Scand J Rheumatol* 2006;35(5):379-83.
11. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, Moutsopoulos HM. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29(5):296-304.
12. Theander E, Jacobsson LT. Relationship of Sjögren's syndrome to other connective tissue and autoimmune disorders. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34(4):935-47.
13. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjögren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum Dis* 2005;64(3):347-54.
14. Manthorpe R. Sjögren's syndrome criteria. *Ann Rheum Dis* 2002;61(6):482-4.
15. Vitali C. Classification criteria for Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003;62(1):94-5.
16. Manthorpe R, Oxholm P, Prause JU, Schiødt M. The Copenhagen criteria for Sjögren' Syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl* 1986;61:19-21.
17. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Coll J, Gerli R, Hatron PY, et al. Assessment of the European classification criteria for Sjögren's syndrome in a series of clinically defined cases: results of a prospective multicentre study. The European Study Group on Diagnostic Criteria for Sjögren's Syndrome. *Ann Rheum Dis* 1996;55(2):116-21.
18. Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Cervera R, Rosas J, Trejo O, de la Red G, et al. Hepatitis C virus infection mimicking primary Sjögren syndrome. A clinical and immunologic description of 35 cases. *Medicine (Baltimore)* 2001;80(1):1-8.

19. Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet* 2005;366(9482):321-31.
20. Seror R, Ravaud P, Mariette X, Bootsma H, Theander E, Hansen A, et al. EULAR Sjögren's Task Force. EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2011;70(6):968-72.
21. Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Prediction and prevention of autoimmune skin disorders. *Arch Dermatol Res* 2009;301:57-64.
22. Silverberg JI, Silverberg AI, Malka E, Silverberg N. A pilot study assessing the role of 25 hydroxy vitamin D levels in patients with vitiligo vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:937-41.
23. Mora JR, Iwata M, von Adrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take center stage. *Nat Rev Immunol* 2008;8:685-98.
24. Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med* 2004;229:1136-42.
25. Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel P, Aadland E. Vitamin D status, parathyroid hormone and bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:192-9.
26. Froicu M, Weaver V, Wynn TA, McDowell MA, Welsh JE, Cantorna MT. A crucial role for the vitamin D receptor in experimental inflammatory bowel diseases. *Mol Endocrinol* 2003;17:2386-92.
27. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Herná'n MA, Olek MJ, Willett WC, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004;62:60-5.
28. Smolders J, Menheere P, Kessels A, Damoiseaux J, Hupperts R. Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14:1220-4.
29. Correale J, Ysrraelit MC, Gaitan MI. Immunomodulatory effects of vitamin D in multiple sclerosis. *Brain* 2009;132:1146-60.

30. Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, Shaftman SR, Hollis BW, Gilkeson GS. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2006;5:114-7.
31. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Arch Dis Child* 2008;93:512-7.
32. Borkar VV, Verma S, Bhalla A. Low levels of vitamin D in North Indian children with newly diagnosed type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2010;11(5):345-50.
33. Cutolo M, Otsa K, Uprus M, Paolino S, Serio B. Vitamin D in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2007;7:59-64.
34. Andjelkovic Z, Vojinovic J, Pejnovic N, Popovic M, Dujic A, Mitrovic D, et al. Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1 alpha (OH) D3 in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:453-6.
35. Fritsche J, Mondal K, Ehrnsperger A, Andreesen R, Kreutz M. Regulation of 25 hydroxyvitamin D3-1 alpha-hydroxylase and production of 1 alpha 25-dihydroxyvitamin D3 by human dendritic cells. *Blood* 2003;102:3314-6.
36. Van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97:93-101.
37. Penna G, Adorini L. 1{alpha},25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol* 2000;164:2405-11.
38. Spach KM, Nashold FE, Dittel BN, Hayes CE. IL-10 signaling is essential for 1,25-dihydroxyvitamin D3-mediated inhibition of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2006;177:6030-7.
39. Bettelli E, Korn T, Oukka M, Kuchroo VK. Induction and effector functions of Th17 cells. *Nature* 2009;453:1051-7.
40. Dardalhon V, Korn T, Kuchroo VK, Anderson AC. Role of Th1 and Th17 cells in organ-specific autoimmunity. *J Autoimmun* 2008;31:252-6.

41. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, Mattson J, Basham B, Sedgwick JD, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2005;201:233-40.
42. Arnsperger C, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations *Ann Rheum Dis* 2007;66(9):1137-42.
43. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6):1678-88.
44. Holick MF. Vitamin D: new horizons for the 21st century, *Am J Clin Nutr* 1994;60(4):619-30.
45. Holick MF. Vitamin D: its role in cancer prevention and treatment. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92(1):49-59.
46. May E, Asadullah K, Zügel U. Immunoregulation through 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and its analogs. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2004;3(4):377-93.
47. Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97(1-2):93-101.
48. Mahon BD, Wittke A, Weaver V, Cantorna MT. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J Cell Biochem* 2003;89(5):922-32.
49. Cippitelli M, Santoni A. Vitamin D₃: a transcriptional modulator of the interferon-gamma gene. *Eur J Immunol* 1998;28(10):301-7.
50. Müller K, Oxholm P, Sørensen OH, Thymann M, Høier-Madsen M, Bendtzen K. Abnormal vitamin D₃ metabolism in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1990;49(9):682-4.
51. Szodoray P, Horvath IF, Papp G, Barath S, Gyimesi E, Csathy L, Kappelmayer J, Sipka S, Duttaroy AK, Nakken B, Zeher M. The immunoregulatory role of vitamins A, D and E in patients with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(2):211-7.

52. Agmon-Levin N, Kivity S, Tzioufas AG, López Hoyos M, Rozman B, Efes I, Shapira Y, Shamis A, Amital H, Youinou P, Shoenfeld Y. Low levels of vitamin-D are associated with neuropathy and lymphoma among patients with Sjögren's syndrome. *J Autoimmun.* 2012;39(3):234-9.
53. Moutsopoulos HM, Chused TM, Mann DL, et al. Sjögren's syndrome (sicca syndrome): Current issues. *Ann Intern Med* 1980;92:212-26.
54. Castro-Poltronieri A, Alarcon-Segovia D. Articular manifestations of primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1983;10:485-8.
55. Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren Syndrome. *Arch Intern Med* 2004;164:1275-84.
56. Horvath IF, Szodoray P, Zeher M. Primary Sjögren's syndrome in men: clinical and immunological characteristic based on a large cohort of Hungarian patients. *Clin Rheumatol* 2008;27:1479-83.
57. Kraus A, Caballero-Ubrike C, Jakez J, Villa AR, Alarcon-Segovia D. Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. Association with extraglandular manifestations. *J Rheumatol* 1992;19:1572-74.
58. Garcia-Carrasco M, Siso A, Ramos-Casals M, et al. Raynauds phenomenon in primary Sjögren's syndrome. Prevalence and clinical characteristics in a series of 320 patients. *J Rheumatol* 2002;29:726-30.
59. Lafitte C, Amoura Z, Cacoub P, et al. Neurological complications of primary Sjögren's syndrome. *J Neurol* 2001;248:577-84.
60. Barendregt PJ, van den Bent BJ, van Raaijvan den Aarssen VJ, et al. Involvement of the peripheral nervous system in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2001;60:876-81.
61. Ioannidis JP, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2002;46:741-7.

62. Gondran G, A. L. Fauchais, M. Lambert, K. Ly, D. Launay, V. Queyrel, H. Benazahari, E. Liozon, V. Loustaud-Ratti, E. Hachulla, M. O. Jauberteau, P. Y. Hatron, and E. Vidal Primary Sjögren's syndrome in men. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 2008;37(4):300-5.
63. John J. Sim, Peter T. Lac, In Lu A. Liu, Samuel O. Meguerditchian, Victoria A. Kumar, Dean A. Kujubu, and Scott A. Rasgon: Vitamin D deficiency and anemia: a cross-sectional study. (*Ann Hematol.* 2010 May; 89(5):447–52.
64. Athanasios G. Tzioufas, Efstathia K. Kapsogeorgou, Haralampos M. Moutsopoulos Pathogenesis of Sjögren's syndrome: What we know and what we should learn. *Journal of Autoimmunity* 2012;39:4-8 .
65. Masaki Y, Sugai S. Lymphoproliferative disorders in Sjogren syndrome. *Autoimmunity reviews* 2004;34:175-82.
66. Zufferey P, Meyer OC, Grossin M, Kahn MF. Primary Sjogren's Syndrome(SS) and malignant lymphoma. *Scand J Rheumatol* 1995;45:35-40.
67. Ioannidis JP, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2002;46:741-7.
68. May E, Asadullah K, Zugel U. Immunoregulation through 1,25-dihydroxyvitamin D3 and its analogs. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2004;3(4):377-93.
69. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG; Iowa Women's Health Study. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004;50(1):72-7.
70. Rossini M, Maddali Bongi S, La Montagna G, Minisola G, Malavolta N, Bernini L, Cacace E, Sinigaglia L, Di Munno O, Adami S. Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: prevalence, determinants and associations with disease activity and disability. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(6):216-9.

71. Kerr Sg, Sabahi I, Richards Js, Caplan L, Cannon Gw, Andreas Reimold, Thiele Gm, Dannette Teddj, Mikuls R. Prevalence of Vitamin D Insufficiency/Deficiency in Rheumatoid Arthritis and Associations with Disease Severity and Activity J Rheumatol 2011;38(1):53-9.
72. I. Kostoglou-Athanassiou, A. Lyraki, P. Athanassiou, A. Gkountouvas, J. Myriokefalitakis, J. Raftakis, P. Kaldrymides & C. Antoniadis. Vitamin D and rheumatoid arthritis Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism December 2012;6:181-7.
73. Ritterhouse LL, Crowe SR, Niewold TB, Kamen DL, Macwana SR, Roberts VC, et al. Vitamin D deficiency is associated with an increased autoimmune response in healthy individuals and in patients with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2011;70(9):1569-74.
74. Carvalho JF, Blank M, Kiss E, Tarr T, Amital H, Shoenfeld Y. Anti-vitamin D, vitamin D in SLE: preliminary results. Ann N Y Acad Sci. 2007;1109:550-7.