



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PRİMER SJÖGREN SENDROMUNDA (PSjS)
MYXOVİRUS RESİSTANCE 1(MX1) PROTEİNİN
HASTALIK AKTİVASYONU BELİRLENMESİNDEKİ YERİNİN SERUM VE
TÜKÜRÜK ÖRNEKLERİNDE DEĞERLENDİRİLMESİ**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

DR. YASEMİN GÜL AYDEMİR

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. MÜGE BIÇAKÇIGİL KALAYCI

İSTANBUL

2016



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PRİMER SJÖGREN SENDROMUNDA (PSJS)
MYXOVİRUS RESİSTANCE 1(MX1) PROTEİNİN
HASTALIK AKTİVASYONU BELİRLENMESİNDEKİ YERİNİN SERUM VE
TÜKÜRÜK ÖRNEKLERİNDE DEĞERLENDİRİLMESİ**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

DR. YASEMİN GÜL AYDEMİR

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. MÜGE BIÇAKÇIGİL KALAYCI

İSTANBUL

2016

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Sjögren Sendromu	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etyopatogenez	3
2.1.3.1. Genetik faktörler	4
2.1.3.2. Virüsler	4
2.1.3.3. Hormonlar	4
2.1.3.4. Anormal İmmün Yanıt ve Otoantikolar	5
2.1.4. Patoloji	6
2.1.5. Klinik bulgular	6
2.1.5.1. Glandüler Bulgular	7
2.1.5.1.1. Göz Bulgular	7
2.1.5.1.2. Oral Bulgular	7
2.1.5.2. Ekstraglandüler Bulgular	8
2.1.5.2.1. Kas iskelet sistemi bulguları	9
2.1.5.2.2. Cilt Bulguları	11
2.1.5.2.3. Pulmoner Bulgular	12
2.1.5.2.4. Renal Bulgular	12
2.1.5.2.5. Gastrointestinal Sistem Bulguları	13
2.1.5.2.6. Nörolojik Bulgular	14
2.1.5.2.7. Tiroid Bulguları	14
2.1.5.2.8. Lenfoproliferatif Hastalık	14

2.1.6. Sekonder Sjögren sendromu	15
2.1.7. Tanı	15
2.1.7.1. Laboratuvar Bulguları	15
2.1.7.2. Diğer tanı yöntemleri	17
2.1.7.2.1. Tükürük bezi biyopsisi	17
2.1.7.2.2. Tükürük bezi sintigrafisi	18
2.1.7.2.3. Tükürük bezi ultrasonografisi	18
2.1.7.2.4. Sialografi	18
2.1.7.2.5. Saxon testi	18
2.1.7.2.6. Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	19
2.1.7.2.7. Schirmer testi	19
2.1.7.2.8. ROSE BENGAL testi	19
2.1.7.2.9. Lissamine (lizamin) yeşili boyama testi	19
2.1.7.2.10. Göz yaşı kırılma zamanı	19
2.1.7.2.11. Tükürük akış hızı	20
2.1.8. Sjögren Sendromu sınıflandırma kriterleri	20
2.1.9. EULAR çalışma grubunun oluşturduğu pSjS hastalık aktivasyon indexi (ESSDAI)	24
2.1.10. Ayırıcı tanı	26
2.1.11. Prognoz	27
2.1.12. Tedavi	28
2.1.12.1. Göz ve ağız kuruluğu tedavisi	28
2.1.12.2. Genel semptomların tedavisi	29
2.1.12.3. Ekstraglandüler tutulum tedavisi	29
2.1.12.4. Yaşamı tehdit eden durumların tedavisi	30
2.1.13. İnterferon ve Sjögren sendromu ilişkisi	30
2.1.14. İnterferon ve myxovirus resistance 1 (MX1) ilişkisi	32

3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Hasta grubu	33
3.2. Örneklerin toplanması	33
3.3. ELISA yöntemi ile çalışılacak testler	34
3.4. İmmün blot yöntemi ile çalışılacak testler	34
3.5. İmmünfloresans - IFA testleri	35
3.6. Nefelometrik ölçümler	35
3.7. Myxovirus resistance 1 (MX1) ELISA yöntemi ile incelenmesi	36
3.7.1 Reaktiflerin hazırlanması	36
3.7.2. Test prosedürü	36
3.8. İstatiksel yöntem	37
4. SONUÇLAR	38
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	46
6. ÖZET	49
7. ABSTRACT	52
8. KAYNAKLAR	55

TEŞEKKÜR

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi iç Hastalıkları Anabilimdalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimi sırasında bilgi ve becerilerinden faydalanma imkanı bulduğum benden manevi desteğini esirgemeyen değerli hocalarım

Sayın Prof.Dr.Gülçin Kantarcı, Sayın Prof.Dr. Yaşar Küçükardalı,

Sayın Prof.Dr. Başak Oyan Uluç, Sayın Doç.Dr. Hasan Aydın,

Sayın Doç.Dr. Hasan Atilla Özkan, Sayın Doç.Dr. Zehra Eren, Sayın Doç.Dr.Özlem Sönmez,

Sayın Doç.Dr.Meltem Ergün, Sayın Doç.Dr.Atakan Yeşil ve Sayın Doç.Dr.Orhan Önder Eren'e,

Bilgi ve becerilerini benden esirgemeyen, varlığını ve sıcaklığını her zaman yanımda hissettiğim, destekleyici tavrıyla mesleki anlamda gelişmemi sağlayan Romatoloji bilim dalı başkanı, tez danışmanım saygıdeğer hocam Sayın Doç. Dr. Müge Bıçakcıgil Kalaycı'ya,

Rotasyonlarım sırasında klinik ve deontolojik görgümü arttırmamda yol gösterici olan

değerli hocalarım Prof. Dr. Meral Sönmezoğlu, Prof. Dr. Emine Sevda Özdoğan ve

Prof. Dr. Orhan Tarçın ile Kardiyoloji ve Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

İmmünoloji çalışmalarım sırasındaki yardımlarından dolayı Sayın Doç.Dr.Gülderen Yanıkaya Demirel'e,

Ayrıca, hasta verilerinin ve numunelerin temini konusunda yardımlarını esirgemeyen Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bölümün'den değerli hocam Prof. Dr. Şule Yavuz'a,

Asistanlığımın ilk yıllarında yanımda olup benden desteğini esirgemeyen değerli hocalarım

Prof. Dr. Cengiz Pata, Prof. Dr. Süleyman Sami Kartı, Doç.Dr.Ümit Akyüz ve

Uzm.Dr.Ekrem Aslan'a,

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan her zaman keyif duyduğum hemşire arkadaşlarım ve tezimde emeği geçen tüm hastane personeline,

Beni bugünlere getiren ve her şeyimi borçlu olduğum canım annem ve babama,

Sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

31 yılın ardından henüz yolun başına gelebilmiş olmanın sevinciyle ve üzerimdeki bunca emeğin karşılığını verebilmek umuduyla...

İSTANBUL-2016

Dr. Yasemin Gül Aydemir

TABLolar DİZİNİ

SAYFA NO

Tablo-1. Sjögren sendromunda oral bulgular	8
Tablo-2. Hipokomplementemi yapan durumlar	16
Tablo -3. Chisholm ve Mason tarafından geliştirilen dudak tükürük bez biyopsi evreleme sistemi (Chisholm & Mason, 1968).....	17
Tablo -4. Kopenhag sınıflama kriterleri	21
Tablo -5. Avrupa sınıflandırma kriterleri (1996).....	22
Tablo -6. Amerika-Avrupa uzlaşısı (AEC) kriterleri (2002).....	23
Tablo -7. Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) Sjögren sendromu sınıflandıma kriterleri (2012)	23
Tablo -8. EULAR (Romatizmaya Karşı Avrupa Ligi) çalışma grubunun oluşturduğu Sjögren sendromu hastalık aktivasyon indeksi (ESSDAI) (2010).....	26
Tablo -9. Sjögren sendromu bulguları ile ayırıcı tanıya girmesi gereken klinik tablolar.....	27
Tablo-10. pSjS ve RA gruplarına göre hastalık ve semptom sürelerinin değerlendirilmesi..	38
Tablo-11. Primer Sjögren hastalarının klinik ve demografik özellikleri.....	39
Tablo-12. Gruplara göre MXI serum ve tükürük değerlerinin değerlendirilmesi	40
Tablo-13. pSjS grubunda MX1 ile klinik parametrlerin korelasyon değerlendirilmesi	40
Tablo-14. pSjS grubunda klinik parametrlere göre MX1 serum değerlendirilmesi.....	41
Tablo-15. pSjS grubunda MX1 tükürük değerleri ile sialometri ve ESSDAI skoru korelasyon değerlendirilmesi.....	42
Tablo-16. pSjS grubunda klinik parametrlere göre MX1 serum değerlendirilmesi	43
Tablo-17. MX1 ile otoantikor ilişkisinin değerlendirilmesi	43
Tablo-18. MX1 serum değerleri ile laboratuvar parametrelerin korelasyonunun değerlendirilmesi.....	44

ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA NO

Şekil -1. Histopatoloji (H&E, orijinal büyütme x 100). Aşırı lenfositik infiltrasyonu olan minör tükürük bezi lobüllerinin düşük büyütmesi (Evre 4, Chisholm ve Mason kriterine göre).....	17
Şekil -2. İmmünblot yöntemi ile çalışılan testler	34
Şekil-3. Raynaud fenomeni pozitif olanlar ile negatif olanların MX1 serum ortalamasının karşılaştırılması	42
Şekil-4. MX1 serum değerleri ile hemogloblin düzeyleri arasındaki ilişki	45

KISALTMALAR DİZİNİ

ADCC:Antikora Bağımlı Hücre Aracılı Sitotoksisite
AMA: antimitokondrial antikor
ANA : Antinükleer antikor
BAFF: B hücre-aktive edici faktör
BAL:bronkoalveolar lavaj
CRP : Serum reaktif protein
EBV: Epstein-Barr virüsü
ENA :Ekstrakte Edilebilen Nükleoproteinlere Karşı Antikorlar
ESH : Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ESSDAI: EULAR çalışma grubunun oluşturduğu Sjögren sendromu hastalık aktivasyon indeksi
EULAR: Romatizmaya Karşı Avrupa Ligi
HCV: Hepatit C virüsü
HTLV :Human T Lymphotropic Virus type I
IFN:İnterferon
Ig A: İmmunglobulin A
Ig G: İmmunglobulin G
Ig M: İmmunglobulin M
K: Kadın
KKS: keratokonjunktivitis sikka
MRG: Magnetik Rezonans Görüntüleme
Mx1: Myxovirus Resistance 1
NHL: Non Hodgkin lenfoma
NK: Doğal Öldürücü
PBS:primer bilyer siroz
pSjS: Primer Sjögren sendromu
RA: Romatoid artrit
RF : Romatoid faktör
SjS: Sjögren sendromu
SLE : Sistemik lupus eritematoz
SLE:Sistemik lupus eritematoz
SS-A : Sjögren sendromu ilişkili protein A
SS-B : Sjögren sendromu ilişkili protein B
sSjS : Sekonder Sjögren sendromu
SSS: santral sinir sistemi
TLR: Toll Like Receptor

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Sjögren sendromu, 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 üçte birinde ekstraplandüler belirtiler görülebilir.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, Romatoid artrit, Mikst bağ doku hastalığı, enflamatuvar kas hastalıkları ve otoimmün troidit sayılabilir. Bunlardan Romatoid artrit ile birlikteliği daha fazladır.¹Hastalığın klinik takibinde, hastalık aktivasyonu açısından standart olarak, EULAR'ın Sjögrenden sorumlu grubu tarafından bildirilen 'EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index' (ESSDAI) kullanılmaktadır. 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 organa spesifik alanda, tutulum özelliklerini ölçer ve tedavi ile ESSDAI da etkinlik takip edilir. Bununla birlikte hastalık aktivasyon takibinde kullanılacak net bir laboratuvar parametresi tanımlanmamıştır.²

SjS'nin etiopatogenezindeki hipotez, tüm otoimmün hastalıklarda olduğu gibi, multifaktöriyel bir hastalık olduğudur. Genetik yatkınlık, hormonal ve çevresel faktörlerin hepsinin hastalığın gelişiminde rolü vardır. Hastağın bir virüsle ya da östrojenin azalmasıyla tetiklendiği düşünülmektedir. Daha sonra tükürük bezi epitel hücreleri, aktive olur ve MHC sınıf II moleküllerini eksprese etmeye başlar. IRF5 ve STAT4 yatkınlık genlerinin risk oluşturan allellerini taşıyan kişilerde, plazmositoid dendritik hücrelerin aktivasyonu ile IFN- α dahil diğer proinflamatuvar sitokinlerin üretimi uyarılır. Glandlardaki yüksek IFN konsantrasyonunun etkisiyle, TNF ailesi üyesi olan B hücre-aktive edici faktör (BAFF) üretilir ve IFN- α ile birlikte, tükürük bezi epitel hücreleri üzerine otoantijen sunumuyla, adaptif immünsistemi yani B ve T-hücrelerini uyarır. SS-A/SS-B, afodrin ve muskarinik reseptörlerine karşı otoantikolar oluşur. Sonuç olarak, pSS'nin patogenezinde, doğal immüniteyle ilgili kanıtlar giderek artmaktadır; özellikle Toll Like Receptor (TLR)'ler yoluyla epitel hücre aktivasyonunun ve IFN üretiminin SjS patofizyolojisinin başlamasında önemli bir rolü vardır.³

PSjS'li hastaların plazmasında IFN- α seviyeleri artmıştır; periferik kan hücrelerinde IFN- α mRNA seviyelerinin arttığı ve tükürük bezlerinde de IFN- α pozitif lenfositler ve epitel hücreleri gösterilmiştir. İnterferonun kaynağı, muhtemelen tükürük bezlerinde toplanan plazmositoid dendritik hücreleridir. Monositik hücre dizilerinde, Tip 1 interferonları düzenleyen genlerin ekspresyonlarında artışla beraber, pSS'lilerin serumlarında, yüksek tip 1 interferon biyoaktivitesi göstermektedir.⁴

Myxovirus resistance 1 (MX1) interferon bazlı antiviral cevapta ana mediatördür ve tip 1 interferon ile sıkı bir şekilde regüle edilir. Yapılan çalışmalarda sistemik sklerozda MX1 gen ekspresyonu tip 1 interferon biyoaktivitesi olarak belirtilmektedir ve hastalık aktivitesi ile korele bulunmaktadır. Bu bulgular Sjögren sendromundaki yüksek ESSDAI hastalık aktivite skorlarının tip 1 interferon ile olan ilişkisi tip 1 interferonun potansiyel biyomarkeri olan MX1'in için de geçerli olduğunu araştırmada ışık tutmuştur.⁵ Literatürde 21 interferon pozitif (interferon skoru 10 ve üzeri) ve 14 interferon negatif (interferon skoru 10 un altı) toplam 35 pSjS li hasta ile yapılan bir kohort çalışmasında toplam tip 1 interferon biyoaktivitesini ölçmede kullanılan interferon skorları ve ESSDAI hastalık aktivite skorları ile serum MX1 seviyeleri arasında anlamlı pozitif bir korelasyon saptanmıştır.⁶

Biz de bu çalışmamızda bu bilgiler ışığında primer Sjögren sendromlu (SjS) olgularda, serum ve tükürük myxovirus resistance 1(Mx1) protein düzeylerinin hastalık aktivasyonu ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık. Primer sonlanım noktası olarak Mx1 proteini düzeyi ile ESSDAI ilişkisini değerlendirmek olarak belirlendi. Bu bağlamda hastalık aktivasyonu ve tedavi cevabı takibi için klinik pratikte kullanılabilir bir laboratuvar parametre olabilecek Mx1 proteinin yerini tanımlamayı hedefledik. Sekonder sonlanım noktaları olarak Mx1 ile daha önce primer Sjögren tanı ve takibinde önemli olan serum SS-A (Ro) antikoru, serum SS-B (La) antikoru, serum ANA antikoru, serum romatoid faktör (RF) antikoru, immunglobulinG (Ig G), immunglobulin M (Ig M), immunglobulin A (Ig A) ilişkisini değerlendirmek, ve Mx1 ile klinik bulguların ilişkisini tanımlamak olarak belirlenmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. SJÖGREN SENDROMU

Sjögren sendromu (SjS) gözyaşı ve tükürük bezleri başta olmak üzere, tüm ekzokrin bezlerin lenfositik infiltrasyonu ile karakterize, kronik, sistemik, otoimmün bir hastalıktır. Temelde bir otoimmün ekzokrinopati olan bu hastalığın başlıca semptomları ağız ve göz kuruluğu (sikka semptomları) olmakla birlikte pek çok organ ve sistemi etkileyebilir. Bu anlamda hem organ spesifik, hem de sistemik özellikleri birlikte bulundurmaktadır.⁷

Sjögren sendromu primer ya da sekonder olarak adlandırılır. Altta yatan başka bir hastalık yoksa primer SjS; başka bir hastalık ile birlikte ise (başlıca romatoid artrit veya SLE) sekonder SjS'dan söz edilir.⁸

2.1.1. TARİHÇE

İlk kez 1888 yılında Mikulicz, bilateral parotis bezinde şişlik ve lakrimal bezde büyüme olan bir hastada tanımlamıştır. 1933 yılında Henrik Sjögren, sikka semptomları olan hastalarda artrit olduğunu bildirmiştir. 1953'de Morgan ve Castleman, tükürük bezi büyümesi ve keratitin aynı klinik tablonun parçaları olduğuna dikkat çekerek "keratokonjonktivitis sikka" terimi kullanılmıştır, sonrasında ise "Sjögren sendromu" daha yaygın kullanılabilir terim olmuştur. 1980'de Talal, hastalığı "otoimmün ekzokrinopati", Skopouli ve Moutsopoulos, ise "otoimmün epitelitis" olarak ifade etmişlerdir.⁹

2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ

Sjögren sendromunun prevalansı yaklaşık olarak %0,5-5 arasındadır. SjS tüm yaşlarda ortaya çıkabilmekle birlikte, 40-50 yaşlarındaki kadınlarda daha sık görülmektedir. Kadınlarda erkeklere göre 9 kat daha fazla sıklıktadır. Hastaların %50 kadarı primer Sjögren vakalarıdır. Türkiye'de Primer SjS prevalansı, Avrupa kriterlerine göre %1.56 Avrupa-Amerika kriterlerine göre ise %0.72 olarak bulunmuştur. Yaş, cinsiyet ve etnik açıdan farklı toplumlarda klinik tablo ve serolojik bulgular çok büyük farklılık göstermemektedir.¹⁰

2.1.3. ETYOPATOGENEZ

Sjögren sendromunun etyopatogenezi tam olarak bilinmemesine rağmen çalışmalar genetik ve hormonal özellikler, virüsler üzerine yoğunlaşmıştır. Genetik yatkınlığı olan bireylerde eklenen çevresel faktörlerin otoimmüniteyi tetiklediği düşünülmektedir.¹¹

2.1.3.1. GENETİK FAKTÖRLER

Sjögren sendromunda klinik gözlemler genetiğin rolünü düşündürmektedir. İkizlerde ve aile bireylerinde hastalığın görülmesi genetik yatkınlığı desteklemektedir. Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi HLA ilişkisi; HLA-B8, HLADR3 ve HLA-DRw52 ile gösterilmiştir. HLA-DQA1 ve HLA-DQB1 ile anti Ro/La otoantikoları arasında ilişki olduğu da bildirilmiştir.¹

2.1.3.2. VİRÜSLER

Sjögren sendromu etyolojisinde virüslerin rol oynayabileceğine ilişkin bazı hipotezler mevcuttur. Çalışmalar özellikle Epstein-Barr virüsü (EBV) ve hepatit C virüsü (HCV) üzerinde yoğunlaşmıştır. EBV sonrasında Sjs geliştiğinin bildirilmesi, hastaların serumlarında EBV antijenine karşı antikor titrelerinin yüksekliği ve yine tükürük ve gözyaşında EBV DNA saptanması EBV'ün etyolojide rol oynayabileceğini destekleyen bulgular olarak ileri sürülmüştür. HCV, sialotropik bir virüstür. Bu virüslerin yanı sıra HTLV (Human T Lymphotropic Virus type I) ve HIV suçlanan diğer virüslerdendir.¹³

2.1.3.3. HORMONLAR

Sjögren sendromunun kadınlarda sık görülmesi endokrin sistemin de hastalığın gelişiminde rolü olabileceğini düşündürmektedir. Östrojen hormonunun farelerde B lenfosit gelişimini arttırdığı ve otoreaktif B lenfositleri apoptozdan kurtardığı gösterilmiştir. Sjs'da B lenfosit hiperaktivitesine hormonların etkisi benzer mekanizmalarla olabileceği öne sürülmektedir.¹⁴

2.1.3.4. ANORMAL İMMÜN YANIT VE OTOANTİKORLAR

Primer SjS patogenezinde T ve B lenfosit fonksiyon bozukluğuna ilişkin; hastaların periferik kanlarında rölatif olarak T lenfositlerinde azalma, normal CD4/CD8 oranı, B lenfosit sayılarında artma gösterilmiştir. Yüksek düzeyde saptanan B lenfosit aktive edici faktör (BAFF) ve B hücre hiperaktivitesi sonucu spesifik ve nonspesifik otoantikorlar, dolaşımda immünglobulin düzeylerinde artma ve poliklonal hipergamma globulinemi gelişmektedir. Primer SS'lu hastaların yaklaşık üçte ikisinde antinükleer antikor (ANA) ve romatoid faktör (RF); ekstrakte edilebilen nükleoproteinlere karşı antikorlar (ENA; Anti-Ro/SS-A ve Anti-La/SS-B antikorları); ve ayrıca tükrük bezi kanalına, tiroid hücrelerine, mitokondrilere ve mide mukozasına karşı otoantikorlar bulunabilir. Primer SjS'da minör tükrük bezi biyopsi örneklerinde IL-1 β , TNF- α , IL-2, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin varlığı gösterilmiştir. Primer Sjögrende tükrük bezi epitel hücreleri, salgıladıkları IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinler ve hücre yüzeylerindeki adezyon molekülleri ile antijen sunan hücre gibi davranarak patolojik immün yanıtı ve otoimmün epitelyal hasarı başlatıyor olabilirler.¹⁵

SjS'da glandüler yıkımda apoptotik mekanizmadaki (Fas/FasL) değişikliklerin rolü olduğu da bildirilmektedir. Sonuç olarak; SjS'nu başlatan neden tam olarak bilinmemektedir. Genetik, infeksiyöz, endokrin ve psikoimmünolojik mekanizmaların hastalığın oluşumunda katkısı olduğu görüşü benimsenmektedir.¹⁶

2.1.4. PATOLOJİ

Otoimmün ekzokrinopatinin en önemli özelliği; gland dokusunda odaklar (foci) olarak bilinen, ayrı agregatlar oluşturulan periepitelyal yoğun lenfositik infiltrasyondur. Belirgin hücre infiltrasyonu sonucunda bezler germinal merkez haline gelebilirler. Gland dokusunu infiltre eden hücreler ağırlıklı olarak CD4+ T lenfositleridir ve CD4+/CD8+T oranı yüksektir. Makrofaj ve dendritik hücreler de bu lezyonlarda bulunur ve IgG, IgM, IgA eksprese eden plazma hücreleri görülür. İnfiltrasyon sonucunda asiner gland dejenerasyonu, nekroz, atrofi ile organ ve dokuda fonksiyon kaybı gelişerek klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Diğer lezyonlarda artmış sayıda B lenfositleri vardır. Palpabl purpura, glomerulonefrit ve periferik nöropati gibi ekstraepitelyal lezyonlarda B lenfosit aşırı reaktivitesini yansıtan immün kompleks birikimi gösterilebilir.¹⁷

Ağız kuruluşunu değerlendirmede oldukça önemli patolojik bulgu, minör tükrük bezi biyopsileri ile elde edilir. Normal görünümlü oral mukozadan (genellikle alt dudak orta hattan) alınabilecek 5-10 glandı içeren biyopsi örneği inceleme için yeterli olacaktır. Örneklerde gland dokusunun çoğunda veya tümünde fokal lenfosit infiltrasyonunun gösterilmesi ve tanı için fokus skorunun hesaplanması önemlidir. Periduktal veya perivasküler bölgede 4 mm²'lik bir alanda en azından 50 lenfosit içeren fokal agregatların sayısı, fokus skorunu gösterir (Grade 0:normal, Grade 1:hafif, Grade 2: orta derece mononükleer hücre infiltrasyonu,Grade 3: bir fokus varlığı,Grade 4: birden çok fokus varlığını ifade eder. Grade 3 ve 4, SjS tanısını kuvvetle destekler.¹⁸

2.1.5.KLİNİK BULGULAR

Hastalık genellikle sinsi başlar ve yavaş bir seyir gösterir. Hastalığın temel klinik semptomları göz ve ağız kuruluşu olmakla birlikte, diğer organ tutulumlarına ait sistemik bulgular da eşlik edebilir.Semptomların multisistemik olması ve hastalığa özgü olmaması tanıyı güçleştirmektedir.¹⁹

2.1.5.1. GLANDÜLER BULGULAR

2.1.5.1.1. GÖZ BULGULARI

Sjögren sendromunda en belirgin göz bulgusu, kornea ve konjonktiva epitelinde hasar oluşumu ile gelişen keratokonjunktivitis sikka (KKS) diğer bir ifade ile kseroftalmi ya da göz kuruluğu; gözde yanma, batma, kaşınma ve yabancı cisim varmış hissi (kum batması gibi) gibi semptomlara neden olur. Hastalarda fotofobi, kızarıklık, sabahları iç kantusta müköz bir akıntı, göz yorgunluğu ve görme bulanıklığı ortaya çıkabilir. Sekonder infeksiyonlar, nadiren perforasyonlar gelişebilir ve görmenin ve hatta göz kaybına kadar gidebilir.²⁰

Tanıda gözyaşı azlığı pratikte en çok kullanılan Schirmer testi ile kantitatif olarak tayin edilir. Her iki alt göz kapağına yerleştirilen 30 mm uzunluğunda bir Whatman kurutma kâğıdının 5 dk'da 5 mm'den daha az ıslanması; kesinlikle azalmış gözyaşını, 8mm'den daha az ise azalmış göz yaşını gösterir. Oküler yüzeydeki hasarlar korneada floresein, konjunktivada ise Rose Bengal ve lizamin yeşili boya testleri ile araştırılabilir. Bir anilin bileşimi olan Rose Bengal boyası bir damla alt göz kapağına damlatılır ve sonra kornea ve konjunktiva muayenesinde boyalı kırmızı noktaların sayımı yapılarak boyanın tutulumu değerlendirilir. Göz yaşı kırılma zamanı, gözyaşı musin ve lipid tabakasının anormalliğini gösterir.²¹

2.1.5.1.2. ORAL BULGULAR

Sjögren sendromunda hastalar sıklıkla ağız kuruluğundan (Kserostomi) yakınır. Ağız kuruluğu başlangıç semptom olabilir. Tükrük azlığı nedeniyle boğaza kadar uzanan yanma hissi, konuşmada ve özellikle kuru gıdaların çiğnenmesi ve yutulmasında güçlük vardır. Hastalar kıvamı artmış tükrükten ve dilde acı-yanma hissi ile tad bozukluğundan yakınır. Sıvı alımları artmıştır. Tükrük miktarlarının azalması ve tükrüğün antibakteriyel etkilerinin kaybolması ve oral florada ve pH'da değişiklikler nedeniyle diş çürümelere hızlanır. Orafarenks ve üst solunum yolunun da etkilenmesiyle ses kısıklığı ve kuru öksürük olabilir. Hastaların ağız muayenesinde oral mukozada kuruluk, hiperemi, ince ve parşömen benzeri görünüm saptanır. Dudaklarda kuruluk ve köşelerinde çatlaklar ve kandidiyazis dikkati çekebilir. Çok sayıda diş çürükleri görülebilir. Primer Sjögrenli hastaların % 60'ında parotislerde unilateral veya bilateral olarak şişme (Tablo 1) göze çarpar. Genelde ağrısız ve lastik kıvamındadır, bazan ateş, duyarlılık olabilir. Hastalarda tükrük akıcılığının azalması ile tükrük kanallarında taş oluşma riski artmıştır. Parotis infeksiyonu ve absesi oluşabilir. Belirgin sert bir kitle varlığı lenfoma şüphesini uyandırmalıdır²²

Tükrük bezlerinin yetersizliğini göstermede tükrük miktarının ölçümü (siyalometri), siyalografi, sintigrafi, parotis bezinin ultrasonografik incelemesi ve tükrük sıvısı elektroforezi kullanılabilir. Siyalometri ağız kuruluğu olan hastalarda uygulanması düşünülen ilk yöntemdir. Yöntem sabah saat 9-11 arasında ve hastalar 2 saat boyunca yiyip içmeden yapılmalıdır. Uyarılmamış tükrük miktarı belirlemek için su ile ağız çalkalandıktan sonra hastadan tükrüğünü 5-15 dakika süreyle ölçülü kaplara biriktirmesi istenir. Uyarılmış tükrük miktarı için hastanın diline sitrik asit damlatılarak, veya sakız yada parafin çiğnetilerek tükrük sekresyonu uyarılır ve aynı işlemler tekrarlanır. Uyarılmamış tükrük akış hızı <0.1ml/dk, uyarılmış <0.5ml/dk ise hipofonksiyon olarak değerlendirilir. Tanıda yardımcı olan minör tükrük bezi biyopsisi yapılır. Biyopsi en çok alt dudak orta hattan alınır. En az 5 minör tükrük bezini içermelidir.²³

Sjögren sendromunda oral bulgular
<ul style="list-style-type: none">• Kseroostomi• Dilde ağrı• Parotis büyümesi• Artmış caries riski• Kuru, kırmızı, buruşuk mukoza• Dilde kaldırım taşı görünümü• Candida

Tablo 1: Sjögren sendromunda oral bulgular

2.1.5.2. EKSTRAGLANDÜLER BULGULAR

Ekstraglandüler belirtiler iki ana grupta incelenebilir; 1- İnterstisyel nefrit, karaciğer tutulumu gibi periepitelyal organ tutulumu olanlar ve 2- Ekzokrin glandlardaki epitelde lenfositik invazyon sonucu ortaya çıkan obstrüktif bronşiolitis gibi patolojiler. Bu klinik tablolar erken dönemde genelde benign seyrederler. Palpabl purpura, glomerülonefrit ve periferik nöropati gibi ekstraepitelyal belirtiler de hastalığa katılabilir.²⁴

2.1.5.2.1. KAS İSKELET SİSTEMİ BULGULARI

Hastalığın karakteristik bulgusu olan göz ve ağız kuruluğu dışında hastaların yaklaşık % 50 kadarında sistemik bulgulara rastlanır. Klinik olarak belirgin halsizlik ve yorgunluk primer SjS'lu hastalarda başlıca yakınma olabilir. Subfebril ateş, miyalji, artralji gibi genel sistemik semptomlar da görülebilir.²⁵

Primer SjS'lu hastalarda %54-84 oranında kas iskelet sistemine ait bulgular mevcuttur. Artrit genelde bilateral, simetrik ve non-erozivdir. El eklemleri gibi küçük eklemler ile diz, ayak bileği ve omuz gibi büyük eklemler tutulabilir. Artrit intermittan olup, genellikle deformite bırakmaz. Erozyon varlığı primer SjS'unu, sekonder olandan ayırmada yardımcıdır. Radyografide patolojik bir bulgu olmayabilir, ya da çeşitli derecelerde eklem aralığında daralma görülebilir.²⁶

Kas iskelet ağrıları olan SjS'lu olgularda fibromiyalji %27, kronik yorgunluk semptomları %50-68 sıklıkta bildirilmiştir. Buna bağlı olarak bu hastaların fiziksel kapasitelerinde belirgin azalma saptanmıştır. SjS'lu hastaların üçte birinde miyalji ve kas güçsüzlüğü görülebilir. Kas biyopsilerinde inflamatuvar miyozit, perivasküler lenfositik infiltrasyon, inklüzyon cisimcikleri gibi anormal kas bulgularına da rastlanılmıştır. Subklinik miyozit hastalarda daha sık iken, %11 oranında polimiyozitin klinik bulgularına rastlandığı bildirilmiştir. Hastalarda hipokalemik distal renal tübüler asidoz, ani ortaya çıkan kas güçsüzlüğüne yol açabilir. Bu tabloya osteomalazi de eşlik edebilir.²⁷

SjS'da artralji küçük ve büyük eklemlerde eşit oranda görülürken, artrit tipik olarak küçük eklemlerin çoğunlukla simetrik olarak etkilendiği intermitan poliartiküler artropati şeklindedir. Artrit sıklıkla el eklemleri gibi küçük eklemlerde, daha nadir olarak diz, omuz, ayak bileği gibi büyük eklemlerde görülür. Romatoid artrit (RA) ile karşılaştırıldığında pSjS'deki artrit daha fazla remisyon ve relapslarla seyrederek ve sabah tutukluğu daha az belirgindir. Primer SjS'da hastalarının %50-80'ninde RF(+)'liği olduğu için bu durum erken evre Romatoid artrit ile karışabilmektedir. Atzeni ve ark. çalışmalarında anti-CCP antikörlerinin erken RA ve pSjS'da görülen artrit ayırıcı tanısında önemli olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada pSS'li hastalarda görülen anti-CCP pozitifliği ile sinovitin yakından ilişkili olduğu görülmüştür. Primer SjS'da sinovit nadirdir ve eğer varsa çoğunlukla hafif seyrederek. Sinoviyal biyopsilerde mononükleer hücrelerin nonspesifik infiltrasyonu dışında bulgu yoktur. Eklem bulguları ile birlikte, hipergammaglobülinemi, anti-SSA antikörleri, kriyoglobülinemi, ve RF'de görülmektedir. Primer SjS'da artrit ılımlı seyrederek ve genellikle deformite bırakmadan iyileşir. Direkt radyografiler çoğunlukla normaldir veya eklem aralığında daralma görülebilir. Romatoid artrit tersine direkt radyografide ve manyetik rezonans

görüntüleme (MRG) hemen her zaman erozif değişikliklere rastlanmaz. Bu nedenle, erken RA'de erozif değişikliklerin henüz gelişmediği inflamasyon eklemelerinde görülen poliartrit ile pSjS ve SLE'da görülen artrit ayrımının her zaman MRG ile yapılması mümkün olmamaktadır. Literatürde erozif değişikliklerin görüldüğü ve daha sonra RA'ye dönüşmeyen pSjS olarak izlenen az sayıda olgu da bildirilmiştir. Son yıllarda birçok romatolojik hastalığın tedavi ve takibinde kullanılmaya başlanmış olan kas iskelet sistemi ultrasonografisi de pSjS tanısı ve takibinde kullanılmaktadır. Bir çalışmada, 32 pSS'li olguda el ve elbilek eklem bulguları incelenmiş ve ultrasonografinin özellikle subklinik hastalığı hafif-orta şiddetteki sinoviti göstermede yararlı olduğu öne sürülmüştür. Aynı çalışmada sinoviyal proliferasyon derecesi ile ultrasonografik bulguların arasında korelasyon saptanmış ve bu nedenle kas iskelet ultrasonografisinin semptomatik ve subklinik hastaların takibinde de yararlı olacağı öne sürülmüştür. Primer SjS'da eklem bulgularının tedavisinde hidroklorokin etkinliği retrospektif ve prospektif çalışmalarla gösterilmiştir. Fauchais ve ark. pSjS'da görülen poliartritin %75 oranında hidroklorokin tedavisine cevap verdiğini göstermişlerdir. Bu hastalarda görülen sinovit tedavisinde metotreksat ve leflunomidin etkinliği de bilinmektedir. Özellikle hidroklorokin tedavisine dirençli poliartrit tedavisinde metotreksat etkin ve güvenli bulunmuştur. İnfliximab ile ilgili 16 olgulu prospektif bir çalışmada olumlu sonuçlar rapor edilirken randomize çift kör placebo kontrollü bir başka çalışmada bu ilacın etkinliği gösterilememiştir. Literatürde ayrıca Rutiximab tedavisinin pSjS'deki polisinovitte etkili olduğuna dair bir çalışma da vardır.²⁸

SS'li hastaların yaklaşık 1/3'ü miyaljiden yakınırken semptomatik miyozit hastaların ancak %3'ünde görülmektedir. Subklinik olan ve histopatolojik olarak tanı konabilen miyozit vakaları ise çok daha sıktır. SS'li 48 hastanın incelendiği bir çalışmada %44 oranında miyalji yakınması varken %72 oranında biyopsilerde inflamasyon bulgusuna rastlanmıştır. Hastaların yalnız beşinde hem klinik hemde histopatolojik olarak miyozit bulguları görülmüştür. Sadece sekizinde biyopsi materyalinde inklüzyon cisimciği miyozitine (İCM) rastlanmıştır.⁴³ Birçok hastada miyozit, pSS ortaya çıktıktan sonra tabloya eklenir. Bu nedenle progresif kas güçsüzlüğü olan pSS'li hastalarda tanı için İCM akla gelmelidir. Kas güçsüzlüğünün ortaya çıkması ile İCM tanısı arasındaki süre 4 ay ile 17 yıl arasında değişir. Normalde İCM daha çok erkeklerde görülmekle birlikte, pSS kadınlarda daha sık görüldüğü için pSS'ye eşlik ettiği durumlarda göreceli olarak kadınlarda daha fazla rapor edilmiştir.⁴⁴ SS'da görülen miyozit, polimiyozit ile kıyaslandığında daha az şiddetlidir ve tedaviye daha iyi yanıt verir. SS'ile birlikte görülen polimiyozit ile SS'nin bir bulgusu olarak

karşımıza çıkan miyozitin birbirinden ayrılması her zaman mümkün olmamaktadır. Bu durumda, klinik bulguların ciddiyeti ve serolojik testler yardımcı olabilir²⁹

2.1.5.2.2. CİLT BULGULARI

Primer Sjs'lu hastalarda cilt lezyonları vaskülitik ya da vaskülitik olmayan cilt bulguları şeklinde çok farklı klinik ve histolojik formlarda ortaya çıkabilir. En sık görülen deri bulgusu kserozistir. Kseroziste ter ve yağ bezi salgılarında azalma rol oynayabilir ve sıklıkla kaşıntı ile birlikte. Hastaların % 15'inde vaskülit görülebilmektedir ve ciddi deri komplikasyonlarına neden olabilir. Daha çok küçük damar vaskülitlerinde görülen palpabl purpurik döküntüler şeklindedir. İkinci sıklıkta hipokomplementemik ürtikeriyal vaskülit görülebilir. Vaskülitler poliarteritis nodozaya kadar değişen tablolarda da olabilir. Vaskülitli vakalarda HCV varlığı dışlanmalıdır. THEANDE-Casal ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada primer Sjs'lu 558 hastada %9 oranında vaskülit bulguları görüldüğü, yapılan biyopside bunların % 95'in küçük damar vaskülit olduğu ortaya konulmuştur. Vaskülitli hastalarda sistemik bulgular ve otoantikör varlığı daha yüksek oranlarda bulunmuştur. Hastaların % 32'inde kriyoglobülinemi saptanmış ve prognoz daha kötü olduğu bildirilmiştir. Bu hastalarda HCV prevalansı da yüksek bulunmuştur.³⁰

Raynaud fenomeni hastaların % 35 kadarında ortaya çıkabilen vasküler bir bulgudur. Sıklıkla artrit ile birlikte görülebilir. Sıkka belirtilerinden yıllarca önce bulunabilir. Sjs'lu hastalarda annüler eritem, pernio benzeri lezyonlar, eritema nodozum, nodüler amiloidozis, liken planus, vitiligo, alopesi, livedo retikularis, trombositopenik purpura, granümatöz pannikülit ile kutanöz B hücreli lenfoma görülebilir. Hastalarda vulva ve vajinadaki atrofik değişiklikler kuruluğa ve kaşıntıya neden olabilir. Disparoni hastalığın başlangıç bulgusu olabilir.³¹

2.1.5.2.3. PULMONER BULGULAR

Pulmoner tutulum sıklığı değişik serilerde %9-75 oranlarında bildirilmiştir ve çeşitlilik gösterir; nonspesifik intertisyel pnömoni, fibrozis yada lenfositik intertisyel pnömoni şeklinde karşımıza çıkabilir. Hastaların %40-50'inde öksürük yakınması mevcuttur. Öksürük trakea ve bronşlardaki kuruluştan ve bronşun aşırı reaktivitesinden kaynaklanır. Hastalarda parankim ve nadir görülen plevra tutulumu ile ilişkili olarak kliniğe dispne ve göğüs ağrısı gibi semptomlar ilave olabilir. Solunum fonksiyon testleri hastaların yaklaşık yarısında küçük hava yollarına ait obstrüktif hava yolu hastalığının belirtilerini gösterir. İnterstisyel akciğer hastalığı primer SjS'da %8-38 oranlarında bildirilmiştir. Bu olgularda tablo lenfositik alveolit ile başlar, intertisyel pnömoni ve fibrozise kadar ilerleyebilir. Lenfositik interstisyel pnömoni oldukça nadirdir. Primer SjS'da interstisyel pnömoni ve bronşiolitis obliterans organize pnömoni daha da az görülen durumlardır. Hastalara yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi yapıldığında buzlu cam görünümü, bronşiektazi, akciğer nodülleri ve parankime ait kistlere rastlanılabilir. Primer SjS'lu hastalarda klinik semptom olmasa ve akciğer grafileri normal olsa bile bronkoalveolar lavaj (BAL) incelemesinde subklinik akciğer inflamasyon bulguları saptanabilir. Lenfoproliferatif akciğer hastalığı, benign lenfoproliferatif süreçten malign dönüşüm, kronik B hücre uyarımı sonucunda gelişebilmektedir.³²

Pulmoner hipertansiyon sekonder SjS'da olgu sunumları şeklinde tanımlanmıştır. Raynaud fenomeni, vaskülit, hipergamaglobülinemi, antifosfolipid antikör varlığı ile birliktelik göstermektedir. Sekonder SjS'da plörit, plörezi ve plevra kalınlaşması görülebilir. "Shrinking Lung" sendromu esasen SLE'da görülmekle birlikte SjS'da da daha nadir bir tutulum olarak bildirilmiştir.³³

2.1.5.2.4. RENAL BULGULAR

Primer SjS'da özellikle interstisyel nefrit ve tübüler fonksiyon bozuklukları görülebilmektedir. İnterstisyel nefrite bağlı olarak hastalarda hafif kreatinin yüksekliği, poliüri, nefrojenik diabetes insipidus, Fanconi sendromu, hipokalemi ve % 25 hastada ortaya çıkabilen tip 1 distal renal tübüler asidoza rastlanılmaktadır. İdrar pH'ı sıklıkla yüksektir (>5,5). Hastalarda hipokalemiye bağlı olarak kas paralizisi ile renal tübüler asidoza ve hipofosfatemiye bağlı olarak da osteomalazi görülebilir. Bu hastalar klinik olarak gizli seyredebilirler ve tedavi edilmezlerse böbrek taşı ve nefrokalsinozis ortaya çıkabilir. Hastaların yaklaşık % 20 kadarında görülen proteinüri, çoğunlukla tübüler orijinlidir.³⁴

Glomerulonefrit nadirdir; membranoproliferatif glomerulonefrit, membranöz nefropati ve fokal mezangioproliferatif glomerulonefrit gözlenebilir. Dolaşan immün komplekslere bağlı olabilir. Glomerulonefritli olgularda hipokomplementemi ve tip II mikst kriyoglobülinemi bulunmaktadır. Sjs'lu hastalarda renal yetmezliğe yol açan ciddi intertisyel sistitler de görülebilir.³⁵

2.1.5.2.5. GASTROİNTESTİNAL SİSTEM BULGULARI

Hastaların %75'inde disfaji yakınması vardır. Tükürük salgısında azalma, özefageal veb gelişimi ve hastaların üçte birinde ortaya çıkabilen özafagusa ait motilite bozuklukları disfajiden sorumlu olabilir. Hastalarda görülen en sık semptomlar bulantı, epigastrik ağrı ve dispepsidir. Gastrik mukoza biyopsisi ile %10-25 hastada kronik atrofik gastrit varlığı gösterilmiştir. Gastritli hastalarda gastrik mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoma insidansının yüksek olması nedeni ile *Helicobacter pylori* enfeksiyonu araştırılmalıdır.³⁶

Sjögren sendromu karaciğerin en sık etkilendiği bağ dokusu hastalığıdır. Yapılan bir çalışmada hastaların yaklaşık yarısında karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik saptanmış ve bu hastaların %30'unda doğrudan hastalıkla ilişkisi olduğu düşünülmüştür. Primer Sjs'lu hastaların %25'de otoimmün hepatit bulguları bildirilmiştir. %7-33 hastada düz kas antikor pozitifliği, %7-13 hastada ise antimitokondrial antikor (AMA) pozitifliği saptanmıştır. Sjs'lu hastaların %7'inde karaciğer biyopsisi ile evre I primer bilyer siroz (PBS) bulgularına rastlanılmıştır. Kronik aktif hepatit ve siroz çok az hastada tanımlanmıştır. Otoimmün kolanjiopati, görülen diğer bir patolojik bulgudur. Çeşitli olgu sunumlarında Sjs ile birlikte CREST sendromu, PBS, otoimmün tiroid hastalıkları, idiopatik portal hipertansiyon ve granüloamatöz hepatit vakaları tanımlanmıştır.³⁷

Son zamanlarda HCV enfeksiyonu ile Sjs arasındaki birlikteliğe ait çalışmalar dikkati çekmektedir. 180 otoimmün hastalığı olan HCV pozitif hasta incelendiğinde Sjs en sık görülen hastalık (%57-77) olarak dikkati çekmiştir. Sjs'lu hastaların %6-19'da HCV pozitifliği saptanmıştır. HCV pozitif olan vakalarda kriyoglobülinemi, hipokomplementemi ve nörolojik bulgular daha sık oranda görülmektedir.³⁸

Primer Sjs'da vakaların 1/3'ünde ekzokrin pankreas anormalliklerine de rastlanılabilir. Hastalarda karın ağrısı atakları ve steatore görülebilir. Otoimmün pankreatit bildirilmiştir. Bu hastalarda IgG4 yüksekliği ve IgG4+ plazma hücrelerinin tükürük bezleri ve pankreası infiltre ettikleri gösterilmiştir.³⁹

2.1.5.2.6. NÖROLOJİK BULGULAR

Nörolojik tutulum periferik sinirleri, kranial sinirleri ve nadiren santral sinir sistemini (SSS) etkileyebilir. Çalışmalarda SjS'lu hastaların yaklaşık yarısında nörolojik bulgular görülebilmektedir. Hastaların %20'inde ise periferik nöropati saptanabilir. Hastalarda duyuusal ve motor nöropati, karpal tunel sendromu, mononöropati multipleks, demiyelinizan nöropati ve otonom nöropati görülebilir. Kranial nöropati daha çok trigeminal nevralji, şeklinde karşımıza çıkar. Fasial sinir tutulumu ve vestibulokohlear sinir tutulumu ve ona bağlı olarak sensorinöral işitme kaybı da dikkati çekebilir. Vasküler inflamasyon, dokuda lenfositik infiltrasyon ve antinöronal antikörlerin varlığı nörolojik semptomların gelişmesinde etkin olabilir. Primer SjS'da SSS tutulumu insidansı % 0-30 arasındadır. Hastalarda stroke (inme) benzeri akut veya multipl sklerozu taklit eden progressif relaps ve remisyonlarla seyreden nörolojik bulgular olabilmektedir.⁴⁰

2.1.5.2.7. TİROİD BULGULARI

Sjögren sendromu ile tiroid hastalıkları arasındaki birliktelik birçok çalışmada bildirilmiştir. Primer SjS'da tiroid anormalliği prevalansı %35-45, otoimmün tiroidit ise %18-24 arasında rapor edilmiştir.⁴¹

2.1.5.2.8. LENFOPROLİFERATİF HASTALIK

Primer SjS'lu hastalarda sağlıklı kontrollere göre lenfoma geliştirme riski 44 kat daha fazladır. SjS, SLE ve RA arasında en yüksek lenfoma gelişme riski, SS'da bildirilmiştir. SjS'lu hastalarda Non Hodgkin lenfoma (NHL) prevalansı % 4,3 olarak saptanmıştır ve genellikle B lenfosit kökenlidir ve ektranodal tutulum siktir. NHL tanılı 113 hastada ise % 12 oranında SS bulunmuştur. Waldenström makroglobülinemisi, immünoisitomalar, folliküler lenfomalar, immünoblastik lenfomalar ve MALT lenfomalar da görülebilmektedir. MALT lenfomaların ektranodal marginal zone B-hücreli lenfomaları SjS'daki lenfomaların çoğunluğunu oluşturur. Bu tür lenfomaların SjS'da normal populasyona göre 28 kat daha artış gösterdiği bildirilmiştir. Sıklıkla tükrük bezleri tutulmakla birlikte ektranodal tutulumda görülebilir. SjS'lu bir olguda klinik olarak tükrük bezlerinde ani büyümenin olması, lenfadenopati, splenomegali, pulmoner infiltratların varlığı, vaskülit bulguları ile laboratuvar bulguları olarak monoklonal protein gelişimi, yeni başlayan lökopeni ve anemi, RF'nin kaybolması, kriyoglobülinemi, hipergamaglobülinemi, yüksek β 2-mikroglobülin düzeyleri, düşük kompleman ve IgM düzeyleri lenfoma gelişimi açısından uyarıcı olmalıdır.⁴²

2.1.6. SEKONDER SJÖGREN SENDROMU

Sjögren Sendromu, diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliği en sık gözlenen bağ doku hastalığıdır. Avrupa-Amerikan uzlaşma kriterlerine göre SjS ile ilişkili olabilecek herhangi bir hastalık varlığında, subjektif hem oral hem oküler semptomlarından birinin olması, objektif oküler testlerin bozulması (rose-bengal veya schirmer), tükürük bezi histopatolojisinde lenfositik siyaloadenit gözlenmesi, tükürük bezi tutulumunun testlerle gösterilmesi (uyarılmış tükürük miktarı, parotis siyalografisi ile tükürük bezi sintigrafisi) ve SS-A veya SS-B otoantikörlerinin pozitifliği kriterlerinden ikisi varsa sekonder Sjögren sendromu tanısı konmaktadır.¹⁹ Primer veya sekonder ayrımı, romatoid artrit ile beraber olan SS hastalarında immünolojik farklılıkların gözlenmesi üzerine yapılmaya başlanmıştır. SS'nun tanısı, eşlik eden diğer otoimmün hastalıktan daha önce kalsa dahi, sekonder olarak kabul edilmektedir.⁴³

2.1.7. TANI

2.1.7.1. LABORATUVAR BULGULARI

Primer SjS'da hastaların %40 kadarında anemi, lökopeni, lenfopeni, eozinofili, trombositopeni gibi hematolojik bozukluklar olabilir. Anemi normokromik normositerdir. Mikro-makrositik anemi ile hemolitik anemi nadir de olsa görülebilir. Lenfopeni ve lenfadenopati varlığında mutlaka lenfoma dışlanmalıdır. Hastaların %80-90 kadarında eritrosit sedimentasyon hızında artış vardır. C-reaktif protein ise normal sınırlarda olabilir. Otoantikörler sıklıkla pozitif olarak bulunur. ANA %55-97, RF ise %32-90 sıklıkta görülebilir. Ribonükleoprotein antijenine karşı gelişen anti-Ro/SS-A (% 45-70) ve anti-La/SS-B (%20-50) otoantikörleri bulunur. Anti-La antikoru, anti-Ro antikoru göre daha spesifik, ancak daha az sensitiftir. Anti-Ro antikoru diğer otoimmün hastalıklarda da bulunur. Bu antikörlerin yanı sıra anti-parietal hücre, tiroid mikrozomal, düz kas, mitokondrial antikörler olabilir. Sitoplazmik proteinlerden α ve β fodrinlere, muskarinik M3 reseptörlere ve proteozomlara karşı da otoantikör varlığı gösterilmiştir. Poliklonal karakterde hipergamaglobülinemi % 80 hastada bulunur. SjS'lu hastalarda monoklonal gammapati de görülebilir.⁴⁴

Tam idrar tetkikinde SjS'na özgül bir bulgu yoktur. Ancak böbrek tutulumu olduğunda idrar tetkikinde bazı anormallikler görülebilir. SjS'nda böbrek tutulumu çoğunlukla (yaklaşık %70) tubulointerstisyel nefrit şeklindedir. Çoğunluğu hafif düzeyde olmak üzere, proteinürinin %20 düzeyinde görülebildiği, hastaların %1-3'ünde ise nefrotik düzeyde olduğu bildirilmektedir. Nadi-

ren hematüri de görülebilir (%5). Ayrıca idrar osmalalitesinde düşüklük ve pH yüksekliği de görülebilecek anormalliklerdendir.⁴⁵

Biyokimyasal tetkiklerde de Sjs'na özgü bir bulgu yoktur. Böbrek tutulumu olan hastalarda nadiren kreatin yüksekliği, proteinüri olan hastalarda ise hipoalbuminemi görülebilir. Karaciğerin SS'nda en sık tutulan ekstrasplandüler organ olduğunu iddia eden kimi yazarlar, hastaların yaklaşık yarısında karaciğer enzim yüksekliği (alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz) olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca, Sjs'lu hastalarda %3-6 oranında görülen myozite bağlı olarak kas enzimlerinde (kreatin kinaz, laktat dehidrogenaz) de yükseklik saptanabilir.⁴⁶

Hastaların yaklaşık %10-20'sinde kompleman düzeyleri düşük tespit edilir. Hipokomplementeminin SLE'daki gibi (Tablo 2) bir aktivasyon göstergesi olduğuna dair veri yoktur. Diğer yandan özellikle C4 düzeyindeki düşüklüğün lenfoma gelişimi ve mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bir çalışmada düşük kompleman düzeylerinin, ateş, eklem tutulumu, vaskülit, kriyoglobulinemi ve periferik nöropati gibi sistemik bulgularla ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁴⁷

Hipergamaglobülinemi hastalığın belirgin özelliklerinden birisidir ve farklı serilerde vakaların %40 ile %60'ında tespit edildiği bildirilmiştir. Bununla bağlantılı olarak immunglobülin (Ig) G düzeyleri de hemen aynı oranda yüksek saptanır. Beraberinde hastaların daha az bir kısmında IgA ve IgM düzeyleri (%15 kadar hastada) yüksek saptanır.⁴⁸

Hipokomplementemi yapan durumlar

- SLE (Lupus Nefriti)
- RA,
- Sistemik Vaskülit (PAN, Ürtikeryel Vaskülit)
- Subakut Endokardit
- Sepsis (Gram Negatif, Pnömonokok)
- Parazitemi
- Hepatit B Viremisi
- Glomerulonefrit (Membranoproliferatif Tip 1 ve Tip 2, Poststreptokoksik)
- Esansiyel Miks Tip Kriyoglobulinemi
- Sjögren Sendromu (Özellikle Kriyoglobulinemi Varlığında)

Tablo 2: Hipokomplementemi yapan durumlar

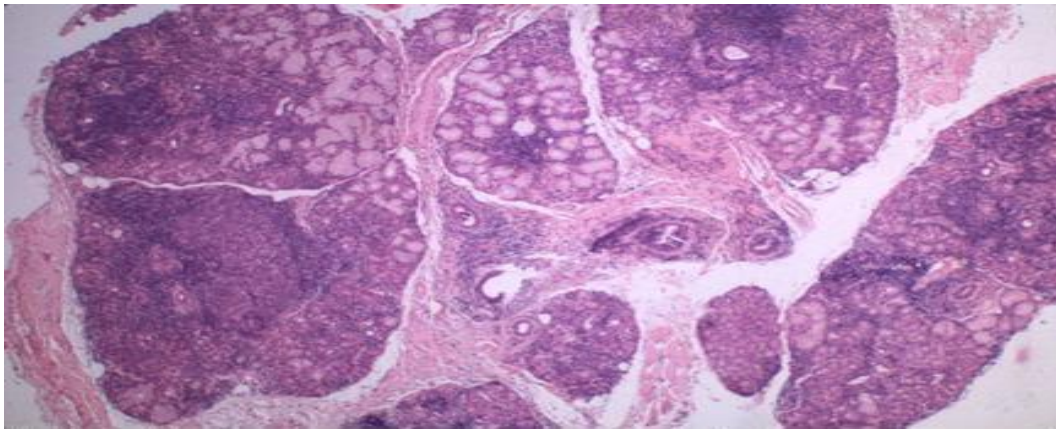
2.1.7.2. DİĞER TANI YÖNTEMLERİ

2.1.7.2.1.TÜKÜRÜK BEZİ BİYOPSİSİ

SjS'ndan şüphelenilen hastalarda önemli bir diagnostik yöntemdir. Hem teşhisin doğrulanmasında, hem de ağız kuruluşuna neden olan diğer hastalıklardan ayırıcı tanısı için kullanılır. Parotis bölgesinden biyopsi alınmasındaki zorluk ve fasiyal sinir zedelenmesi nedeniyle tükürük bezi örneği sıklıkla sublingual bölgeden alınmaktadır. Primer SS hastalarında minör tükürük bezi biyopsisinin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %83.5 ve %82.8 olarak saptanmıştır. Biyopsideki ana histolojik bulgu, sıklıkla lobül içerisinde merkezde başlayan lenfosit birikimidir. Tanı açısından çeşitli derecelendirme sistemleri vardır, ancak en çok kabul göreni, 4 mm²'de 50 veya daha fazla lenfositin görülmesidir. Bu amaçla SjS'de histopatolojik sınıflama 1968 yılında Chisholm ve Mason tarafından tanımlanmıştır. (Tablo 3) Bu sınıflamaya göre evre 0 negatif, evre 1 hafif, evre 2 orta düzeyde lenfositik infiltrasyon olup fokus olmaması, evre 3 bir tane fokus olması ve evre 4 birden fazla fokus olması olarak tanımlanmıştır.⁴⁹(Şekil 1)

4mm ² lik glandüler dokudaki	
Evre 0:	Yok
Evre 1:	Hafif infiltrasyon
Evre 2:	Orta düzeyde infiltrasyon veya 50 lenfosit /4mm ² den az
Evre 3:	Bir odak/4mm ²
Evre 4:	Birden fazla odak/4mm ²

Tablo 3: Chisholm ve Mason tarafından geliştirilen dudak tükürük bez biyopsi evreleme sistemi (Chisholm & Mason, 1968).



Şekil 1. Histopatoloji (H&E, orijinal büyütme x 100). Aşırı lenfositik infiltrasyonu olan minör tükürük bezi lobüllerinin düşük büyütmesi (Evre 4, Chisholm ve Mason kriterine göre).

2002 AECG sınıflandırma kriterlerinde histopatolojik olarak fokus skorunun mutlaka olması gerektiği vurgulanmıştır. Özellikle evre 3 ve 4 skorunun, SjS tanısı açısından % 100 özgüllüğü olduğu bildirilmektedir. Fokus skorunu da 4 mm² 'de 50'den fazla lenfosit infiltrasyonu olarak tanımlamıştır.⁵⁰

2.1.7.2.2.TÜKÜRÜK BEZİ SİNTİGRAFİSİ

Kantitatif tükürük bezi sintigrafisi, tüm majör tükürük bezlerinin fonksiyonunun dinamik görünümünü vermektedir. Temel olarak radyonüklidin az tutulması pozitif kabul edilir. SS'lu hastaların yaklaşık 1/3'ünde pozitif olduğundan duyarlılığı oldukça düşük, buna karşın özgüllüğü %100'e yakın düzeydedir.⁵¹

2.1.7.2.3.TÜKÜRÜK BEZİ ULTRASONOGRAFİSİ

Ultrasonografi kolay, ucuz ve invaziv olmayan doğası nedeniyle artan sıklıkta kullanılmaktadır. Henüz sınıflama kriterleri arasında olmasa da, tecrübeli uygulayıcılar tarafından yapıldığında, sintigrafiye benzer düzeyde özgüllük ve daha yüksek duyarlılık oranları bildirilmiştir. Salaffi ve ark. ultrasonografi ile yapılan bir skorlama sistemi geliştirmişlerdir.³⁵Sıfır ile 16 arasında değişen bu skorlama sistemi için belirlenen 7 eşik değerinin duyarlılık ve özgüllüğünün %91,4 ve %94,0 olduğu bildirilmiştir.⁵²

2.1.7.2.4.SİYALOGRAFİ

Majör tükürük bezlerinin kanalından retrograd olarak kontrast madde verilerek yapılan bir işlemdir. Kanal rüptürü gibi komplikasyonları nedeniyle nadiren kullanılmaktadır. Sintigrafi ile siyalografinin karşılaştırmasında parotis bez fonksiyonlarını sintigrafinin daha iyi gösterdiği tespit edilmiştir.⁵³

2.1.7.2.5.SAXON TESTİ

Hasta yutkunmadan, 2 dakika boyunca bir gazlı bezi çiğner. İşlemden önce ve sonrasında tartılan gazlı bezin ağırlığındaki fark, tükürük miktarını verir. 2,75 gr'dan daha düşük ağırlık,pozitif olarak değerlendirilir.⁵⁴

2.1.7.2.6.MAGNETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (MRG)

Son dönemlerde popülerlik kazanan bu yöntemin, tükürük bezi biyopsi sonuçları ile iyi düzeyde korele olduğu gösterilmiştir.³⁹ Özellikle yağ baskılı görüntülemeler ile MR, tükürük bezlerinin değerlendirilmesinde ultrasonografiden daha üstündür. Gadolinium kullanılarak alınan görüntülerde duktal patolojilerin ayırt edilmesinde kullanılabilir.⁵⁵

2.1.7.2.7.SCHIRMER TESTİ

Göz yaşı miktarını doğrudan gösteren bir yöntemdir. Steril bir standart filtre kağıdı, göz kapağı 1/3 dış kısmına konulup, belirli bir zamandaki ıslanma miktarının ölçülmesine dayalı bir yöntemdir.⁴¹ 5 dakika sonunda 5 mm'den daha kısa olan ıslaklık anormal kabul edilir. Schirmer testinin hastaların yaklaşık yarısında patolojik olduğu bildirilmiştir.⁴² Bu testin değerlendirilmesinde göz önüne alınması gereken bir nokta da yaşla birlikte göz yaşının azalmasıdır ki 65 yaş üstü bireylerin 1/3'ünde 5. dakikada 10 mm'nin altında sonuç elde edilir.⁵⁶

2.1.7.2.8.ROSE BENGAL TESTİ

Konjunktival ve korneal epiteldeki hasarın değerlendirildiği bu testte cansız dokuların boya tutması esas alınır. Göze lokal anestezi uygulandıktan sonra %1'lik Rose Bengal çözeltisinin 10 mikrolitresi inferior fornikse verilir. Boyanın dağılması için hastaya iki kez göz kırpması söylenir ve sonrasında slit lamba kullanılarak oftalmolog tarafından skorlanır.⁴³ Boyanın, özellikle şiddetli sikka semptomu olan hastalarda ağrıya yol açması nedeniyle son zamanlarda sık kullanılmamaktadır.⁵⁷

2.1.7.2.9.LİSSAMİNE (LİZAMİN) YEŞİLİ BOYAMA TESTİ

Rose Bengal boyasının ağrıya neden olması nedeniyle son dönemde tercih edilen yöntem haline gelmiştir. Rose Bengal testi ile benzer şekilde uygulanır, tek fark Rose Bengal boyası yerine lissamin yeşili boyası kullanılır. Test, yine Rose Bengal testindeki gibi skorlanır.⁵⁸

2.1.7.2.10.GÖZ YAŞI KIRILMA ZAMANI

Lakrimal fonksiyonel ünite ve göz küresinin yüzeyindeki göz yaşı değişiminin genel değerlendirilmesi imkanı verir.⁴⁵ Bir göz kırpmaya hareketi sonrasında kornea epitelinde ilk kuru noktanın ortaya çıkışına kadar olan süredir. Normal şartlarda 25 saniye kadar olup 10 saniye altındaki de-

ğerler kuru göz lehine yorumlanır. Test, fluoressein ile boyanmış gözyaşı film tabakasının biyomikroskopun kobalt ışığında izlenmesi ile yapılır. Hastaya bir kez göz kırpması söylenir ve saate bakılır. Hasta hiç gözünü kırpmadan karşıya bakarken korneada ilk kuru nokta görüldüğü an tekrar saate bakılır. Her ne kadar gözdeki inflamasyonun indirek göstergesi olsa da göz semptomları ve korneal epitelyal hastalık ile Schirmer testinden daha iyi korele olduğu gösterilmiştir.⁵⁹

2.1.7.2.11.TÜKÜRÜK AKIŞ HIZI

Günlük tükürük salgısı yaklaşık olarak 1000-1500 ml olup bunun %90 kadarı parotis ve submandibuler bez, %5i sublingual bez ve geri kalan %5i de minör tükürük bezleri tarafından salgılanmaktadır.Salgılanan tükürük belirli bir akış hızına sahiptir. Tükürük akış hızı stimüle edilmemiş ve stimüle edilmiş olmak üzere iki ayrı parametreye göre hesaplanmaktadır. Stimüle edilmemiş tükürük, bazal tükürük akış hızını belirlemektedir. Birçok araştırmacı stimüle edilmemiş tükürük akış hızının dakikadaki 0.3-0.4 ml arasındaki değerini normal, 0.2 ml'den az bir değeri düşük, 0.1 ml'nin altındaki bir değeri ise çok düşük olarak değerlendirmekte ve kserostomi bulgusu olarak nitelendirmektedir.Tükürüğün salgı hızı ve kimyasal yapısı; yaş, cinsiyet, uyku, diyet, dehidratasyon, emosyonel etkenler, enfeksiyon hastalıkları, sinir sistemi hastalıkları, kullanılan ilaçlar, uyarıların cinsi gibi. faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterir Tükürük salgılanmasında gerek akış hızı gerekse kimyasal özellikleri yönünden büyük farklılıklar olabilir. İstirahat halinde tükürük ancak ağız mukozasının nemliliğine yetecek miktarda salgılanır. Sabahları daha az olan salgılanma hızı, gün boyunca giderek artar, geceleri tükürük salgılanması duraklar. Tükürük salgılanması 6-14 yaşları arasında en fazladır. 20 yaşından sonra akış azalmaya başlar. İleri yaşlarda salgılanma hızı azalır. 60 yaş civarında akış hızı ortalama 0,025-0.034 ml/dk arasında değişir. Erkeklerde salgı daha fazladır. Organizmada çeşitli immunolojik, metabolik, gastrointestinal bozukluklar, tükürük bezlerinde gerek parenkim, gerekse salgı yapısında değişiklikler ortaya çıkarabilir. Diyabette, gebelikte, menopozdan sonra salgı hızı azalır.Normal bir birey 24 saat içinde en az 500mL tükürük üretir. Bu süre içindeki tükürük akış miktarları bireyin fizyolojik durumuna bağlı olarak farklılık gösterir. Dinlenme halinde stimüle olmayan tükürük akışı 0.3 mL/dak, uyurken 0.1 mL/dak, çiğnerken ve yemek yerken 4-5 mL/dak'ya yükselir.⁶⁰

2.1.8. SJÖGREN SENDROMU SINIFLANDIRMA KRİTERLERİ

Sjögren sendromu için 1970'den bu yana çeşitli çalışma grupları tarafından farklı sınıflandırma kriterleri önerilmiştir. 1975-76'da ilk olarak Kopenhag kriterleri yayınlanmıştır (Tablo 4).Daha

sonra 1984 ve 1997 Japon I ile II ve 1986'da Yunan ve Kaliforniya kriterleri geliştirilmiştir. 1993'te bildirilen Avrupa-1 kriterleri, 1996'da Avrupa-2 kriterleri şeklinde yeniden gözden geçirilmiştir (Tablo 5). Çok merkezin katılımı ile oluşturulan yüksek özgüllük ve duyarlılık gösteren Amerika-Avrupa sınıflama kriterleri 2002'de yayınlanmıştır (Tablo 6). En son olarak 2012 yılında Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) Sjögren sendromu sınıflandıma kriterleri yayınlanmıştır. (Tablo 7)⁶¹⁻⁶⁵

Keratokonjonktivitis sikka tanısı için aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı;
<ol style="list-style-type: none"> 1. Anestezisiz Schirmer testi ≤ 10 mm/5 dk 2. Gözyaşı kırılma zamanı ≤ 10 saniye 3. Rose Bengal boyanma skoru ≥ 4 (van Bijsterveld skorlaması)
Kserostomi tanısı için aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı;
<ol style="list-style-type: none"> 1. Uyarısız toplam tükürük akımı $<1,5$ ml/15 dk 2. Tükürük bezi biyopsi fokus skoru > 1 fokus / 4 mm² 3. Tükürük bezi sintigrafisinde azalmış tutulum veya atılım 4. Anormal siyalografi

Primer SjS için keratokonjonktivitis sikka ve kserostominin her ikisi de bulunmalıdır.

Tablo 4. Kopenhag sınıflama kriterleri

<p>1.Göz belirtileri: aşağıdaki sorulardan en az birisine olumlu yanıt varsa oküler semptom var sayılır.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Son 3 aydır her gün göz kuruluğunuz oluyor mu? 2. Sık sık gözünüze çöp veya kum kaçmış hissi var mı? 3. Günde 3'den fazla yapay gözyaşı kullanıyor musunuz?
<p>2. Ağız belirtileri: aşağıdaki sorulardan en az birisine olumlu yanıt varsa oral semptom var sayılır.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 3 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 kalıyor musunuz?
<p>3.Göz bulguları: aşağıdaki testlerden en az birinin pozitif sonuçlanması</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schirmer testi (≤ 5 mm/5 dk)* 2. Rose Bengal veya diğer oküler boya skorları (≥ 4 van Bijsterveld skorlamasına göre) *60 yaş üstü normal bireylerde bu testlerin pozitif olma olasılığı yüksek olduğu için bu yaş grubunda tanısal amaç ile kullanılmamalıdır.
<p>4.Histopatoloji: Minör tükürük bezi biyopsisinde fokus skoru ≥ 1 (en az 50 mononükleer hücre kümesi bir fokus, her 4 mm²lik glandüler dokudaki fokus sayısı ise fokus skoru olarak tanımlanmaktadır)</p>
<p>5. Tükürük bezi tutulumu: tükürük bezi tutulumunun objektif kanıtı aşağıdaki 3 tanısal testten en az birinin pozitif olması</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tükürük bezi sintigrafisi 2. Parotis siyalografisi 3. Uyarılmamış tükürük salgısı ($\leq 1,5$ ml/15 dk)

6.Otoantikolarlar

Anti Ro (SS-A), Anti La (SS-B) veya her ikisinin pozitifliği

Sınıflama kuralları:

- Altta yatan başka bir hastalık olmaksızın, 6 kriterden herhangi 4 ünün varlığı primer SjS
- Altta yatan başka bir hastalık varlığında (diğer bağ doku hastalıkları gibi), 1. veya 2. maddelerden biri ile 3.,4., ve 5.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

Tablo 5. Avrupa sınıflandırma kriterleri (1996)

Subjektif
<p>1. Göz belirtileri: aşağıdaki sorulardan en az birisine olumlu yanıt varsa oküler semptom var sayılır.</p> <ul style="list-style-type: none">• En az 3 aydır her gün göz kuruluğunuz oluyor mu?• Sık sık gözünüze çöp veya kum kaçmış hissi var mı?• Günde 3'den fazla yapay gözyaşı kullanıyor musunuz? <p>2. Ağız belirtileri: aşağıdaki sorulardan en az birisine olumlu yanıt varsa oral semptom var sayılır.</p> <ul style="list-style-type: none">• 3 aydan daha uzun süredir her gün ağız kuruluğu hissediyor musunuz?• Tekrarlayıcı veya kalıcı tükürük bezi şişliği oldu mu?• Katı gıdaları yutmak için sıklıkla sıvı almak zorunda kalıyor musunuz?
Objektif
<p>3. Göz bulguları: aşağıdaki testlerden en az birinin pozitif sonuçlanması</p> <ul style="list-style-type: none">• Anestezisiz uygulanacak Schirmer testi (≤ 5 mm/5 dk)• Rose Bengal veya diğer oküler boya skorları (≥ 4 van Bijsterveld skorlamasına göre) <p>4. Histopatoloji:</p> <ul style="list-style-type: none">• Minör tükürük bezlerinde fokal lenfositik siyaladenit• Fokus skoru ≥ 1 (her 4 mm²lik glandüler dokuda 50'den fazla lenfosit hücre infiltrasyonu) <p>5. Tükürük bezi tutulumu: testlerden en az biri pozitif olmalı</p> <ul style="list-style-type: none">• Uyarılmamış tükürük salgısı ($\leq 1,5$ ml/15 dk)• Parotis siyalografisi (major kanallar görüntülenir)• Parotis sintigrafisi (gecikmiş gerilim, radyoaktif izotopun azalmış yoğunluğu ve/veya gecikmiş atılımı)

6.Otoantikolarlar

Anti Ro (SS-A), Anti La (SS-B) veya her ikisinin pozitifliği

Primer Sjögren sendromu: altta yatan başka bir bağ doku hastalığı olmadan, yukarıdaki altı kriterden dördü varlığına ek olarak histopatolojik bulgu (4.madde) ya da otoantikolar pozitifliği (6.madde) mutlaka olmalıdır. Dört objektif kriterden 3'ünün varlığı (3,4,5,6.madde) durumunda yine primer SjS olarak kabul edilmektedir.

Sekonder Sjögren sendromu: altta yatan bir bağ doku hastalığı varlığında 1. veya 2. kriterden birisinin varlığına ek olarak 3., 4. ve 5.kriterlerden en az ikisinin bulunması sekonder SjS olarak kabul edilmektedir.

Dışlama kriterleri:

- Baş ve boyun bölgesine radyasyon öyküsü
- Önceden lenfoma tanısı olması
- HIV enfeksiyonu
- Hepatit C enfeksiyonu
- Sarkoidoz
- Graft versus host hastalığı
- Antikolinerjik ilaç kullanımı (nöroleptik, antidepresan, antihipertansif, parasempatolitik)

Tablo 6. Amerika-Avrupa uzlaşısı (AEC) kriterleri (2002)

Tanı; Aşağıdaki kriterlerin 2 veya daha fazlasının varlığı, diğer durumların* olmaması ile konur.

1.Laboratuvar bulguları:

anti-SSA/Ro ve/veya anti-SSB/La veya RF(+)’liği ve ANA titresinin >1/320 (+) olması

2. Tükürük bezi biyopsisi

Dudaktan alınan tükürük bezi biyopsisinde her 4mm²’lik alanda 1 veya daha fazla fokal lenfositik sialadenitin varlığı

3.Oküler leke skoru

Kuru göz ile birlikte oküler leke skorunun 3 ve üzerinde olması (hastanın glokom nedeniyle günlük göz damlası kullanmaması, son 5 yıl içinde korneal cerrahi, kozmetik göz kapağı cerrahisi geçirmemiş olması gereklidir).

*Diğer durumlar:

- Baş ve boyun bölgesine radyoterapi almış olmak
- Hepatit C enfeksiyonu
- AIDS (kazanılmış immün yetmezlik sendromu)
- Sarkoidoz
- Amiloidozis
- Graft versus host hastalığı
- IgG4 ilişkili hastalık

Tablo 7. Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) Sjögren sendromu sınıflandıma kriterleri (2012)

2.1.9. EULAR (ROMATİZMAYA KARŞI AVRUPA LİĞİ) ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURDUĞU SJÖGREN SENDROMU HASTALIK AKTİVASYON İNDEKSİ (ESSDAI)

ESSDAI, primer SjS'un sistemik komplikasyonları olan hastalarda hastalık aktivitesini ölçmek için tasarlanmış EULAR konsensusun klinik aktivite indeksidir. 2010 yılında yayınlanan bu indeks; konstitüsyonel, lenfadenopati, glandüler, eklem (artiküler), deri (kutanöz) , akciğer(pulmoner), böbrek (renal), kas (müsküler), periferik sinir sistemi, merkezi sinir sistemi, hematolojik ve biyolojik olmak üzere toplam 12 organa özgü bölgeyi kapsar. Puanlama değerlendirilen klinik parametrelere dayalı olarak yapılır.(Tablo 8) Her bölge ağırlığı oranında 1den 6a kadar puanlandırılır Teorik olarak maksimum ESSDAI skoru 123. ⁶⁶

Bölge	Aktivite Seviyesi	Açıklama
Konstitüsyonel [3] Enfeksiyon orijinli ateş ve bilinçli kilo kaybı dışlanmalı	Yok = 0	Aşağıda belirtilen semptomların olmaması
	Düşük= 3	Hafif yada tekrarlayan ateş (37.5-38.5°C) / gece terlemeleri ve/veya istem dışı kilo kaybı (vücut ağırlığının %5-%10 u arasında)
	Orta= 6	Ciddi ateş (>38.5°C) / gece terlemeleri ve/veya istem dışı kilo kaybı(vücut ağırlığının %10 unundan fazla)
Lenfadenopati [4] Enfeksiyon dışlanmalı	Yok = 0	Aşağıda belirtilen bulguların olmaması
	Düşük= 4	Lenfadenopati ≥ 1 cm herhangi bir nodal bölgede yada ≥ 2 cm inguinal bölgede
	Orta= 8	Lenfadenopati ≥ 2 cm herhangi bir nodal bölgede yada ≥ 3 cm inguinal bölgede ve/veya splenomegali (klinik olarak palpe edilebilen veya görüntüleme ile tespit edilebilen)
	Yüksek=12	Malign B-hücreli proliferatif hastalık mevcudiyeti
Glandüler [2] Taş veya enfeksiyon dışlanmalı	Yok = 0	Glandüler şişmenin olmaması
	Düşük= 2	Büyümüş parotis bezi ile küçük glandular şişme (≤ 3 cm), veya sınırlı submandibuler (≤ 2 cm) veya lakrimal şişme (≤ 1 cm)
	Orta= 4	Büyümüş parotis bezi ile majör glandular şişme (>3 cm), veya önemli derecede submandibuler (>2 cm) veya lakrimal şişme (>1 cm)
Artiküler[2] Osteoartrit dışlanmalı	Yok= 0	Aktif artiküler tutulumun yokluğu
	Düşük= 2	Sabah tutukluğunun eşlik ettiği (>30dk) ellerde, el bileklerinde, ayak bileklerinde ve ayaklarda artralji
	Orta = 4	1 den 5 e kadar (28 totalde) sinovit
	Yüksek = 6	≥ 6 (of 28 totalde) sinovit
Kutanöz[3] Uzun süre devam eden kalıcı hasar ile ilişkili özellikleri varsa aktivite yok" olarak değerlendirilmeli	Yok= 0	Aktif kutanöz tutulumun yokluğu
	Düşük= 3	Eritema multiforme
	Orta = 6	Ürtikeryal vaskülit içeren sınırlı kutanöz vaskülit, veya ayak ve ayak bileği ile sınırlı purpura , veya subakut kutanöz lupus
	Yüksek = 9	Ürtikeryal vaskülit içeren diffüz kutanöz vaskülit, veya diffüz purpura , veya vaskülit ilişkili ülserler
Pulmoner[5] Uzun süre devam eden kalıcı hasar ile ilişkili özellikleri veya hastalık dışı solunum yolu tutulumu (örn. sigara kullanımı) varsa "aktivite yok" olarak	Yok= 0	Aktif solunum yolu tutulumun yokluğu
	Düşük= 5	Radyografide radyografik anormallikler olmaksızın bronşiyal tutulumu bağlı inatçı öksürük veya nefes darlığı olmaksızın ve normal solunum fonksiyon testi ile seyreden interstisyel akciğer hastalığının radyolojik veya Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi ile tespiti

değerlendirilmeli.	Orta = 10	Orta derecede aktif solunum yolu tutulumu; örneğin egzersiz esnasında nefes darlığı ile seyreden ve Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi ile tespit edilen interstisyel akciğer hastalığı (NHYA II) veya $70\% >DLCO \geq 40\%$ or $80\% >FVC \geq 60\%$ olarak kısıtlanmış anormal solunum fonksiyon testleri
	Yüksek = 15	Yüksek derecede aktif solunum yolu tutulumu; örneğin dinlenme esnasında nefes darlığı ile seyreden ve Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi ile tespit edilen interstisyel akciğer hastalığı (NHYA III, IV) veya $DLCO < 40\%$ or $FVC < 60\%$ olarak kısıtlanmış anormal solunum fonksiyon testleri
Renal[5] Uzun süre devam eden kalıcı hasar ile ilişkili özellikleri veya hastalık dışı renal tutulum varsa "aktivite yok" olarak değerlendirilmeli. Biyopsi yapılmışsa öncelikle histolojik özelliklerine göre aktivite değerlendirilmeli.	Yok= 0	Proteinüri < 0.5 g/gün ile seyreden, hematüri, lökositüri, asidoz yada hasar nedeniyle olan uzun süre devam eden kalıcı proteinürinin olmadığı (aktif) renal tutulumun yokluğu.
	Düşük= 5	Renal yetmezlik olmaksızın tübüler asidoz ile sınırlı veya hematüri ve renal yetmezlik (GFR ≥ 60 ml/dk) olmaksızın 0.5-1 g/gün proteinüri ile seyreden glomerüler tutulumu olan hafif derecede aktif renal tutulum varlığı
	Orta = 10	Renal yetmezlikli (GFR <60 ml/dk) tübüler asidozu olan veya hematüri yada renal yetmezlik (GFR ≥ 60 ml/dk) veya ekstra membranöz glomerulonefritin yada anlamlı derecede interstisyel lenfoid infiltrasyonun histolojik kanıtı olmaksızın 1-1.5 g/gün proteinüri ile seyreden glomerüler tutulumu olan orta derecede aktif renal tutulum varlığı
	Yüksek = 15	>1.5 g/gün proteinüri veya hematüri veya renal yetmezlik (GFR <60 ml/dk) veya proliferatif glomerulonefrit veya renal tutulum ile ilişkili kriyoglobulineminin histolojik kanıtı ile seyreden glomerüler tutulumu olan yüksek derecede aktif renal tutulum varlığı
Müsküler[6] Kortikosteroide bağlı güçsüzlük dışlanmalı	Yok= 0	Aktif kas tutulumunun yokluğu
	Düşük= 6	Güçsüzlük yokken ve kreatin kinaz (N <CK \leq 2N) iken anormal EMG,MRI veya biyopsi ile gösterilmiş hafif derecede aktif miyozit
	Orta = 12	Güçsüzlük (maksimal 4/5 oranında kayıp) yada yükselmiş kreatin kinaz (2N <CK \leq 4N) ile seyreden anormal EMG,MRI veya biyopsi ile kanıtlanmış orta derecede aktif miyozit
	Yüksek = 18	Güçsüzlük ($\leq 3/5$ oranında kayıp) yada yükselmiş kreatin kinaz (>4N) ile seyreden anormal EMG,MRI veya biyopsi ile kanıtlanmış yüksek derecede aktif miyozit
PSS [5] Uzun süre devam eden kalıcı hasar ile ilişkili özellikleri veya hastalık dışı PSS tutulumu varsa "aktivite yok" olarak değerlendirilmeli.	Yok= 0	Aktif periferik sinir sistemi (PSS) tutulumunun yokluğu
	Düşük= 5	Hafif derecede aktif periferik sinir sistemi (PSS) tutulumunun mevcudiyeti. örneğin;sinir ileti çalışmaları yada trigeminal (V) nevrallji ile gösterilmiş pür sensorial aksonal polinöropati, küçük lif nöropatisi
	Orta =10	Sinir ileti çalışmaları ile gösterilmiş orta derecede aktif periferik sinir sistemi (PSS) tutulumunun mevcudiyeti. örneğin; 4/5 lik maksimal motor kayıp ile giden aksonal duyu-motor nöropati, kriyoglobulinemik vaskülitin eşlik ettiği pür duyu-motor nöropati, hafif/orta ataksi ile sınırlanmış semptomları olan ganglionopati, hafif fonksiyonel bozuklukla (4/5 lik maksimal motor kayıp veya hafif ataksi) veya trigeminal (V) nevrallji dışında periferik orijinli kranyal sinir tutulumu ile giden inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (KİDP)
	Yüksek = 15	Sinir ileti çalışmaları ile gösterilmiş yüksek derecede aktif periferik sinir sistemi tutulumu; örneğin; $\leq 3/5$ lük motor kayıp ile giden aksonal duyu-motor nöropati, vaskülitte bağlı (örn. mononöritis multipleks) periferik sinir tutulumu, ganglionopatiye bağlı ağır ataksi, ağır fonksiyonel bozuklukla ($\leq 3/5$ lik motor kayıp veya ağır ataksi) giden inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (KİDP)
SSS[5] Uzun süre devam eden	Yok= 0	Aktif santral sinir sistemi (SSS) tutulumunun yokluğu
	Düşük= 10	Orta derecede aktif santral sinir sistemi (SSS) özellikleri örne-

kalıcı hasar ile ilişkili özellikleri veya hastalık dışı SSS tutulumu varsa "aktivite yok" olarak değerlendirilmeli		ğın;santral orijinli kranyal sinir tutulumu, optik nörit, pür sensorial bozukluk yada kanıtlanmış kognitif bozukluk ile sınırlandırılmış semptomlar ile giden multiple skleroz benzeri sendrom
	Yüksek=15	Yüksek derecede aktif santral sinir sistemi (SSS) özellikleri örneğin; serebrovasküler kaza veya geçici iskemik ataklı serebral vaskülit, nöbetler, transvers myelit, lenfositik menenjit, motor defisit ile karakterize multiple skleroz benzeri sendrom
Hematolojik[2] Anemi,nötropeni ve trombositopeni için, sadece otoimmün sitopeni değerlendirilmeli.Vitamin yada demir eksikliği,ilaç ilişkili sitopeni dışlanmalı.	Yok= 0	Otoimmün sitopeni yokluğu
	Düşük= 2	Otoimmün orijinli sitopeni değerlendirildiğinde; nötropeni (1000 < nötrofil < 1500/mm ³) ve/veya anemi (10 < hemoglobin < 12 g/dl), ve/veya trombositopeni (100,000 < Trombosit sayısı < 150,000/mm ³) ile seyreden otoimmün orijinli sitopeni veya lenfopeni (500 < lenfositler < 1000/mm ³)
	Orta = 4	Otoimmün orijinli sitopeni değerlendirildiğinde; nötropeni (500 < nötrofil < 1000/mm ³) ve/veya anemi (8 < hemoglobin < 10 g/dl), ve/veya trombositopeni (50,000 < Trombosit sayısı < 100,000/mm ³) ile seyreden otoimmün orijinli sitopeni veya lenfopeni (≤500/mm ³)
	Yüksek = 6	Otoimmün orijinli sitopeni değerlendirildiğinde; nötropeni (nötrofil < 500/mm ³) ve/veya anemi (hemoglobin < 8 g/dl), ve/veya trombositopeni (Trombosit sayısı < 50,000/mm ³)
Biyolojik[1]	Yok= 0	Alta yazan biyolojik özelliklerden hiçbirinin bulunmaması
	Düşük= 1	Klonal komponent ve/veya Hipokomplementemi (düşük C4 veya C3 veya CH50) ve/veya hipergamaglobulinemi veya 16 ve 20 g/L arasında yüksek IgG seviyesi
	Orta = 2	Kriyoglobulinemi ve/veya hipergamaglobulinemi veya yüksek IgG seviyesi (>20 g/L) ve/veya yeni başlangıçlı hipogamaglobulinemi veya IgG seviyesinde yakın zamanda azalma (<5 g/L) varlığı

Tablo 8. EULAR (Romatizmaya Karşı Avrupa Ligi) çalışma grubunun oluşturduğu Sjögren sendromu hastalık aktivasyon indeksi (ESSDAI) (2010)

2.1.10. AYIRICI TANI

Sjögren sendromu bulguları ile ayırıcı tanıya girmesi gereken klinik tablolar Tablo 9’da gösterilmiştir. HIV enfeksiyonlarında hastaların %3-8’inde diffüz infiltratif lenfositöz sendromu gelişebilir. Bu hastalarda da kuru göz, kuru ağız, tükürük bezlerinde şişme ve lenfoma gelişme eğilimi görülebilir ve de ANA ve RF pozitifliği olabilir, ancak anti-Ro ve La antikorları negatiftir. HTLV-1 ve HCV enfeksiyonunda da SS benzeri bulgular olabilir. HCV ‘li hastalarda tükürük bezi büyümesi daha az oranda iken karaciğer tutulum bulguları daha ön planda olabilmektedir. Graft versus host hastalığında tükürük bezinin lenfositik infiltrasyonu SS’ünü taklit edebilir. Semptomlar 2 yıl sonra hafifleyebilir. Bu hastalarda ANA ve düz kas antikorları sıklıkla pozitif iken, anti-Ro ve anti-La negatiftir. Sarkoidozlu hastalarda da gözyaşı bezi ve tükürük bezi şişliği, hipergamaglobulinemi, kas iskelet sistemi bulguları ve pulmoner infiltratlar ortaya çıkabilir. Sarkoidoza ait karakteristik özellikler, minör tükürük bezi biyopsilerinde non kazeöz granülomlar

ve anti-Ro, anti-La negatifliği ayırıcı tanıda yardımcıdır. Amiloidozis tükürük bezinde hipertrofi, makroglossi ve ağız kuruluğu, eklem tutulumu yapabilir. Minör tükürük bezi biyopsilerinde amiloid birikimi görülür. İzole tükürük bezinde lenfoma gelişimi özellikle parotis bezinde ağrısız, sert kitle şeklinde oluşabilirler. Bu hastalarda sikka semptomlarına hastaların %15'inde rastlanılabılır.⁶⁷⁻⁶⁸

KSEROSTOMİ	KURU GÖZ	BİLATERAL PAROTİS BEZİ BÜ-YÜMESİ
Viral enfeksiyonlar	İnflamasyon	Viral enfeksiyonlar
İlaçlar	Kronik konjonktüvit	Kabakulak
Psikojenik	Kronik blefarit	İnfluenza
Radyasyon tedavisi	Toksisite	EBV
Diabetes mellitus	Yanıklar	CMV
Travma	İlaçlar	HIV
Dehidratasyon	Nörolojik durumlar	Sarkoidoz
Aldosteronizm		Amiloidoz
Cushing hastalığı		Metabolik
Mikulicz sendromu		Akromegali
Yaşlılık		Cushing sendromu
Heerfordt sendromu		Hipotiroidizm
Waldenström		Gebelik

Tablo 9. Sjögren sendromu bulguları ile ayırıcı tanıya girmesi gereken klinik tablolar

2.1.11. PROGNOZ

Ekstraglandüler tutulumda (glomerülonefrit, polinöropati, vaskülit) morbidite ve mortalite yüksektir. Purpura, hipokomplementemi, mikst kryoglobulinemi varlığı, lenfoproliferatif hastalık ve glomerulonefrit ölüm nedenleri içindedir. Primer SS'da lenfoma insidansı artmış olarak saptanırken diğer kanserler açısından artış gözlenmemiştir. Tükürük bezlerinde lokalize MALT düşük dereceli, ektranodal, marginal zon B hücreli lenfomalar en sık görülenlerdir. İmmünespresif ve sitotoksik tedavi alan hastalarda potansiyel kanser açısından dikkatli olunması gerekmektedir.⁶⁹

2.1.12. TEDAVİ

Sjögren sendromunda tedavi çoğunlukla semptom ve tutulan organa göre düzenlenmektedir. Etiyopatogenezi aydınlatmaya yönelik çalışmalar ve sitokinlerin rolünü gösteren araştırmalardan sonra biyolojik ajanlar ile hedefe yönelik tedavi seçenekleri önem kazanmıştır.⁷⁰

2.1.12.1. GÖZ VE AĞIZ KURULUĞU TEDAVİSİ

Göz ve ağız kuruluşunun önlenmesinde bazı basit önlemler alınabilir. Bunlar; hastaların bulunduğu ortamın nemlendirilmesi, ağız hijyeninin sağlanması, sık sık su içme, şekerli sakız çiğneme, dudak koruyucu nemlendiriciler, göz jelleri ve güneş gözlüğü kullanımı, kahve, sigara ve alkol gibi iritanlardan kaçınılması ve bu yerlerden uzaklaşılması, rüzgârlı ortamlarda bulunulmaması, mümkünse antikolinergik, antihistaminik, antidepresan ve diüretiklerden kaçınılması, şeker içeren gıdaların ağız içinde fazla kalmasının önlenmesi, düzenli diş hekimi muayenesinin yapılması, kuru göz için bilgisayar başında çalışma programının düzenlenmesi şeklinde özetlenebilir.⁷¹

Göz kuruluşunun tedavisinde kuru göz için yapay gözyaşları kullanılabilir. Bunlar polivinil ve metilselüloz içermektedirler. Hastanın ihtiyacı arttıkça daha viskoz formlar tercih edilir (örn. sırasıyla damla, jel, pomad). Visköz olanlar daha uzun ömürlüdürler. Bulanık görmeye neden olabilirler, bu nedenle gece kullanımları tercih edilir. Kortikosteroidlerin antiinflamatuvar etkisi ile oküler irritasyon bulgularını ve flament keratiti iyileştirdikleri bildirilmiştir. Primer SS'da immünomodülatör ilaçlar gözyaşı üzerine indirekt etkiye sahiptirler. Gözyaşını arttırmak için topikal siklosporin (% 0.05) oftalmik emülsiyonu kullanılır. Objektif ve subjektif yararlı etkileri gösterilmiştir. Daha ciddi kuruluşu olan hastalarda cerrahi yöntem veya koterizasyonla punktuvar oklüzyonu düşünülebilir.⁷²

Ağız kuruluşunun tedavisi; Klorheksidinli ağız gargaraları mikroorganizma sayısını azaltarak tedaviye yardımcı olabilirler. Oral kandidiazis varlığında topikal nistatin veya kotrimazol kullanılır. Tükrük bezlerini uyarmak için çiğneme yoluyla fizyolojik yöntem ya da ilaçlarla farmakolojik yöntem kullanılabilir. Ağız kuruluşunun belirgin olduğu hastalarda muskarinik agonistlerin (pilokarpin, cevimelelin) etkinliği kanıtlanmıştır. Bu ajanlar muskarinik reseptörleri stimüle ederek sekresyonu artırır. Pilokarpinin ağız kuruluşu yanı sıra göz, burun, vajina ve derideki kuruluk semptomlarında subjektif düzelme sağladığı bildirilmiştir. Non-spesifik muskarinik bir agonist olan Pilokarpin hidroklorid (Salagen) günde 4 kez 5mg olarak önerilir. Tükrük akımında objektif etkisi uygulamadan sonraki 30dk içinde gözlenirken, subjektif etkileri 6 hafta sonra ortaya çıkar.

En sık yan etkileri aşırı terleme, baş ağrısı, karın ağrısı ve bulantıdır. Cevimelin (Evovax) selektif muskarinik agonisttir ve kardiyak ve akciğere ait yan etkileri daha azdır. Günde 3 kez 30mg önerilir. Her iki ajan da glokom ve astımda kontrendikedir. Tükürüğü tamamen yetersiz olanlarda yapay tükürük kullanımı düşünülebilir. Tükürüğü taklit eden karboksi metilselüloz ve müsün bu amaçla kullanılmaktadır. Pastil, sprey, gargara ve jel formlarında üretilmektedirler. Tadları kötüdür ve jel dışındakiler kısa ömürlüdürler. Tuzlu su, bikarbonat, gliserolle hazırlanan gargaralar da ağız kuruluğunu gidermede kullanılabilirler. Literatürde SS'da hidrosiklorokin ve interferon- α (IFN- α)'nın tükürük üretimi ve akımında artış yapabilecekleri bildirilmiştir. Buna rağmen SS'lu hastaların doku düzeylerinde artmış IFN- α saptanması nedeniyle IFN antagonistlerinin de potansiyel tedavi edici etkileri olabilir. Siklosporin ile kuru ağzın subjektif değerlendirmesinde ve histopatolojik incelemesinde olumlu sonuçlar elde edilmiş olmasına rağmen objektif değerlendirmesinde anlamlı sonuçlar saptanmamıştır.⁷³

2.1.12.2. GENEL SEMPTOMLARIN TEDAVİSİ

Halsizlik, yorgunluk, kas ağrısı, eklem ağrısı, subklinik ateş en sık görülen ekzokrin dışı tutulumlardır. Hastaların büyük kısmında en az bir kez inflamatuvar nonerozif artrit atağı görülmektedir. Basit analjezikler ve steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar bu hastalarda sık kullanılmaktadır. Tükürük akışının azalmasına bağlı gelişen özafagus dismotilitesi ve gastro özafagiyal reflü nedeni ile bu ilaçlar tolere edilemeyebilir. Halsizlik ve yorgunluk hastalığın en sık görülen bulgularındandır. Bu yakınmanın izlemde çok değişmediği ve kuruluk kadar rahatsız edici olduğu belirtilmektedir. Kuruluk üzerine etkisi son yıllarda kabul edilen hidrosiklorokin halsizlik, yorgunluk, kas ve eklem ağrıları üzerine etkisi tartışmalıdır. Bu konuda literatür verisi sınırlı olmak ile birlikte kortikosteroidler Sjögren sendromunda artrit, cilt tutulumu ve ağır konstitüsyonel semptomların varlığında ve organ tutulumunda kullanılmaktadır.⁷⁴

2.1.12.3. EKSTRAGLANDÜLER TUTULUM TEDAVİSİ

Bu konuda literatür verisi sınırlıdır. Daha çok ağız ve göz kuruluğu ile ilgili yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara dayanan öneriler veya uzman görüşleri mevcuttur. Primer Sjögren sendromunda görülen poliartiküler inflamatuvar artrit tedavisinde metotreksat ve sulfasalazin kullanılmaktadır. Sjögren sendromunda metotreksat kullanımı sonrası Romatoid artrit'e göre transaminaz düzeyinde daha fazla yükseklik ve daha fazla doz azaltma ihtiyacı olmaktadır. Anti

TNF tedavi ile artritte iyileşme gözlenirken, kuruluk semptomlarında düzelme sağlanamamıştır. Sjögren sendromunda tüm solunum yolları tutulabilir. Kserotrakea ve bronşiyal kuruluktan obstrüktif küçük hava yolu hastalığı, interstisyel akciğer hastalığı, lenf infiltratif ve lenfoproliferatif akciğer hastalığı, lenfoma, pulmoner hipertansiyon, plörit akciğer kistleri ve akciğer amiloidozu gibi geniş bir klinik dağılım göstermektedir. Tedavi de bu klinik tablolara göre düzenlenmektedir. Sjögren sendromunda santral, perifer ve kranial sinir sistemi tutulumu sıktır. Tutulumun şiddetine göre pulse ve/veya idame kortikosteroid ile birlikte siklofosfamid, azatiyoprin veya metotreksat kullanılabilir. Akut ve kısa sürede gelişen nörolojik tutulumda diğer ilaçların etkisi hemen başlamayacağı için İVİG veya plazmaferez denenebilir. Etanercept ve infliximabın etkili olduğunu gösteren veri yoktur. Rituximab nörolojik ve diğer tüm ağır organ tutulumlarında önerilmek ile birlikte bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Daha çok tübüler böbrek tutulumu görülmektedir. Ancak kriyoglobülinemi ve hipokomplementemi ile beraber glomerülonefritte görülebilir. Tedavide kortikosteroid ve siklofosfamid etkili bulunmuştur. Yaşamı tehdit eden ağır vaskülit varlığında da kortikosteroid ve siklofosfamid önerilmektedir. Plazmaferez ve İVİG dirençli ağır olgularda verilebilir. Rituximab da ağır vaskülitik olgularda etkili bulunmuştur. Hematolojik bulgular genellikle asemptomatiktir. Ağır sitopeni ve lenfoproliferatif bozukluklarda ilk seçenek kortikosteroiddir. Azatiyoprin, siklofosfamid ve metotreksat ile ilgili veriler sınırlıdır.⁷⁵⁻⁷⁶

2.1.12.4. YAŞAMI TEHDİT EDEN DURUMLARIN TEDAVİSİ

Siklofosfamid ve kortikosteroid kullanılmaktadır. Hızla kötüleşen vaskülit, nörolojik ve interstisyel akciğer tutulumunda plazmaferez önerilmektedir. Rituximab ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Kranial ve periferik nöropati varlığında trisiklik antidepressanlar ve gabapentin uygun olabilir. Dirençli vakalarda intravenöz immünoglobülin (0.4mg/kg/gün, 5 gün) ve plazmaferez bir seçenek olabilir. Vaskülit varlığı gösterildiğinde kortikosteroid+siklofosfamid kombinasyonu ile tedavi edilmelidir. SSS bulgularının SjS ile ilişkili olduğu düşünüldüğünde agresif yüksek doz kortikosteroid (pulse veya oral) ve siklofosfamid düşünülmelidir.⁷⁷⁻⁷⁸

2.1.13. İNTERFERON (IFN) VE SJÖGREN SENDROMU İLİŞKİSİ

SjS'nin etiopatogenezindeki hipotez, tüm otoimmün hastalıklarda olduğu gibi, multifaktöriyel bir hastalık olduğudur. Genetik yatkınlık, hormonal ve çevresel faktörlerin hepsinin hastalığın gelişiminde rolü vardır. Hastalığın bir virüsle ya da östrojenin azalmasıyla tetiklendiği düşünülmektedir. Daha sonra tükürük bezi epitel hücreleri, aktive olur ve MHC sınıf II moleküllerini

eksprese etmeye başlar. IRF5 ve STAT4 yatkınlık genlerinin risk oluşturan allellerini taşıyan kişilerde, plazmositoid dendritik hücrelerin aktivasyonu ile IFN- α dahil diğer proinflatuvar sitokinlerin üretimi uyarılır. Glandlardaki yüksek IFN konsantrasyonunun etkisiyle, TNF ailesi üyesi olan B hücre-aktive edici faktör (BAFF) üretilir ve IFN- α ile birlikte, tükürük bezi epitel hücreleri üzerine otoantijen sunumuyla, adaptif immünsistemi yani B ve T-hücrelerini uyandırır. SS-A/SS-B, a-fodrin ve muskarinik reseptörlerine karşı otoantikolar oluşur. Sonuç olarak, pSS'nin patogeneğinde, doğal immüniteyle ilgili kanıtlar giderek artmaktadır; özellikle Toll Like Receptor (TLR)'ler yoluyla epitel hücre aktivasyonu ve IFN üretimi, SjS patofizyolojisinin başlamasında önemli bir rol vardır. IFN- α malign hastalıklar ve kronik viral hepatitlerin tedavisinde kullanılan bir sitokindir. IFN- α 'nın, doğal öldürücü (NK) hücrelerin farklılaşmasını uyararak, antikora bağımlı hücre aracılı sitotoksiteyi (ADCC) kuvvetlendirmek ya da NK hücrelerinin antikoru üreten hücrelere dönüşümünü engellemek gibi bağışıklık sistemini düzenleyici çeşitli etkileri vardır. Bu nedenle IFN- α otoimmün olayları tetikleyebilir. Literatürde IFN tedavisinin otoimmüneyi aktive ederek Sjögren sendromuna neden olduğunu gösteren bir çalışma mevcuttur. Ancak aynı çalışmada ribavirin tedavisinin eklenmesinin koruyucu etkisi olduğu da bildirilmektedir. Literatürdeki başka bir çalışmada hasta hem PegIFN tedavisi hem de ribavirin tedavisi almasına rağmen Sjögren sendromu geliştiği bildirilmiştir. Başka bir makalede de kronik hepatit C tedavisi için rekombinan IFN- α alan bir hastada tedavinin üçüncü ayından sonra gelişen Sjögren sendromu olgusundan bahsedilmektedir. Yine yapılan çalışmalarda primer Sjögren sendromu olan hastaların tükürük bezlerinde çok sayıda IFN- α üreten hücre tespit edilmiş, bu nedenle de IFN- α 'nın Sjögren sendromu gelişiminde önemli rolü olabileceği kabul edilmiştir. Ancak IFN- α kullanan her hastada immünolojik bozukluk gelişmez. IFN otoimmün hastalıklara yatkınlığı olan hastalarda otoimmün süreçleri başlatabilir.⁷⁹

PSjS'li hastaların plazmasında IFN- α seviyeleri artmıştır; periferik kan hücrelerinde IFN- α mRNA seviyelerinin arttığı ve tükürük bezlerinde de IFN- α -pozitif lenfositler ve epitel hücreleri gösterilmiştir. İnterferonun kaynağı, muhtemelen tükürük bezlerinde toplanan plazmositoid dendritik hücreleridir. Monositik hücre dizilerinde, Tip 1 interferonları düzenleyen genlerin ekspresyonlarında artışla beraber, pSS'lilerin serumlarında, yüksek tip 1 interferon biyoaktivitesi göstermektedir. PSjS'li hastalarda, immün kompleksler veya antiSSA antikoları, monositler ve plazmositoid dendritik hücrelerinden, IFN- α üretimini uyarılmaktadır. pSjS'li hastaların tükürük bezi epitel hücreleri IFN ile uyarıldığında, BAFF-mRNA ekspresyonunun kontrol tükürük bezleri epitel hücrelerine göre daha fazla arttığı görülmüştür. Proinflatuvar sitokinler, kontrol ve hasta

hücrelerinde BAFF-mRNA ekspresyonunu artırmıştır; pSjS glandüler epitel hücreleridaha fazla duyarlılık göstermiştir. Artan BAFF üretimi, pSS patogenezinde önemli bir rol oynar. Bu verilere dayanarak, IFN- α için monoklonal antikorlarla müdahale, pSjS'nin tedavisinde akılcı bir yaklaşım gibi görünüyor. IFN- α 'ya karşı monoklonal antikorlar mevcut olup, halen SLE ve dermatomyozit/polimiyozitle klinik çalışmaları devam etmektedir.⁸⁰

Kontrol olarak hidrosiklorakin ile IFN- α 'nın karşılaştırıldığı 20 pSjS hastası ile yapılan bir çalışmada, gözyaşı ve tükürük fonksiyonunda sırasıyla %67 ve%61'lik bir artış olurken, kontrol hidrosiklorakin grubunda ancak sırasıyla %15 ve%18 artmıştır. PSjS'li 60 hasta üzerinde yapılan diğer bir kontrollü çalışmada, 6 ay süreyle oral IFN- α (150 IU, günde üç kez) kullanılmıştır. Tükürük üretiminde önemli bir artış gözlenmiştir. Ayrıca, dokuz hastada seri dudak tükürük bezi biyopsisinde, lenfosit infiltrasyonunda anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür. Oral IFN α 'nın (günde üç kez 150 IU pastillerşeklinde verildiği başka bir 12 haftalık faz II klinik çalışmada da, uyarılmış tükürük sekresyonunun arttığı izlenmiştir.⁸¹

2.1.14.İNTERFERON VE MYXOVİRUS RESISTANCE 1 (MX1) İLİŞKİSİ

Myxovirus resistance 1 (MX1) interferon bazlı antiviral cevapta ana mediatördür ve tip 1 interferon ile sıkı bir şekilde regüle edilir. Yapılan çalışmalarda sistemik sklerozda MX1 gen ekspresyonu tip 1 interferon biyoaktivitesi olarak belirtilmektedir ve hastalık aktivitesi ile korele bulunmaktadır. Bu bulgular, Sjögren sendromundaki yüksek ESSDAI hastalık aktivite skorları ile tip 1 tip 1 interferonun potensiyel biyomarkerı olan MX1'in ilişkili olabileceğini düşündürmüş ve bu araştırmalara ışık tutmuştur. Literatürde 21 interferon pozitif (interferon skoru 10 ve üzeri) ve 14 interferon negatif (interferon skoru 10 un altı) toplam 35 pSjS li hasta ile yapılan bir kohort çalışmasında toplam tip 1 interferon biyoaktivitesini ölçmede kullanılan interferon skorları ve ESSDAI hastalık aktivite skorları ile serum MX1 seviyeleri arasında anlamlı pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Bu çalışma sonunda araştırmacılar MX1'in hastalık aktivasyonunun belirlenmesinde kullanılabilir bir biomarker olabileceğini öne sürmüşlerdir. Aynı çalışmada hidrosiklorokin tedavisi altındaki hastalarda serum MX1 seviyelerinde interferon tip 1 biyoaktivitesi ile güçlü bir korelasyon içinde anlamlı derecede azalma tespit edilmiştir; ama hidrosiklorokin kullanımının ESSDAI hastalık aktivite skorlarına anlamlı derecede etkisi olduğu gösterilememiştir.⁸²

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.HASTA GRUBU

Bu prospektif tanımlayıcı çalışmaya 2015-2016 yılları arasında toplam 2 üniversite hastanesi (Yeditepe Üniversitesi Hastanesi ve İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi) romatoloji polikliniklerinde takip edilen ve 1996 Avrupa sınıflandırma kriterlerine göre primer Sjögren sendromu tanısı almış ve hidroklorokin tedavisi altında olan toplam 30 kadın hasta, sekonder Sjögren bulgusu olmayan 30 romatoid artritli kadın hasta ve kontrol grubu olarak 28 sağlıklı kadın (toplam 88 birey) alındı. Başa ve boyuna radyasyon öyküsü olan, lenfoma, AIDS, hepatit C enfeksiyonu, sarkoidoz, graft versus host hastalığı olan ve antikolinergik ilaç (nöroleptik, antidepresan, antihipertansif, parasempatolitik) kullanımı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Tüm merkezlerde hastaların demografik özellikleri, tıbbi özgeçmiş ve soygeçmişleri (yaş, cinsiyet, meslek, hastalığın başlangıç yaşı, aile öyküsü, sistemik hastalık varlığı, ilaç kullanımı, radyasyon öyküsü, sigara, alkol gibi alışkanlıklar,) ayrıntılı olarak sorgulandı ve hastaların detaylı olarak fizik muayeneleri yapıldı. Primer sjögren sendromu olan olgularda ESSDAI kullanılarak hastalık aktivasyonu değerlendirildi.Sosyodemografik özellikleri, semptom ve süresi, tanı süresi, laboratuvar bulguları, fizik muayene bulguları, tedavi ve hastalık aktivitesi değerlendirme bilgilerinin bulunduğu hasta bilgi formu dolduruldu. Bu çalışma için serum ve tükürük örneği vermeyi kabul eden tüm gönüllülere onam formu imzalatıldı ve hastanemizden lokal etik kurul onayı alındı.

Alınan serum ve tükürük örneklerinden myxovirus resistance 1 (Mx1) ELİSA yöntemi ile incelenmesi Yeditepe Üniversite Hastanesi Doku Tipleme Laboratuvarında yapıldı.

3.2. ÖRNEKLERİN TOPLANMASI

Tüm merkezlerdeki gönüllülerden 2 adet 5 mL jelli tüp içerisine kan alınarak oda ısısında yarım saat bekletildikten sonra Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Kök Hücre Laboratuvarında 3000 rpm' de 10 dakika santrifüjlenerek serum ayrıştırıldı. 2 ml'lik tükürük numune alımı için sabah saat 9-11 arasında ve 2 saat boyunca oral yiyecek ve içecek alımı olmaksızın yapıldı.Su ile ağız çalkalandıktan sonra gönüllüden tükürüğünü 5-15 dakika süreyle ölçülü kaplara biriktirmesi istenerek yapıldı. 2 ml'lik tükürük numuneleri beş ayrı kapaklı 1,5 ml'lik eppendorf tüpüne alıktlandı. Serum ve tükürük örneklerinin alıktları çalışılncaya kadar Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Kök Hücre Laboratuvarında – 80oC'de saklandı.

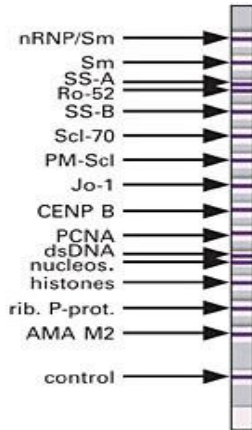
3.3. ELISA YÖNTEMİ İLE ÇALIŞILACAK TESTLER

Kan ve tükürük örneklerinden MxA proteinleri ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) (Cloud-Clone Corp) yöntemi ile kit önerilerine uygun olarak çalışıldı. ELISA yöntemi laboratuvarımızda uzun süreden beri kullanılan bir araştırma yöntemidir. Kısaca antijen ya da antikorla kaplı 96 kuyucuklu ELISA plakları üzerine denek serumları eklenerek belirli sürede inkübe edildikten sonra plak iki kez yıkandı, sekonder antikorlar eklenerek yapılan ikinci inkübasyon sonrasında yapılan yıkamalar sonrasında renklendirici reaktif eklendi, kısa bir inkübasyon sonrasında reaksiyon durdurucu eklenerek en geç 10 dakika içinde spektrofotometrik ölçüm (Epoch ELISA reader) yapıldı. Kantitasyon plak içinde yer alan standart reaktiflere göre, okuma cihazı tarafından otomatik olarak gerçekleştirildi.

ELISA testlerinin başarısı için en önemli kriterlerden birisi doğru pipetleme yapılmasıdır. Laboratuvarımızda pipetlerin kalibrasyonu düzenli olarak yapılmaktadır. Araştırmacılar da bu konuda detaylı eğitim almışlardır.

3.4. IMMÜNBLÖT YÖNTEMİ İLE ÇALIŞILACAK TESTLER

SS-A (Ro), SS-B (Lo) testleri strip ImmunoBlot yöntemi ile çalışıldı. (şekil 2) Bu yöntemde striplere adsorbe edilmiş antijenlerin üzerine serum eklenerek antikor varlığı gösterilmektedir. Tek başına SS-A ve SS-B ölçümü yapan bir kit olmaması nedeni ile, ANA Profile 3 (EuroImmun) kullanıldı. Yöntemde serum 1:100 oranında dilüe edilerek ImmunoBlot stripi ile inkübe edildi, inkübasyon sonrasında yıkandı, konjugat eklendi, inkübasyon ve yıkama sonrasında renklendirici substrat eklenerek görünür hale gelmesi sağlandı. Bu testler için serum örneklerinin bir alikotu +4 oC'de saklanarak haftalık olarak testler gerçekleştirildi. ImmunoBlot pozitif kontrolü çalışmayan örnekler tekrar çalışıldı.



Şekil 2. İmmünblot yöntemi ile çalışılan testler

3.5. İMMÜNFLORESANS - IFA TESTLERİ

Anti-Nükleer Antikor (ANA) testleri, immünfloresans yöntemi ile mikroskopik inceleme yapılarak saptandı. Laboratuvarımızda ANA ölçümleri HEP-2 hücreleri ve karaciğer kesitleri kullanılarak üretilmiş kitlerle yapılmaktadır. Lamlara yapıştırılmış halde, kullanıma hazır gelen kitlerde (EuroImmun, Almanya), her bir kuyucuğa pozitif kontrol ve hasta serum örnekleri sıra ile pipetlendikten sonra, önerilen sürede inkübasyon sonrasında, yıkama yapıldı. Yeşil renkte floresans veren boya ile konjuge sekonder antikor (IgG) eklendi, inkübasyon ve yıkamalar sonrasında slaytlar gliserol+PBS içeren lamellar üzerine kapatılarak, okunmaya hazır hale getirildi. Floresan mikroskop altında yapılan değerlendirmelerde HEP-2 hücrelerinin boyanma paterni ve floresan şiddetine göre tanılandırma yapıldı (benekli ++, homojen +++ ya da negatif). Her lamda var olan pozitif kontrolün çalışmadığı durumlarda, test tekrarı yapıldı.

3.6. NEFELOMETRİK ÖLÇÜMLER

Serum RF, C3, C4, IgA, IgM ve IgG konsantrasyonları ölçümü nefelometrik yöntem ile yapıldı. Nefelometri serum, idrar ve diğer vücut sıvılarındaki proteinleri ölçmek için kullanılmaktadır. Bu yöntemle antijen-antikor komplekslerinin saçtığı ışık yoğunluğu saptanmaktadır. Işık yoğunluğu ne kadar fazla ise, antijen-antikor kompleksi serumda o kadar fazladır. Lateks boncuklar aracılığı ile bu test yapıldığında, duyarlılık ve özgünlük daha yüksek orandadır. Otomasyonla çalışan bir sistemle çalışılarak sonuçlar sistemden çıkarılmaktadır.

3.7. MYXOVİRUS RESISTANCE 1 (MX1) ELİSA YÖNTEMİ İLE İNCELENMESİ

3.7.1 REAKTİFLERİN HAZIRLANMASI

Standart dilüentin 1 ml ile rekonstitue standart çözülür, nazikçe çalkalanır, köpük oluşturmamaya dikkat edilir. Oda ısısında 10 dakika tutulur. Stok solusyonundaki standart konsantrasyonu

1000 ng/ml dir. İçinde 0,5 ml standart dilüent olan 7 tüp hazırlanır.

Önce 1000 ng/ml stoktan 100 ng/ml hazırlanır (90/10).

Dilüsyon tüplerinin her birine 0,5 ml standart dilüent konulur. 100 ng/ml tüpten 0,5 ml alınıp bir sonraki içinde 0,5 ml standart dilüent olan tüpe eklenerek seri dilüsyon yapılır.

Stok Detection Reagent A ve Detection Reagent B kullanılmadan önce kısa spin yada santrifüj yapılır. Assay dilüent A ve B ile çalışma solusyonu 1/100 sulandırılarak hazırlanır.

20 ml'lik 30x Wash solusyonu 580 ml distile su ile 600 ml'lik wash solusyonu (1x) şeklinde hazırlanır. TMB substrat steril uç ile gerektiği doz kadar şişeden absorbe edilir. Şişe içine tekrar boşaltılmaz. Standartlar testten 15 dakika önce hazırlandı. Reaktifler köpük oluşturmaktan yavaşça karıştırıldı.

3.7.2. TEST PROSEDÜRÜ

1. Dilüe standartlar, kör ve örnekler için kuyu sayısı tespit edildi. Standartlar, kör ve örneklerin 100'er mikrolitresi uygun kuyucuklara pipetlendi. Üzeri plate sealer ile kapatıldı. 2 saat 37°C'de inkübe edildi.

2. Yıkama yapmadan bütün kuyulardaki sıvılar uzaklaştırıldı.

3. Her kuyuya 100 µl detection reagent A çalışma solusyonu eklendi. 1 saat 37°C'de plate sealer ile kapatıldı.

4. Kuyucuklar aspire edildi. Her kuyuya 350 µl 1x wash buffer eklendi. 1-2 dakika beklenildi. Sıvı uzaklaştırıldı, absorban kağıt üzerinde kurulandı. 3 kez yıkama işlemi yapıldı. Son yıkamada kalan wash buffer aspirasyon ile uzaklaştırıldı, plak çevrilerek absorban kağıtta kurutuldu.

5. Her kuyuya detection reagent B working solüsyonu eklendi. 37°C'de 30 dakika üzeri plak sealer ile kapatılarak inkübe edildi.

6. Aspirasyon ve yıkama prosesi 4.adımdaki gibi 5 kez yapıldı.

7. Her kuyuya 90 µl substrat solusyonu eklendi. Plate sealer ile kapatıldı 10-20 dakika inkübe edildi. Işıktan korundu.

8. Her kuyuya 50 µl stop solüsyonu eklendi.

9. Plak 450 nanometrede hızlı bir şekilde okutuldu.

3.8. İSTATİKSEL YÖNTEM

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, Frekans) yanı sıra niceliksel verilerin ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarında Tek yönlü ANOVA testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson Korelasyon Analizi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. SONUÇLAR

Çalışma 2015-2016 yılları arasında yaşları 21 ile 64 yıl arasında değişmekte olan 88 kadın olgu ile yapılmıştır. Olguların yaş ortalaması 48.00 ± 9.78 yıldır. Olguların 30'u Primer Sjögren Sendromlu (pSjS), 30'u Romatoid Artritli (RA) ve 28'i sağlıklı bireylerden oluşmaktadır. Olgular bu üç grup altında incelenmiştir.

Gruplar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$). pSjS grubunun yaşları 30 ile 64 yıl arasında değişmekte olup ortalaması 51.07 ± 10.17 yıl, RA grubunun yaşları 21 ile 62 yıl arasında değişmekte olup ortalaması 47.27 ± 11.55 yıl ve Kontrol grubunun yaşları 33 ile 54 yıl arasında değişmekte olup ortalaması 45.39 ± 5.96 yıldır.

Tablo 10: pSjS ve RA gruplarına göre hastalık ve semptom sürelerinin değerlendirilmesi

	pSjS (n=30)		RA (n=30)		p
	Min-Maks	Ort±SS (Medyan)	Min-Maks	Ort±SS (Medyan)	
Hastalık süresi (yıl)	0,1-24	7,57±6,79 (6)	0,1-20	4,89±5,39 (3,25)	0,071
Semptom süresi (yıl)	0,1-24	9,64±6,89 (8,5)	-	-	-

Mann Whitney U Test

pSjS ve RA gruplarının hastalık süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$). pSjS grubunun hastalık süreleri 0.1 ile 2.4 arasında değişmekte olup ortalaması 7.57 ± 6.79 yıl, RA grubunda 0.1 ile 20 yıl arasında değişmekte olup ortalaması 4.89 ± 5.39 yıldır. (Tablo 10)

pSjS grubunun semptom süreleri 0.1 ile 24 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması 9.64 ± 6.89 yıldır. (Tablo 10)

Tablo 11: Primer Sjögren hastalarının klinik ve demografik özellikleri

Primer Sjögren hastalarının klinik ve demografik özellikleri	
Demografik özellikler	Medyan
Hasta yaşı	51.07±10.17 yıl
Hastalık süresi	7.57±6.79 yıl
Semptom süresi	9.64±6.89 yıl
Klinik bulgular	n (%)
Göz semptomları	30/30 (100)
Oral semptomlar	30/30 (100)
Pozitif oküler test	
Schirmer <5	24/30 (80)
Schirmer >5	6/30 (20)
Pozitif histopatoloji	6/30 (20)
Pozitif tükürük bezi testleri(sialometri+ sintigrafi)	30/30 (100)
Pulmoner tutulum	2/30 (7)
Lenfadenopati	9/30 (30)
Parotis tutulumu	2/30 (7)
Artralji/artrit	23/30(77)
Cilt tutulumu	8/30 (27)
Kriyoglobulinemi	4/30 (13)
Raynaud fenomeni	14/30 (47)
Anti SSA	20/30 (67)
Anti SSB	20/30 (67)
ANA	28/30 (93)
RF	4/30 (13)
ESSDAI skoru	
<7	28/30 (93)
>7	2/30 (7)
Aldığı tedavi	n (%)
Hidroksiklorokin	30/30 (100)
Pilokarpin	2/30 (7)
Kortikosteroid	2/30 (7)

Tablo 12: Gruplara göre MXI serum ve tükürük değerlerinin değerlendirilmesi

	pSjS (n=30)	RA (n=30)	Kontrol (n=28)	P
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
MXI serum	0,09±0,02	0,09±0,03	0,09±0,02	0,646
MXI tükürük	0,09±0,03	0,09±0,02	0,09±0,02	0,913

Tek Yönlü ANOVA Test

Gruplar arasında MXI serum ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). (Tablo 12)

Gruplar arasında MXI tükürük ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). (Tablo 12)

Tablo 13: pSjS grubunda MXI ile klinik parametrelerin korelasyon değerlendirilmesi

pSjS	MXISerum	
	r	p
Sialometri	0,056	0,768
ESSDAI skoru	-0,113	0,552
Nötrofil	0,128	0,502
Hemoglobin	0,173	0,359
Sedimentasyon	0,221	0,241

Pearson Korelasyon Analizi

pSjS grubunda;

MXI serum değerleri ile sialometri, ESSDAI skorları, nötrofil, hemoglobin ve sedimentasyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$). (Tablo 13)

Tablo 14: pSjS grubunda klinik parametrelere göre MX1 serum değeriendirilmesi

pSjS	MX1 Serum		p
	Ort±SS (Medyan)		
ESSDAI skoru	<7 (n=28)	0,09±0,02 (0,08)	¹ 0,560
	>7 (n=2)	0,09±0,01 (0,09)	
Schirmer testi	<5 (n=24)	0,09±0,02 (0,08)	¹ 0,312
	>5 (n=6)	0,08±0,01 (0,08)	
Raynaud fenomeni	Pozitif (n=14)	0,08±0,01	² 0,029*
	Negatif (n=16)	0,09±0,03	
Lenfadenopati	Pozitif (n=9)	0,08±0,02 (0,08)	¹ 0,377
	Negatif (n=21)	0,09±0,02 (0,08)	
Parotis tutulumu	Pozitif (n=2)	0,11±0,03 (0,11)	¹ 0,074
	Negatif (n=28)	0,08±0,02 (0,08)	
Artralji/artrit	Pozitif (n=23)	0,08±0,02 (0,08)	¹ 0,641
	Negatif (n=7)	0,09±0,02 (0,09)	
Cilt tutulumu	Pozitif (n=8)	0,08±0,02 (0,08)	¹ 0,280
	Negatif (n=22)	0,09±0,02 (0,02)	
Pulmoner tutulum	Pozitif (n=2)	0,08±0,01 (0,08)	¹ 0,677
	Negatif (n=28)	0,09±0,02 (0,08)	
Kriyoglobulinemi	Pozitif (n=4)	0,09±0,01 (0,08)	¹ 0,760
	Negatif (n=26)	0,09±0,02 (0,08)	
Kompleman düşüklüğü	Pozitif (n=4)	0,08±0,01 (0,08)	¹ 0,502
	Negatif (n=26)	0,09±0,02 (0,08)	
Nötropeni	Pozitif (n=13)	0,08±0,02	² 0,162
	Negatif (n=17)	0,09±0,03	

¹Mann Whitney U Test

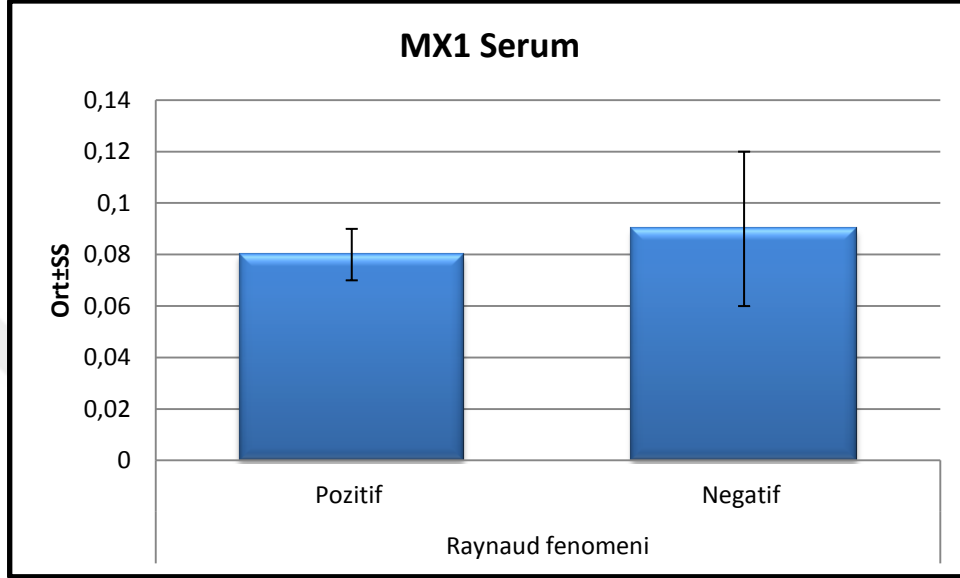
²Student t Test

*p<0.05

pSjS grubunda;

ESSDAI skorlarına ve Schirmer test sonuçlarına göre MX1 serum değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0.05$). (Tablo 14)

Raynaud fenomeni negatif olanların MX1 serum ortalaması, pozitif olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0.029$; $p<0.05$). (Tablo 14, şekil 3)



Şekil 3. Raynaud fenomeni pozitif olanlar ile negatif olanların MX1 serum ortalamasının karşılaştırılması

Lenfadenopati, parotis tutulumu, artralji/artrit, cilt tutulumu, pulmoner tutulum, kriyoglobulinemi, hipokomplementemi ve nötropeni olma durumlarına göre MX1 serum değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 15: pSjS grubunda MX1 tükürük değerleri ile sialometri ve ESSDAI skoru korelasyon değerlendirilmesi

pSjS	MX1Tükürük	
	r	p
Sialometri	-0,043	0,820
ESSDAI skoru	-0,074	0,696

Pearson Korelasyon Analizi

pSjS grubunda;

MX1 tükürük değerleri ile sialometri ve ESSDAI skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$). (Tablo 15)

Tablo 16: pSjS grubunda klinik parametrelere göre MX1 serum değerlendirilmesi

pSjS	MX1 Tükürük		P
		Ort±SS (Medyan)	
ESSDAI skoru	<7 (n=28)	0,09±0,03 (0,08)	0,359
	>7 (n=2)	0,07±0,01 (0,07)	
Schirmer testi	<5 (n=24)	0,09±0,03 (0,08)	0,876
	>5 (n=6)	0,08±0,02 (0,08)	

Mann Whitney U Test

pSjS grubunda;

ESSDAI skorlarına ve Schirmer test sonuçlarına göre MX1 tükürük değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0.05$). (Tablo 16)

Tablo 17: MX1 ile otoantikor ilişkisinin değerlendirilmesi

	MX1 Serum		P
		Ort±SS	
Anti RO	Pozitif (n=23)	0,08±0,02	0,353
	Negatif (n=37)	0,09±0,03	
Anti LA	Pozitif (n=18)	0,09±0,02	0,787
	Negatif (n=42)	0,09±0,03	
RF	Pozitif (n=27)	0,09±0,03	0,098
	Negatif (n=33)	0,08±0,02	
ANA	Pozitif (n=49)	0,08±0,02	0,072
	Negatif (n=11)	0,10±0,04	

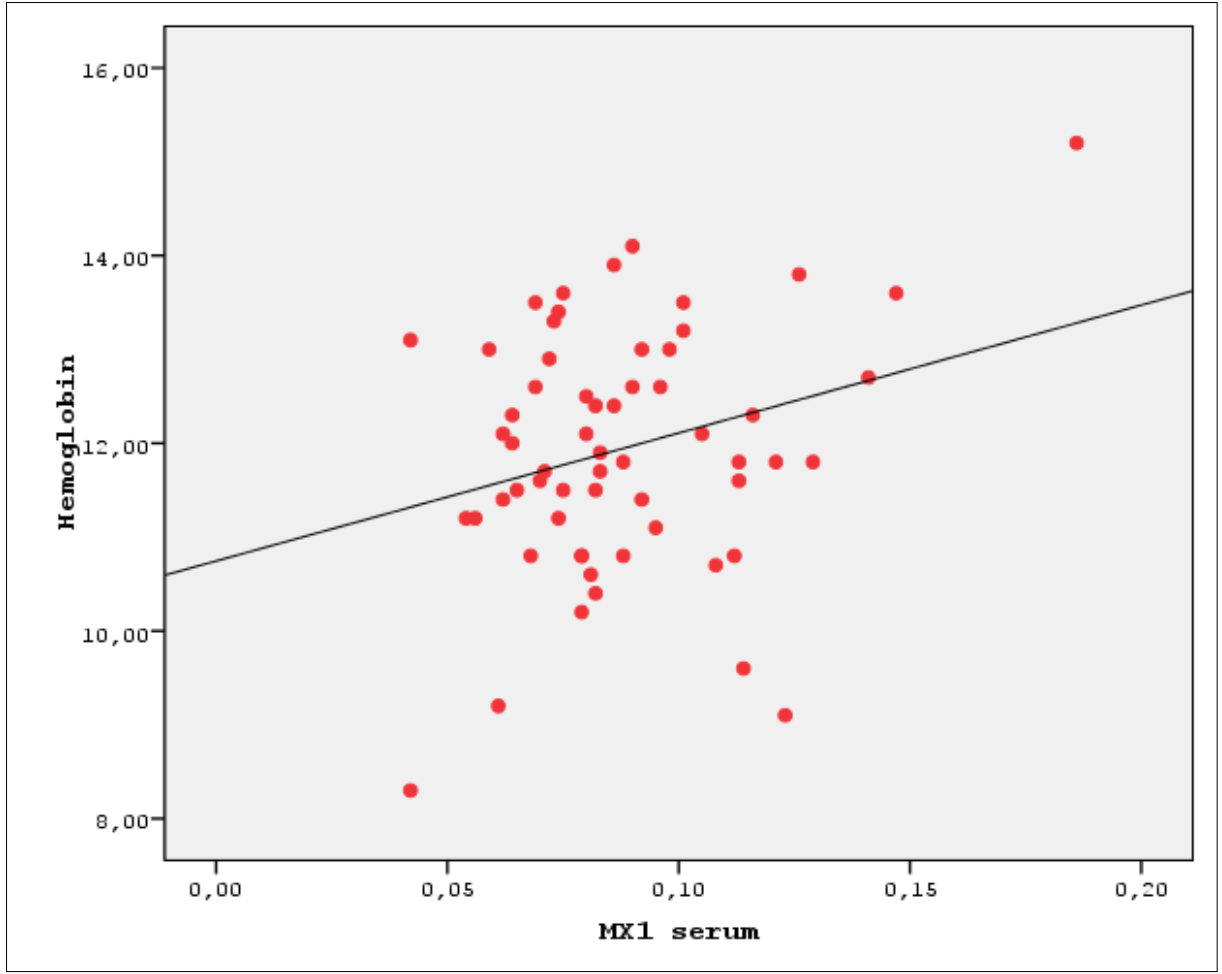
Student t Test

Anti RO, anti LA, RF ve ANA görülme durumlarına göre MX1 serum ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). (Tablo 17)

Tablo 18: MX1 serum değerleri ile laboratuvar parametrelerin korelasyonunun değerlendirilmesi

	MX1 Serum	
	r	p
Hemoglobin	0,273	0,035*
C3	0,013	0,944
C4	0,229	0,223
Ig A	0,112	0,555
Ig G	0,007	0,969
Ig M	-0,147	0,438
<i>Pearson Korelasyon Analizi</i>	<i>*p<0.05</i>	

MX1 serum değerleri ile hemoglobin düzeyleri arasında pozitif yönde, %27.3 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($r:0.273$, $p:0.035$; $p<0.05$). (Tablo 18 şekil 4)



Şekil 4. MX1 serum değerleri ile hemoglobin düzeyleri arasındaki ilişki

MX1 serum değerleri ile C3, C4, Ig A, Ig G, Ig M düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$). (Tablo 18)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Sjögren sendromu gözyaşı ve tükürük bezlerinin lenfosit infiltrasyonu nedeniyle gelişen, ağız (kserostomi) ve göz kuruluğu (keratokonjunktivitis sikka) ile karakterize otomimmün sistemik bir hastalıktır. Halsizlik, yorgunluk, artralji, artrit, miyalji, akciğer, santral ve perifer sinir sistemi, Raynaud fenomeni, vaskülit, karaciğer, böbrek, cilt ve seröz tutulum hastalığın sık görülen ekstraplandüler bulgularıdır. Tek başına bulunması primer Sjögren Sendromu (pSjS) olarak tanımlanırken, Romatoid artrit (RA) ve Sistemik lupus eritematoz (SLE) gibi eşlik eden bir başka otoimmün hastalık varlığında sekonder SjS'dan sözedilmektedir. Hastalık tüm yaş gruplarında görülmekle birlikte başlangıç en sık 4. ve 6. dekalara rastlar. Kadınlarda erkeklere göre 9:1 oranında daha sık görülmektedir. Sjögren sendromunun en önemli bulgularından kserostomi ve keratokonjunktivitis sikka'nın yanısıra hastaların yaklaşık %30'unda ekstraplandüler bulgular görülmektedir.⁸³

SjS'unun etiopatogenezi multifaktorieldir. Genetik yatkınlık, hormonal ve çevresel faktörlerin hepsinin hastalığın gelişiminde rolü vardır. Hastalığın bir virüsle ya da östrojenin azalmasıyla tetiklendiği düşünülmektedir. Daha sonra tükürük bezi epitel hücreleri, aktive olur ve MHC sınıf II moleküllerini eksprese etmeye başlar. IRF5 ve STAT4 yatkınlık genlerinin risk oluşturan allellerini taşıyan kişilerde, plazmositoid dendritik hücrelerin aktivasyonu ile IFN- α dahil diğer proinflamatuvar sitokinlerin üretimi uyarılır. Glandlardaki yüksek IFN konsantrasyonunun etkisiyle, TNF ailesi üyesi olan B hücre-aktive edici faktör (BAFF) üretilir ve IFN- α ile birlikte, tükürük bezi epitel hücreleri üzerine otoantijen sunumuyla, adaptif immünsistemi yani B ve T hücrelerini uyarır. SS-A/SS-B, a-fodrin ve muskarinik reseptörlerine karşı otoantikolar oluşur.

Sonuç olarak, pSS'nin patogenezi, doğal immüniteyle ilgili kanıtlar giderek artmaktadır; özellikle Toll Like Receptor (TLR)'ler yoluyla epitel hücre aktivasyonu ve IFN üretimi, SjS patofizyolojisinin başlamasında önemli bir rol vardır. Yapılan çalışmalarda primer Sjögren sendromu olan hastaların tükürük bezlerinde IFN- α ekspresyonunda artış tespit edilmiştir. IFN- α 'nın, doğal öldürücü (NK) hücrelerin farklılaşmasını uyarmak, antikora bağımlı hücre aracılı sitotoksisiteyi (ADCC) kuvvetlendirmek ya da NK hücrelerinin antikor üreten hücrelere dönüşümünü engellemek gibi bağışıklık sistemini düzenleyici çeşitli etkileri vardır.⁷⁹ pSS'unun kompleks patofizyolojisinin ortaya çıkarılması hastalık ilişkili biyomarkerlerin saptanması ve yeni tedavi hedeflerinin belirlenmesi için önemlidir. Etiopatogenezi aydınlatmaya yönelik çalışmalar ve sitokinlerin rolünü gösteren araştırmalardan sonra biyolojik ajanlar ile hedefe yönelik tedavi seçenekleri önem kazanmıştır.⁸⁴

Sjs'da hastalık aktivitesinin değerlendirilebilmek için 'EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index' (ESSDAI) kullanılmaktadır. 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 organa spesifik alanda, tutulum özelliklerini ölçer. Hastalık aktivasyonu yanı sıra tedavi etkinliği ESSDAI ile takip edilir.⁶⁶ Şuana kadar hastalık aktivasyonunu belirlemede kullanılabilecek bir laboratuvar belirteci tanımlanmamıştır.

Myxovirus resistance 1 (MX1) interferon bazlı antiviral cevapta ana mediatördür ve tip 1 interferon ile sıkı bir şekilde regüle edilir. Yapılan çalışmalarda sistemik sklerozda MX1 gen ekspresyonu tip 1 interferon biyoaktivitesi olarak belirtilmektedir ve hastalık aktivitesi ile korele bulunmaktadır.⁵ 50 skleroderma hastası ile yapılan bu çalışmada MX1 ekspresyonunda artış aynı zamanda, azalmış vital kapasite ve digital ülser gibi ağır hastalık bulguları ile de ilişkili bulunmuştur. Daha önce pSS hastaların CD14 monositlerinde Interferon tip I indüklenebilir genlerin upregulasyonu saptanmış ve daha yüksek EULAR Sjögren sendromu hastalık aktivite indeksi (ESSDAI), daha fazla antikor üretimi, romatoid faktör ve serum IgG, daha düşük C3 seviyeleri ve daha fazla B hücre –aktivatör faktör (BAFF) gen ekspresyonu ile ilişkili bulunmuştur.⁸⁶ Tip I interferonların kanda ve serumda saptanması için güvenilir bir immunoassay suan için mevcut değildir. Bununla birlikte IFN tip I aktivitesini gösterecek MxA, CD64 ve CD 169 gibi çeşitli biyomarkerlar öne sürülmüştür ve Mx1 PSS sendromunda IFN tip I biyoaktiviteyi değerlendirme de en fonksiyonel biyomarker olduğu saptanmıştır.^{5,82}

Bu bulgular, Sjögren sendromundaki yüksek ESSDAI hastalık aktivite skorları ile tip 1 tip 1 interferonun potensiyel biyomarkeri olan MX1'in ilişkili olabileceğini düşündürmüştür ve bu araştırmalara ışık tutmuştur. Literatürdeki Naomi ve ark.ın yaptığı tek bir çalışmada, 2002 Amerikan-Avrupa kriterlerine göre tanı almış, yüksek doz prednizolon ile tedavi edilmiş (günlük doz 10 mg dan fazla), immunsupresif ilaç ve biyolojik ilaç kullanımı olmayan 21 interferon pozitif (interferon skoru 10 ve üzeri) ve 14 interferon negatif (interferon skoru 10 un altı) toplam 35 pSjS li hasta ve 27 otoimmün hastalığı olmayan ve kortikosteroid kullanmayan sağlıklı kontrol grubu ile yapılan bir kohort çalışmasında toplam tip 1 interferon biyoaktivitesini ölçmede kullanılan interferon skorları ve ESSDAI hastalık aktivite skorları ile serum MX1 seviyeleri arasında anlamlı pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Naomi ve arkadaşları MX1 seviyelerini aktif PSS hastalarında tespit etmiş ve daha yüksek ESSDAI skoru, anti SSA/SSB antikorları, RF, immune globülin seviyeleri, daha düşük hemoglobin ve nötrofil seviyesi ile korelasyon saptamıştır. Bu çalışma sonunda

araştırmacılar MX1'in hastalık aktivasyonunun belirlenmesinde kullanılabilir bir biomarker olabileceğini öne sürmüşlerdir⁸² İlginç olarak aynı çalışmada MX1 seviyeleri hidroklorokin kullanan grupta düşük saptanmış.

Biz bu çalışmada primer Sjögren sendromlu (sjs) olgularda hem serum hem de tükürük örneklerindeki myxovirus resistance 1 (MX1) proteinin hastalık aktivasyonu belirlenmesindeki yerini değerlendirdik. Naomi ve ark çalışmasının aksine serum ve tükürük MX1 seviyesi ile hastalık aktivitesi ile arasında korrelasyon saptamadık. pSS'li hastalarımızın hepsi hidroklorokin kullanmakta idi. Naomi ve ark çalışmasında hidroklorokin tedavisi altındaki hastalarda serum MX1 seviyeleri düşük tespit edilmiş idi.⁸² Yazarlar MX1 in HCQ tedavi cevabını öngörmede faydalı olabileceğini öne sürmüşlerdi. Bir başka çalışmada HCQ'in sistemik interferon oluşumunu etki ettiği gösterilmiştir.⁸⁸ Hasta grubumuzda tüm hastaların hidroklorokin kullanımı ve düşük ESSDAI hastalık aktivite skorları, bizim saptadığımız düşük MX1 seviyelerini açıklayabilir.

SjS grubunda MX1 serum değerleri ile hemoglobin düzeyleri arasında pozitif yönde, %27.3 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken; Raynaud fenomeni negatif olanların MX1 serum ortalaması, pozitif olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Her bulguda da çok sınırdaki istatistiksel anlamlılık mevcut olup, MX1 seviyelerinde çok sınırdaki bir fark bulunmaktadır. Diğer klinik ve laboratuvar parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır.

Bu konuda az çalışma yapılmıştır. Diğer çalışmalarla karşılaştırdığımızda elde ettiğimiz bu sonuçlar, hidroklorokin kullanımı ile ilişkilendirilmiştir. Daha etkin sonuçların alınması ve literatürdeki eksikliğin doldurulması için hidroklorokin kullanımı olmayan hem kadın hem de erkek pSjS li hastalar üzerinde daha geniş kapsamlı yeni çalışmaların yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

6. ÖZET

Sjögren sendromu, kuru göz (keratokonjonktivitis sikka) ve kuru ağız (kserostomi) yakınmalarına neden olan, egzokrin salgı bezlerinin lenfosit infiltrasyonu ile karakterize kronik, yavaş seyirli, ilerleyici otoimmün bir hastalıktır. Hastalığın klinik takibinde, hastalık aktivasyonu açısından standart olarak, EULAR'ın Sjögrenden sorumlu grubu tarafından bildirilen 'EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index' (ESSDAI) kullanılmaktadır. Bununla birlikte hastalık aktivasyon takibinde kullanılacak net bir laboratuvar parametresi tanımlanmamıştır.⁸⁵

PSjS'li hastaların plazmasında IFN-- α seviyeleri artmıştır; periferik kan hücrelerinde IFN-- α mRNA seviyelerinin arttığı ve tükürük bezlerinde de IFN-- α -pozitif lenfositler ve epitel hücreleri gösterilmiştir. İnterferonun kaynağı, muhtemelen tükürük bezlerinde toplanan plazmositoid dendritik hücreleridir. Monositik hücre dizilerinde, Tip 1 interferonları düzenleyen genlerin ekspresyonlarında artışla beraber, pSS'lilerin serumlarında, yüksek tip 1 interferon biyoaktivitesi göstermektedir.⁸⁷

Myxovirus resistance 1 (MX1) interferon bazlı antiviral cevapta ana mediatördür ve tip 1 interferon ile sıkı bir şekilde regüle edilir. Yapılan çalışmalarda sistemik sklerozda MX1 gen ekspresyonu tip 1 interferon biyoaktivitesi olarak belirtilmektedir ve hastalık aktivitesi ile korele bulunmaktadır. Bu bulgular Sjögren sendromundaki yüksek ESSDAI hastalık aktivite skorları ile tip 1 interferonun potansiyel biyomarkeri olan MX1 ilişkili olabileceğini düşündürmüştü ve araştırmalara ışık tutmuştur. Literatürde 21 interferon pozitif (interferon skoru 10 ve üzeri) ve 14 interferon negatif (interferon skoru 10 un altı) toplam 35 pSjS li hasta ile yapılan bir kohort çalışmasında toplam tip 1 interferon biyoaktivitesini ölçmede kullanılan interferon skorları ve ESSDAI hastalık aktivite skorları ile serum MX1 seviyeleri arasında anlamlı pozitif bir korelasyon saptanmıştır.⁸²

Biz de bu çalışmamızda bu bilgiler ışığında primer Sjögren sendromlu (SjS) olgularda, serum ve tükürük myxovirus resistance 1(Mx1) protein düzeylerinin hastalık aktivasyonu ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık. Primer sonlanım noktası olarak Mx1 proteini düzeyi ile ESSDAI ilişkisini değerlendirmek olarak belirlendi. Bu bağlamda hastalık aktivasyonu ve ilaç cevabı takibi için klinik pratikte kullanılacak bir laboratuvar parametre olabilecek Mx1 proteinin yerini tanımlamayı hedefledik. Sekonder sonlanım noktaları olarak Mx1 ile daha önce primer Sjögren tanı ve takibinde önemli olan serum SS-A (Ro) antikoru, serum SS-B (La) antikoru, serum ANA antikoru, serum romatoid faktör (RF) antikoru, immunglobulin G (Ig G) , immunglobulin M (Ig

M), immunglobulin A (Ig A) ilişkisini değerlendirmek, ve Mx1 ile klinik bulguların ilişkisini tanımlamak olarak belirlenmiştir.

Materyal ve Metod:

Bu prospektif tanımlayıcı çalışmaya 2015-2016 yılları arasında toplam 2 üniversite hastanesi (Yeditepe Üniversitesi Hastanesi ve İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi) romatoloji polikliniklerinde takip edilen ve 1996 Avrupa sınıflandırma kriterlerine göre primer Sjögren sendromu tanısı almış ve hidroklorokin tedavisi altında olan toplam 30 kadın hasta, sekonder Sjögren bulgusu olmayan 30 romatoid artritli kadın hasta ve kontrol grubu olarak 28 sağlıklı kadın (yaşları 21 ile 64 yıl arasında değişmekte olan toplam 88 kadın olgu) alındı. Başa ve boyuna radyasyon öyküsü olan, lenfoma, AIDS, hepatit C enfeksiyonu, sarkoidoz, graft versus host hastalığı olan ve antikolinergik ilaç (nöroleptik, antidepresan, antihipertansif, parasempatolitik) kullanımı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Tüm merkezlerde hastaların demografik özellikleri, tıbbi özgeçmiş ve soygeçmişleri (yaş, cinsiyet, meslek, hastalığın başlangıç yaşı, aile öyküsü, sistemik hastalık varlığı, ilaç kullanımı, radyasyon öyküsü, sigara, alkol gibi alışkanlıklar,) ayrıntılı olarak sorgulandı ve hastaların detaylı olarak fizik muayeneleri yapıldı. Primer sjögren sendromu olan olgularda ESSDAI kullanılarak hastalık aktivasyonu değerlendirildi. Sosyodemografik özellikleri, semptom ve süresi, tanı süresi, laboratuvar bulguları, fizik muayene bulguları, tedavi ve hastalık aktivitesi değerlendirme bilgilerinin bulunduğu hasta bilgi formu dolduruldu. Bu çalışma için tüm gönüllülerden serum ve tükürük örneği alındı. Alınan serum ve tükürük örneklerinden myxovirus resistance 1 (Mx1) ELİSA, SS-A (Ro), SS-B (Lo) testleri strip ImmunoBlot yöntemi ile anti-nükleer antikor (ANA) testleri, immünfloresans ve serum RF, C3, C4, IgA, IgM ve IgG konsantrasyonları ölçümü nefelometrik yöntem ile incelenmesi Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Doku Tipleme Laboratuvarında yapıldı.

Sonuçlar:

Olguların yaş ortalaması 48.00 ± 9.78 yıldır. Gruplar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$). SjS grubunun yaşları 30 ile 64 yıl arasında değişmekte olup ortalaması 51.07 ± 10.17 yıl, RA grubunun yaşları 21 ile 62 yıl arasında değişmekte olup ortalaması 47.27 ± 11.55 yıl ve Kontrol grubunun yaşları 33 ile 54 yıl arasında değişmekte olup ortalaması 45.39 ± 5.96 yıldır.

Gruplar arasında MXI serum ve tükürük ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). SjS ve RA gruplarının hastalık süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Serum ve tükürük MXI değerleri ile sialometri, ESSDAI skorları, schirmer değerleri karşılaştırıldığında korelasyon saptanmadı.

SjS grubunda MXI serum değerleri ile hemoglobin düzeyleri arasında pozitif yönde, %27.3 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken; Raynaud fenomeni negatif olanların MXI serum ortalaması, pozitif olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Bakılan diğer tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tartışma ve sonuç:

Biz bu çalışmada primer Sjögren sendromlu (SjS) olgularda serum ve tükürük örneklerindeki myxovirus resistance 1 (MX1) proteinin hastalık aktivasyonu belirlenmesindeki yerini değerlendirdik. Biz bu çalışmamızda MX1 seviyelerini düşük tespit ettik, Bu hasta grubumuzun aktivite skorlarının düşük olması ve hastalarımızın hepsinin hidrosiklorokin kullanımına bağlı olabilir.

Bu konuda az çalışma yapılmıştır. Diğer çalışmalarla karşılaştırdığımızda elde ettiğimiz bu sonuçlar, hidrosiklorokin kullanımı ile ilişkilendirilmiştir. Daha etkin sonuçların alınması ve literatürdeki eksikliğin doldurulması için hidrosiklorokin kullanımı olmayan hem kadın hem de erkek pSjS li hastalar üzerinde daha geniş kapsamlı yeni çalışmaların yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

7.ABSTRACT

Introduction:

Sjögren's syndrome is a chronic, slowly progressive, autoimmune disease causing dry eye (keratoconjunctivitis sicca) and dry mouth (xerostomia) symptoms, characterized by lymphocytic infiltration of exocrine glands. To follow-up the clinically disease, as the standard terms of the disease activation, EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI) is used. However, no clearly described laboratory parameters that can be used to follow up disease activation have been identified.

In plasma of patients with pSjS, elevated levels of IFN- α have been detected. increased levels of IFN α mRNA in peripheral blood cells and IFN α -positive lymphocytes and epithelial cells in salivary glands have been shown. Interferon source is probably plasmacytoid dendritic cells that are collected in the salivary glands. In monocytic cell lines together with increased levels of genes regulating expression of type 1 interferon, high type 1 interferon bioactivity have been shown in the serum of patients with pSjS.

Myxovirus Resistance 1 (MX1) is the main mediator of interferon-based antiviral response and is tightly regulated by type 1 interferon. Studies have shown that the MX1 gene expression in systemic sclerosis is indicated as type 1 interferon bioactivity and it is correlated with disease activity.

These findings have also shed light on the research for relationship of high disease activity scores in ESSDAI of Sjögren's syndrome with type 1 interferon which is a potential biomarker of the MX1.

In the literature, a cohort study of a total of 35 patients with pSjS of which are 21 interferon-positive (having an interferon score of 10 and high) and 14 interferon-negative (having an interferon score less than 10) has shown a significant positive correlation between interferon scores used to measure the bioactivity of type 1 interferon, ESSDAI disease activity scores and serum levels of MX1.

In light of this information, in our study we aimed to assess the relationship between serum and saliva of myxovirus resistance 1 protein (MX1) levels and disease activity in patients with primary Sjögren's syndrome (pSjS). The primary endpoint was defined as assessment of the relationship between MX1 protein level and ESSDAI.

In this context, we aim to identify the location of the MX1 protein as a laboratory parameter that may be used in clinical practice to monitor disease activity and response to drug therapy.

As secondary endpoints, to assess the relationship between the MX1 and serum SS-A (Ro) antibody, serum SS-B (La) antibody, serum ANA antibody, serum romatoid factor (RF) antibody, immunglobulin G (Ig G) , immunglobulin M (Ig M), immunglobulin A (Ig A) which are previously important for diagnosis and follow-up of primary Sjögren's sendrome and describe the relationship between MX1 and clinical findings.

Materials and methods:

Between the years of 2015 and 2016, 30 female patients diagnosed with primary Sjögren's syndrome according to the 1996 European classification criteria, followed in rheumatology clinics of 2 university hospital (Yeditepe University Hospital And Istanbul Bilim University Hospital) under hydroxychloroquine treatment, 30 rheumatoid arthritis women without evidence of secondary Sjogren and and 28 healthy women as a control group (a total of 88 female patients with ages ranging between 21 and 64 years) were enrolled in this prospective descriptive study. Patients with a history of head and neck radiation, lymphoma, AIDS, hepatitis C infection, sarcoidosis, graft versus host disease and anticholinergic drugs (neuroleptics, antidepressants, antihypertensives, parasympatholytic) usage were excluded. The demographic characteristics, past medical history and family medical histories of patients (age, gender, profession, age of onset of the disease, family history, systemic diseases, medications, radiation history, smoking habits, such as alcohol) were questioned in detail and detailed physical examination of patients was performed in all centers. Disease activity was assessed using ESSDAI in patients with primary Sjogren's syndrome. Socio-demographic characteristics, symptoms and duration of symptoms, time of diagnosis, laboratory findings, physical examinations, treatment and disease activity assessment information were obtained after patients filled out the general consent form. Serum and saliva samples were taken from all the volunteers for this study. Analysis of myxovirus resistance protein 1 (MX1) by ELISA method, SS-A (Ro), SS-B (Lo) tests by strip ImmunoBlot method, anti-nuclear antibody (ANA) test by Immunofluorescence and measurement of concentrations of serum RF, C3, C4, IgA, IgM and IgG by nephelometric method from the serum and saliva samples was performed in Tissue Typing Laboratory of Yeditepe University Hospital.

Results:

The mean age of the patients was 48.00 ± 9.78 years, There is no statistically significant difference in mean age between the groups ($p > 0.05$). Age of SjS group were ranged from 30 to 64 years and mean age was 51.07 ± 10.17 years. Age of the RA group was ranged from 21 to 62 years, mean age was 47.27 ± 11.55 years. Age of the control group was ranged from 33 to 54 years, mean age was 45.39 ± 5.96 years.

There is no statistically significant difference between groups in terms of mean serum and saliva MX1 levels ($p > 0.05$). For disease duration there is no statistically significant difference between SjS and RA patient groups ($p > 0.05$). When serum and saliva MX1 values are compared with sialometry, ESSDAI scores, Schirmer values no correlation has been detected.

In the SjS group positive correlation was detected between serum values of MX1 and hemoglobin levels and this correlation was found to be statistically significant. Average of the serum MX1 levels in Raynaud's phenomenon negative patients are higher than in Raynaud's phenomenon positive patients and this correlation was found to be statistically significant. There were no statistically significant differences in the other parameters.

Conclusion:

In this study we evaluated correlation between serum and saliva samples of myxovirus resistance 1 (MX1) in patients with primary Sjögren's syndrome (pSjS) and disease activity scores (ESSDAI)

MX1 levels were detected low depending on both low disease activity score and the use of hydroxychloroquine usage.

Less studies have been conducted in this regard. When compared with other studies these results have been associated with the use of hydroxychloroquine. To get the more effective results and fill the gaps in the literature we believe that the more comprehensive new studies should be done on both female and male patients with pSjS without the usage of hydroxychloroquine.

8.KAYNAKLAR

1. Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet* 2005; 23-29;366(9482):321-31.
2. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, Baron G, Tzioufas A, Theander E, et al. 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(6):1103-9.
3. Nikolov PN, Gabor GI. Pathogenesis of Sjogren's syndrome. *Curr Opin Rheum* 2009; 21:465-470.
4. U. Bave, G. Nordmark, T. Lovgren, J. Ronnelid, S. Cajander, M.L. Eloranta, et al.
Activation of the type I interferon system in primary Sjogren's syndrome: a possible etiopathogenic mechanism.*Arthritis Rheum*,2005;52:1185–1195.
5. Airò P1, Ghidini C, Zanotti C, Scarsi M, Cattaneo R, Caimi L, Imberti L. Upregulation of myxovirus-resistance protein A: a possible marker of type I interferon induction in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2008 Nov;35(11):2192-200.
6. Naomi, Brkic Z, Waris M, Van Helden-Meeuwssen CG, Heezen K, Van de Merwe JP, Van Daele PL, Dalm VASH, Drexhage HA, Versnel MA: MxA as a clinically applicable biomarker for identifying systemic interferon type I in primary Sjögren's syndrome. Naomi, et al. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1052–1059.
7. Carsons S. Sjögren's Syndrome. In: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, et al, eds. *Kelley's textbook of rheumatology*. Philadelphia: Saunders, 2005; 1105-24.
8. Kaya S. Tükürük Bezi Hastalıkları Ankara, Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 15-83, 1997
9. Şahin M.Sjögren Sendromu.Romatoloji kitabı.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı;192-202.
10. 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.
11. Jonsson R, Vogelsang P, Volchenkov R, Espinosa A, Wahren-Herlenius M, Appel S. The complexity of Sjögren's syndrome: Novel aspects on pathogenesis. *Immunol Lett* 2011; 141(1):1-9.
12. A.I. Bolstad, R. Jonsson.Genetic aspects of Sjogren's syndrome.*Arthritis Res*, 4,2002;353–359.
13. Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome.In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Winblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*, 3rd ed. London:

Mosby 2003; 1431–1443.

14. B.H. Lee, M.A. Tudares, C.Q. Nguyen. Sjogren's syndrome: an old tale with a new twist. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 57,2009; 57–66.
15. Venables J.W.P. Sjogren's syndrome. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2004, 18-3,313-329.
16. Cansu D., Korkmaz C.: Sjögren Sendromu. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 2007, 29,39-51.
17. Borchers AT, Naguwa SM, Keen CL, Gershwin ME. Immunopathogenesis of Sjögren's syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003;25:89-104.
18. Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease. *J Clin Pathol* 1968;21:656-60.
19. Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Arch Intern Med* 2004;164(12):1275-1284.
20. Friedlaender MH. Ocular manifestations of Sjögren's syndrome: keratoconjunctivitis sicca. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:591-608.
21. Whitcher JP Jr, Gritz DC, Daniels TE. The dry eye: a diagnostic dilemma. *Int Ophthalmol Clin* 1998;38:23-37.
22. Daniels TE, Fox PC. Salivary and oral components of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 1992 Aug. 18(3):571-89.
23. Gül A: Sjögren Sendromu. Karaaslan Y, Ed. *Klinik Romatoloji*. Ankara: Medico Graphics Ajans ve Matbaası, 1996;145-149.
24. Moutsopoulos HM, Chused TM, Mamı DL, et al. Sjogren's syndrome (sicca syndrome): Current issues. *Ann Intera Med* 1980;92:212
25. Türk T, Keser G, Msu K, Kabasakal Y. Clinical and laboratory findings of 148 patients with primary Sjogren's syndrome. *Annual European Congress of Rheumatology,2002;* (Abstract) S:463
26. Castro-Pollronieri A, Alarcon-Segovia D: Articular manifestations of primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1983; 10:485
27. Fujimoto T, Shiiki H, Takahi Y, Dohi K. Primary Sjogren's syndrome presenting as hypokalemic periodic paralysis and respiratory arrest. *Clin Rheumatol* 2001; 20:365-8.
28. Castro-Poltronieri A, Alarcon-Segovia D. Articular manifestations of primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1983;10:485.
29. Moutsopoulos HM. Sjögren's Syndrome. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, eds. *Harrison's principles of internal*

- medicine.16th ed. New York, NY: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2005. 1990–1993.
30. Fye K, Talal N: Skin manifestations of Sjögren's syndrome. In Fitzpatrick TB, Eisen AZ and Wolff K (Eds.): *Dermatology in General Medicine*, 2nd ed., Maidenhead, McGraw Hill, 1979: 1883-7.
 31. Provost TT, Watson R: Cutaneous manifestations of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18: 609-16.
 32. Constantopoulos SH, Tsianos EV, Moutsopoulos HM. Pulmonary and gastrointestinal manifestations of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 1992 Aug. 18(3):617-35. [Medline].
 33. Cain HC, Noble PW, Matthay RA. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Clin Chest Med* 1998; 19:687-99.
 34. Talal N, Zisman E, Shur PH. Renal tubular acidosis, glomerulonephritis and immunologic factors in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1968; 11: 774–786.
 35. Siamopoulos KC, Mavridis AK, Elisaf M, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Kidney involvement in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1986; [Suppl] 61: 156–161.
 36. Wotherspoon AC. Gastric MALT lymphoma and *Helicobacter pylori*. *Yale J Biol Med*. 1996 Jan-Feb. 69(1):61-8. [Medline]
 37. Skopuli FN, Barbatis C, Moutsopoulos HM: Liver involvement in primary Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol*. 1994, 33: 745-748.
 38. Jorgensen C, Legouffe MC, Perney P: Sicca syndrome associated with hepatitis C virus infection. *Arthritis Rheum*. 1996, 39: 1166-1171.
 39. Tsianos EB, Vasakos S, Drosos AA, Malamou-Mitsi VD, Moutsopoulos HM HM: The gastrointestinal involvement in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol*. 1986, 61: 151-155.
 40. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, et al. Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2004 Sep. 83(5):280-91. [Medline].
 41. Karsh J, Pavlidis N, Weintraub BD, Moutsopoulos HM. Thyroid disease in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1980;23:1326-9.
 42. Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, Moutsopoulos HM: Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum*. 1999, 42: 1765-1772.
 43. Manthorpe R. Sjögren's syndrome criteria. *Ann Rheum Dis* 2002;61(6):482-4.

44. Yılmaz S, Erdem H. Sjögren sendromunda laboratuvar bulguları. *Turkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics* 2012;5(1)
45. Pokorny G, Sonkodi S, Ivanyi B, Mohacsi G, Csati S, Ivanyi T, et al. Renal involvement in patients with primary Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1989; 18:231–4.
46. Gálvez J, Sáiz E, López P, Pina MF, Carrillo A, Nieto A, et al. Diagnostic evaluation and classification criteria in Sjogren's Syndrome. *Joint Bone Spine* 2009;76(1):44-9.
47. Van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the Sicca syndrome. *Arch Ophthalmol* 1969; 82:10-14.
48. Manthorpe R, Jacobson LTH: Sjögren's syndrome. *Balliere's Clinical Rheumatology* 1995; 9: 483-496.
49. Teppo H, Revonta M. A follow-up study of minimally invasive lip biopsy in the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 2007;26:1099-103
50. 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.
51. Aung W, Yamada I, Umehara I, Ohbayashi N, Yoshino N, Shibuya H. Sjögren's syndrome: comparison of assessments with quantitative salivary gland scintigraphy and contrast sialography. *J Nucl Med* 2000;41(2): 257-62.
52. Salaffi F, Carotti M, Iagnocco A, Luccioli F, Ramonda R, Sabatini E, et al. Ultrasonography of salivary glands in primary Sjogren's syndrome: a comparison with contrast sialography and scintigraphy. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(8):1244-9.
53. Niemelä RK, Takalo R, Pääkkö E, Suramo I, Päivänsalo M, Salo T, et al. Ultrasonography of salivary glands in primary Sjogren's syndrome. A comparison with magnetic resonance imaging and magnetic resonance sialography of parotid glands. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(7):875-9.
54. Kohler PF, Winter ME. A quantitative test for xerostomia. The Saxon test, an oral equivalent of the Schirmer test. *Arthritis Rheum* 1985;28(10):1128-32.
55. Tonami H, Ogawa Y, Matoba M, Kuginuki Y, Yokota H, Higashi K, et al. MR sialography in patients with Sjögren syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19(7):1199-203.
56. Afonso AA, Monroy D, Stern ME, Feuer WJ, Tseng SC, Pflugfelder SC. Correlation of tear fluorescein clearance and Schirmer test scores with ocular irritation symptoms. *Ophthalmology* 1999;106(4):803-10.
57. Vivino FB, Katz WA. Sjogren's syndrome: clinical picture and diagnostic tests. *J Musc Med.* 1995;12(3):40–52.

58. Dogru M, Stern ME, Smith JA, Foulks GN, Lemp MA, Tsubota K. Changing trends in the definition and diagnosis of dry eyes. *Am J Ophthalmol.* 2005;140:507-7.
59. Bron AJ, Smith JA, Calonge M. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: Report of diagnostic methodology subcommittee of the international dry eye workshop. *Ocul Surf* 2007; 5: 108-152.
60. A. Spielman, H. Ben-Aryeh, D. Gutman, R. Szargel, E. Xerostomia: diagnosis and treatment, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 51 (1981),144–147.
61. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, 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;55:116-21.
62. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, Baer AN, Challacombe S, et al: American College of Rheumatology classification criteria for Sjogren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort. *Arthritis Care Res* 2012;64:475–487.
63. Ga'lvez J, Sa'iz E, Lo'pez P, Pina MF, Carrillo A, Nieto A, Pe'rez A, Marras C, Linares LF, Tornero C, Climent A, Rosique J, Reyes Y: Diagnostic evaluation and classification criteria in Sjögren's Syndrome. *Joint Bone Spine* 76 (2009) 44-49.
64. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum* 1993;36:340-7.
65. Manthorpe R, Oxholm P, Prause JU, Schiødt M. The Copenhagen criteria for Sjögren' Syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl* 1986;61:19-21
66. Seror,R, Ravaud P, Bowman S, Baron G, Tzioufas A, Theander E, Gottenberg JE, Bootsma H, Mariette X, Vitali C: EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* Jun 2010; 69(6): 1103–1109.
67. 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.
68. Ship JA. Diagnosing, managing, and preventing salivary gland disorders. *Oral Dis.* 2002;8(2):77–89.
69. Brito-Zeron, P., Ramos-Casals, M., Bove, A., Sentis, J., & Font, J. (2007). Predicting adverse outcomes in primary Sjogren's syndrome: identification of prognostic factors. *Rheumatology*, 46(8), 1359-1362.
70. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Sisó A, Bosch X. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. *JAMA* 2010;304(4):452-60.

71. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjögren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum Dis* 2005;64(3):347-354.
72. Avunduk AM, Avunduk MC, Varnell ED, Kaufman HE. The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drops on dry eye patients: a clinical and immunocytochemical study. *Am J Ophthalmol* 2003;136(4):593-602.
73. Fife RS, Chase WF, Dore RK, et al. Cevimeline for the treatment of xerostomia in patients with Sjögren syndrome: a randomized trial. *Arch Intern Med* 2002 162(11):1293-1300.
74. Youinou P, Pers JO, Bowman SJ. Biologic Therapies in Primary Sjögren's syndrome. *Curr Pharm Biotechnol* 2012 Jan 10
75. Skopouli FN, Jagiello P, Tsifetaki N, Moutsopoulos HM. Methotrexate in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 555-58.
76. Price EJ, Rigby SP, Clancy U, Venables PJ. A double blind placebo controlled trial of azathioprine in the treatment of primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1998; 25: 896-99.
77. Belin C, Moroni C, Caillat-Vigneron N, et al. Central nervous system involvement in Sjögren's syndrome: evidence from neuropsychological testing and HMPAO-SPECT. *Ann Med Interne (Paris)* 1999;150: 98-604
78. Younger DS, Kass RM. Vasculitis and the nervous system. *Neurol Clin* 1997; 15:737-758.
79. G. Nordmark, G.V. Alm, L. Ronnblom Mechanisms of disease: primary Sjogren's syndrome and the type I interferon system *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2 (2006), 262-269.
80. U. Bave, G. Nordmark, T. Lovgren, J. Ronnelid, S. Cajander, M.L. Eloranta, et al.
Activation of the type I interferon system in primary Sjogren's syndrome: a possible etiopathogenic mechanism, *Arthritis Rheum*, 52 (2005), 1185-1195
81. J.E. Gottenberg, N. Cagnard, C. Lucchesi, F. Letourneur, S. Mistou, T. Lazure, et al.
Activation of IFN pathways and plasmacytoid dendritic cell recruitment in target organs of primary Sjogren's syndrome, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103 (2006), 2770-2775.
82. Maria N. I., et al. MxA as a clinically applicable biomarker for identifying systemic interferon type I in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1052-1059.
83. Thomas E, Hay EM, Hajeer A, Silman AJ. Sjögren's syndrome: A Community-Based study of prevalence and impact. *British J Rheumatol*, 1998;37:1069-1076.

84. Bave U, Nordmark G, Lovgren T, et al. Activation of the type I interferon system in primary Sjogren's syndrome: a possible etiopathogenic mechanism. *Arthritis Rheum* 2005;52:1185–95.
85. Seror R, Ravaud P, Bowman S, et al. EULAR Sjogren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI): Development of a consensus systemic disease activity index in primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2009;Jun 28.
86. Nordmark G, Eloranta ML, Ronnblom L. Primary Sjogren's syndrome and the type I interferon system. *Curr Pharm Biotechnol* 2012;13:2054–62.
87. Kimoto O, Sawada J, Shimoyama K, et al. Activation of the interferon pathway in peripheral blood of patients with Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 2011;38:310–16.
88. Sacre K, Criswell LA, Mccune JM. Hydroxychloroquine is associated with impaired interferon-alpha and tumor necrosis factor-alpha production by plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2012;14: 155-156