

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SJÖGREN SENDROMU KLİNİKOPATOLOJİK SEYRİNDE
HERPES GRUBU VİRÜSLER**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. ZEYNEP PEKER KOÇ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Şeminur HAZNEDAROĞLU**

**ANKARA
EYLÜL 2009**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SJÖGREN SENDROMU KLİNİKOPATOLOJİK SEYRİNDE
HERPES GRUBU VİRÜSLER**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. ZEYNEP PEKER KOÇ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Şeminur HAZNEDAROĞLU**

**ANKARA
EYLÜL 2009**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin tüm çalışma dönemi boyunca gösterdiği destek ve anlayışından dolayı tez hocam Prof. Dr. Şeminur HAZNEDAROĞLU'na teşekkürü borç bilirim. Yine çalışmanın her aşamasında katkılarından dolayı ağabeyim Uzm. Dr. Mehmet Derya DEMİRAĞ'a candan teşekkür ederim. Çalışmanın gerçekleşmesinde emeklerinden dolayı Tıbbi Mikrobiyoloji AD'den Prof. Dr. Seyyal ROTA, Doç. Dr. Işıl BALCI FİDAN ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Çalışma sürecinde yardımlarından dolayı arkadaşım Derya KARAER'e teşekkür ederim. Çalışmaya kit teminindeki katkılarından dolayı İç Hastalıkları Mezuniyet Sonrası Eğitim Derneği'ne teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık dönemim süresince eğitimime katkılarından dolayı başta İç Hastalıkları AD başkanımız, hocam Prof. Dr. Şükrü SİNDEL olmak üzere tüm hocalarıma ayrıca teşekkür ederim.

Asistanlık yıllarımı beraber geçirdiğim, şu anda uzman olmuş abla ve ağabeylerime ve halen asistanlığı devam eden tüm çalışma arkadaşlarıma yardımlarından ve yarattıkları sevgi dolu ortamdan dolayı teşekkür ederim.

Son olarak benim üzerimde en çok emek sahibi olan annem, babam ve ablalarım ile her konuda desteğini, anlayışını ve sevgisini bana sunan canım eşim Altuğ KOÇ'a teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Zeynep PEKER KOÇ

KISALTMALAR

Ach	Asetilkolin
AECG	Amerika Avrupa konsensus grubu
AIDS	Edinilmiş immün yetmezlik sendromu
AMA	Antimitokondriyal antikor
ANA	Antinükleer antikor
APC	Antijen sunucu hücre
AQP	Aquaporin
ATPaz	Adenozin trifosfataz
BAFF	B hücre aktive edici faktör
BALT	Bronş ilişkili lenfoid doku
BAX	Bcl-2 associated x protein
BCL-2	B cell lymphoma 2 proteini
Camp	Siklik adenin monofosfat
CCR5	Kemokin c-c motif reseptörü 5
CMV	Sitomegalovirüs
CRP	C reaktif protein
CSF-1	Koloni stimulan faktör 1
CTLA4	Sitotoksik t lenfosit assosiye antijen 4
CXCL	Kemokin c-x-c motif ligand
DHEA	Dehidroepandrosteron
DMARD	Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç
DNA	Deoksiribonükleik asit
EA	Erken antijen
EBER	EBV encoded RNA
EBNA	Epstein barr nükleer antijen
EBV	Epstein Barr virüsü
ESR	Eritrosit sedimentasyon hızı
Fas	TNF receptor superfamily, member 6
FasL	Fas ligand
GST	Glutathione S transferaz
GVHD	Graft versus host disease
HCV	Hepatit C virüsü
HHV	İnsan herpes virüsü
HIV	İnsan immün yetmezlik virüsü
HLA	Human leucocyte antigen-insan lökosit antijeni
HTLV-1	İnsan T lenfotropik virüsü tip 1
hyRNA	Küçük sitoplazmik ribonükleik asit
ICAM	İntersellüler adhezyon molekülleri
IFN	İnterferon
Ig	İmmünoglobulin
IL	İnterlökin
IL-1RA	İnterlökin 1 reseptör antagonisti
İLD	İnterstisyel akciğer hastalığı
KCS	Keratokonjunktivitis sikka
LFA-1	Lenfosit fonksiyonu ilişkili antijen-1

LİP	Lenfositik interstisyel pnömoni
LMA	Latent membran antijen
MA	Membran antijeni
mAChR	Muskarinik asetilkolin reseptörü
MALT	Mukoza ilişkili lenfoid doku
MBL	Mannoz bağlayıcı lektin
mDC	Myeloid dendritik hücre
MHC	Majör histokompatibilite kompleksi
NOD	Nonobez diabetik fare
NSAİİ	Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç
NSİP	Nonspesifik interstisyel pnömoni
PZR	Polimeraz zincir reaksiyonu
pDC	Plazmasitoid dendritik hücre
RA	Romatoid artrit
RF	Romatoid faktör
RTA	Renal tübüler asidoz
RT-PZR	Real time polimeraz zincir reaksiyonu
sCD27	Soluble CD27
SFT	Solunum fonksiyon testi
SLE	Sistemik lupuS eritematozus
SS	Sjögren sendromu
SS-A	Sjögren sendromu ilişkili protein a
SS-B	Sjögren sendromu ilişkili protein b
SSS	Santral sinir sistemi
STAT 4	Signal transducer and activator of transcription 4
T reg	Regülatör T hücre
TAP2	Antijen işleme ile görevli transporter
TGF	Transforming growth factor
Th	T helper
TNF	Tümör nekrozis faktörü
UIP	'Usual' interstitial pneumonia
VCA	Viral kapsid antijeni
VCAM-1	Vasküler hücre adhezyon molekülü

İÇİNDEKİLER

Teşekkür

Kabul ve Onay

Kısaltmalar

İçindekiler

Şekiller ve Grafikler

Tablolar

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Sjögren Sendromunun Tanım ve Epidemiyolojisi	3
2.2. Sjögren Sendromunun Tarihçesi	3
2.3. Sjögren Sendromunun Etiyopatogenezi	5
2.3.1. Genetik Faktörler	6
2.3.2. Dendritik Hücrelerin Rolü	8
2.3.3. Endotel Hücreleri	13
2.3.4. Epitel Hücreleri ve Apoptoz	13
2.3.5. T Hücreleri	18
2.3.6. B Hücreleri	18
2.3.7. Germinal Merkez Benzeri Yapılar	19
2.3.8. BAFF	19
2.3.9. Otoantikorlar	20
2.3.10. Sitokinler	21
2.3.11. Otonomik Disfonksiyon	22

2.3.12. Hormonal Faktörler	24
2.4. Sjögren Sendromunun Klinik Belirti ve Bulguları	26
2.4.1. Glandüler Belirtiler	26
2.4.1.1. Oküler Belirtiler	26
2.4.1.2. Oral Belirtiler	27
2.4.1.3. Diğer Egzokrin Glandüler Tutulumlar	28
2.4.2. Ekstraglandüler Belirtiler	29
2.4.2.1. Yorgunluk	30
2.4.2.2. Kas-İskelet Sistemi Tutulumu	30
2.4.2.3. Cilt Tutulumu	30
2.4.2.4. Pulmoner Tutulum	32
2.4.2.5. Gastrointestinal ve Hepatobiliyer Tutulum	34
2.4.2.6. Renal Tutulum	34
2.4.2.7. Nörolojik Tutulum	35
2.4.2.8. Vaskülit	35
2.4.2.9. Otoimmün Tiroid Hastalığı	35
2.4.2.10. Hematolojik Tutulum	36
2.4.2.11. Lenfoproliferatif Hastalık	36
2.4.3. Sekonder Sjögren Sendromu	38
2.5. Sjögren Sendromunun Tanısı	39
2.5.1. Kopenhag Kriterleri	39
2.5.2. San Diego Kriterleri	40
2.5.3. Avrupa-1 Kriterleri	40
2.5.4. Avrupa-2 Kriterleri	41

2.5.5. Revize edilmiş Amerika Avrupa konsensus grup kriterleri	41
2.6. Sjögren Sendromunun Ayırıcı Tanısı	45
2.7. Sjögren Sendromunun Tedavisi	47
2.7.1.Oküler Hastalığın Tedavisi	47
2.7.2. Oral Hastalığın Tedavisi	48
2.7.3. Sistemik Tedavi	48
2.8. Sjögren Sendromunda Viral Etiyoloji	51
2.8.1. Sjögren Sendromu ve EBV	52
2.8.2. Sjögren Sendromu ve CMV	56
3. GEREÇ ve YÖNTEM	57
3.1. Hasta Özellikleri	58
3.2. EBV ve CMV DNA varlığının RT-PZR yöntemiyle araştırılması	60
3.2.1. DNA Saflaştırılması	60
3.2.2. DNA'nın Çoğaltılması Ve Kantitasyonu	61
3.2.2.1. EBV DNA'sının çoğaltılması	61
3.2.2.2. CMV DNA'sının çoğaltılması	61
3.2.3. Verilerin değerlendirilmesi	62
3.3. İstatistiksel Analiz	62
4. BULGULAR	63
4.1. Sjögren Sendromu olan ve olmayan grupların otoantikorlar açısından istatistiksel analizi	65
4.2. Sjögren Sendromu olan ve olmayan grupların EBV DNA varlığı açısından istatistiksel analizi	66
4.3. Sjögren Sendromu olan ve olmayan gruplarda ANA pozitifliği ve EBV	67

DNA ilişkisinin istatistiksel analizi	
4.4. RF varlığı ve EBV DNA ilişkisi	67
4.5. SSA ve SSB otoantikörleri ve EBV DNA ilişkisi	68
4.6. Sikka semptomları ve EBV DNA ilişkisi	69
4.7. Schirmer testi ve EBV DNA ilişkisi	69
4.8. Biyopsi sonuçları ile EBV ilişkisi	69
4.9. Korelasyon analizleri	70
4.9.1. RF titresi ve EBV titresi	70
4.9.2. Ig düzeyleri ve EBV titresi	71
4.10. CMV DNA varlığı ve SS ilişkisi	71
5. TARTIŞMA	72
6. SONUÇLAR	82
7. KAYNAKLAR	83
8. ÖZET	97
9. SUMMARY	99
10. ÖZGEÇMİŞ	101

ŞEKİLLER ve GRAFİKLER

Şekil	Sayfa no.
Şekil 1. Sjögren Sendromu patogenezi hipotezi	11
Şekil 2. Sitokinler arasındaki denge durumu	12
Şekil 3. Apoptozis ve eksozomlar	17
Şekil 4. Sjögren Sendromunda normal glandüler fonksiyonun bozulması	25
Grafik 1. AECG ve Avrupa kriterlerine göre vakaların dağılımı	63

TABLÖLAR	Sayfa no.
Tablo 1. Primer Sjögren sendromunda sistemik belirtiler	29
Tablo 2. Primer SS olan hastalarda hematolojik anormallikler	36
Tablo 3. Sjögren Sendromunda lenfoma gelişiminin klinik ve serolojik prediktörleri	38
Tablo 4. AECG kriterlerinin SS’de teşhis koymadaki kullanımı	44
Tablo 5. Sjögren Sendromu ayırıcı tanısı	45
Tablo 6. Çalışmamıza katılan hastaların başvuru şikayetleri	58
Tablo 7. SS tanısı konan hastalara ait özellikler	64
Tablo 8. AECG ve Avrupa kriterlerine göre SS olan ve olmayan gruplarda tükürük bezi biyopsi sonuçları	65
Tablo 9. AECG ve Avrupa kriterlerine göre SS olan ve olmayan gruplarda otoantikör varlığı	66
Tablo 10. AECG ve Avrupa kriterlerine göre SS olan ve olmayan gruplarda EBV DNA varlığı	66
Tablo 11. AECG’ye göre SS olan ve olmayan gruplarda RF ve EBV DNA ilişkisi	68
Tablo 12. Avrupa kriterlerine göre SS olan ve olmayan gruplarda RF ve EBV DNA ilişkisi	68
Tablo 13. EBV DNA ve SS ilişkili antikorlar	69
Tablo 14. AECG’ye göre SS olan ve olmayan gruplarda biyopsi ve EBV DNA ilişkisi	70
Tablo 15. Avrupa kriterlerine göre SS olan ve olmayan gruplarda biyopsi ve EBV DNA ilişkisi	70
Tablo 16. SS ve EBV ilişkisini saptamaya yönelik çalışmalar	78

1. GİRİŞ

Sjögren Sendromu (SS), her yaş grubunda görülebilen ve toplumda prevalansı %3-5'e kadar varabilen kronik, otoimmün bir hastalıktır. Tek başına görülebileceği gibi (primer SS), romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus (SLE), sistemik skleroz gibi diğer otoimmün hastalıklara da eşlik edebilir (sekonder SS). Hastalık esas olarak otoimmün egzokrinopatiye neden olmakla birlikte çok çeşitli ekstrasglendüler tutulumlar ile de seyredebilir. Bunlar arasında kas iskelet sistemi, akciğer, gastrointestinal sistem, cilt ve sinir sistemi tutulumu, hepatobiliyer, hematolojik, vasküler, renal tutulum yer alır. Dolayısıyla SS tüm majör organ sistemlerini etkileyebilecek bir hastalıktır [1].

Etiyopatogenezi halen tam olarak aydınlatılamamış olmasına karşın, primer SS'li bireylerde insan lökosit antijeni (HLA) B8, DR3, DRw52; RA ile beraber ise HLA DR4 sıklığının arttığı bilinmektedir. Yine bu bireylerde, otoimmün disregülasyon sıklıkla görülmektedir. En yaygın bozukluk hipergamaglobulinemidir. Yine antinükleer antikor (ANA), romatoid faktör (RF), anti Ro/SSA, anti La/SSB ve organlara özgü antikorlar serolojik olarak tespit edilebilir [2].

Sjögren sendromunda, viral patojenlerin oynamakta olduğu rol halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Özellikle herpesvirüsleri (Epstein Barr virüs (EBV), sitomegalovirüs (CMV), insan herpes virüs 6 (HHV6)) ve retrovirüslerin hastalığın oluşmasında tetikleyici ya da kofaktör olduğu düşünülmektedir. EBV'nin normal kişilerin tükürük bezi epitel hücrelerinde de var olduğu ve SS'de EBV'ye karşı özellikle T hücre aracılı abartılı bir immün yanıt sonucu bez

harabiyetinin ortaya çıkabileceği düşünülmektedir. SS ve EBV ilişkisi üzerine 1980’li yıllardan itibaren yapılan çalışmalarda birbiriyle çelişen sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmaların sonuçlarında SS hastalarında EBV sıklığı %13-%86 arasında değişmektedir [1, 2]. CMV ve SS ilişkisini araştıran daha az sayıda çalışmada da benzer şekilde çelişkili sonuçlar vardır.

Çalışmamızda SS’li hastalarda minör tükrük bezi biyopsilerinde gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) tekniği ile EBV ve CMV deoksiribonükleik asit (DNA) varlığı araştırılmış, karmaşık bir etiyopatogeneze sahip olan ve toplumda görülme sıklığı en yüksek otoimmün hastalıklardan biri olan SS’de viral etiyolojiye ışık tutulabilmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sjögren Sendromunun Tanım ve Epidemiyolojisi

Sjögren Sendromu (SS), özellikle gözyaşı ve tükürük bezleri başta olmak üzere, egzokrin bezlerin lenfositik infiltrasyonu ile karakterize, kronik, otoimmün bir hastalıktır. Hastalığın biri menarş sonrası 20’li yaşlarda diğeri menopoz sonrası 50’li yaşlarda olmak üzere iki kez pik yaparak görüldüğü dönem vardır. Prevalansı %0,5 ile %3 arasında değişmekte olup toplumda görülen en sık üç otoimmün hastalıktan birisidir. Ülkemizden yapılan bir prevalans çalışmasında da toplumumuzdaki sıklığı iki ayrı sınıflama kriterine göre %0,72 ve %1,56 olarak saptanmıştır [3].

Kadınlarda erkeklere göre görülme sıklığı daha yüksektir. Kadın erkek oranı 9:1 dir [4]. Semptomlar kadın, erkek ve çocuk hastalara göre ya da ırk ve coğrafi yerleşime göre farklılık göstermemektedir. Çoğu hastada esas olarak göz ve ağız kuruluğu şikayetleri olmaktadır [2]. Mortalitesi normal popülasyondaki ile benzerdir ancak lenfoproliferatif hastalık gelişimine bağlı mortalitede artış olabilir [5].

2.2. Sjögren Sendromunun Tarihçesi

1892 yılında, Polonyalı bir cerrah olan Jan Mikulicz Radecki tarafından ağız ve göz kuruluğundan şikayetçi, 42 yaşında, apendisit nedeniyle ölen bir erkek hastada yapılan otopside, bilateral gözyaşı ve parotis bezinde, küçük yuvarlak hücre infiltrasyonu ile ilişkili büyüme olduğu bildirilmiştir. Sonradan ‘Mikulicz sendromu’ terimi parotis ve gözyaşı bezlerindeki çok çeşitli nedenlere bağlı

olabilecek -ki bunlar arasında enfeksiyonlar, tüberküloz, sarkoidoz ve lenfoma sayılabilir- büyümeyi ifade etmekte kullanılmış ancak zamanla bu terim yetersiz görülerek kullanım dışı kalmıştır [1, 6].

1930 yılında Danimarkalı bir oftalmolog olan Henrik Sjögren, oftalmoloji eğitiminin üçüncü yılında 6 yıldır ellerini etkileyen romatizması olup gözlerde yabancı cisim hissi, kaşıntı ve yanma şikayetleri olan 49 yaşında bir kadın hasta ile karşılaşır. Hasta aynı zamanda ağız kuruluğundan ve yutma güçlüğünden de şikayetçidir. Klinik değerlendirmede korneanın alt kısımlarında, floresan ve Rose Bengal boyamayla, epitel defektleri tespit eden Sjögren bu vakayla birlikte 4 tane daha vakayı 1930'da yayınlamıştır. Oftalmoloji eğitimini tamamladıktan sonraki üç yıl süresince Sjögren, benzer şikayetleri olan 19 hastayı daha ayrıntılı şekilde incelemiştir. Çoğunda eklem tutulumu da olan bu hastaların 12 tanesinde konjunktiva ve korneanın, 10 tanesinde gözyaşı bezlerinin histolojik incelemesini de yaparak 1933'te bulgularını 'keratokonjunktivitis sikka' ifadesini kullanarak doktora tezi olarak sunmuştur. Tezinde gözde esas bozukluğun gözyaşı azalması ve buna bağlı olarak gelişen ülseratif lezyonlar olduğunu savunmuştur.

1940'lı yılların başlarında, tıp literatüründe 'Sjögren Sendromu' ismi kullanılmaya başlanmış ve Sjögren'in tezi 1943'te İngilizce'ye çevirilmiştir. 1951'de Sjögren 80 hastalık bir seri yayınlamıştır ve esas ününe bundan sonra kavuşmuştur [7].

1953'te Morgan ve Castleman, Mikulicz's hastalığının sistemik bir hastalık olabileceğine ve Sjögren Sendromu ile benzerliğine dikkat çekmişlerdir.

İlerleyen yıllarda bu iki hastalığın aynı durumun farklı varyantları olduğu görüşü hakim olmuştur [1].

1964'te Sjögren Sendromu'nun ana hatları Bunim ve ark. tarafından çizilmiştir [8].

1980'de Talal 'otoimmün egzokrinopati' terimini literatüre katarken, Skopouli ve Motsopoulos 'otoimmün epitelitis' terimini kullanmışlardır. Her iki terim de hastalığın sebebini ve sistemik doğasını vurgulamaktadır [2].

2.3. Sjögren Sendromunun Etiyopatogenezi

Sjögren Sendromunun patogenezi halen net olarak bilinmemektedir. Genetik yatkınlığı olan kişilerde, çevresel faktörlerin inflamasyon sürecini tetiklediği düşünülmektedir. Bu süreçte:

- 1) Viral ya da viral olmayan, başlatıcı bir faktör sonucu glandüler doku içerisinde sellüler nekroz ya da apoptoz gelişerek, Sjögren Sendromu ilişkili antijen A (SS-A) proteininin hücre yüzeyinde ekspresyonu,
- 2) Hasarlanmış gland tarafından sitokin üretimi ile çeşitli kemokinlerin artışı ve sonuçta lenfositlerin ve dendritik hücrelerin glandüler dokuya göçü,
- 3) Glandüler mikroçevre içinde gözyaşı ve tükürük bezlerinin epitel hücrelerinde majör histokompatibilite kompleks (MHC) antijenlerinin ve adheziv moleküllerin artışı, bunun sonucunda lenfosit aktivasyonu,

- 4) T-helper hücrelerin etkisi altındaki B lenfositlerce, SS-A antijenine karşı antikor üretimi; anti SS-A ve ribonükleoproteinden oluşan immün komplekslerin, gland içindeki, “Human Leukocyte Antigen-DR” (HLA-DR) pozitif dendritik hücrelere, Toll reseptörler ve Fcγ reseptörler aracılığıyla bağlanması,
- 5) Lenfositler ve epitel hücrelerden proinflamatuvar sitokinlerin salgılanması, dendritik hücrelerden tip 1 interferonların (IFN) salgılanması ve bunlar sonucunda lenfosit yerleşiminin, lenfosit ve metalloproteinaz aktivasyonunun, glandüler hücre apoptozunun daha da pekiştirilmesi,
- 6) Nöral uyarıdaki azalma ve postsinyal transdüksiyondaki bozukluklar sonucu rezidüel glandüler asinustan sekresyonun azalması yer alır [1, 9].

2.3.1. Genetik Faktörler

Multifaktöryel bir hastalık olan Sjögren Sendromunda, hastalığa sebep olan genlerden ziyade, hastalığa yatkınlığa sebep olan genetik polimorfizmler araştırılmaktadır. Bunlar arasında HLA ve non-HLA ilişkili genlerin değişiklikleri yer almaktadır.

Bazı spesifik HLA alelleri ile primer Sjögren Sendromunun assosiasyonunun gösterildiği çalışmalarda anti-Ro/SSA ve anti-La/SSB yanıtının da daha güçlü olduğu tespit edilmiştir [10, 11]. Beyaz ırkta ilk tanımlanan HLA class II assosiasyonu DRB1*0301 (DR3) ve DRB1*1501 (DR2) olmuştur. 1998’de yapılan bir çalışmada en güçlü yatkınlığın DR2 ve DR3 heterozigotluğu

ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [12]. Primer Sjögren Sendromunun HLA class I allelik assosiasyonu daha zayıftır.

Kromozom 6 üzerinde bulunan MHC içerisinde class I ve II dışı bazı genler de Sjögren Sendromu ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar arasında tümör nekrozis faktör (TNF) α , antijen işleme ile görevli transporter (TAP2) genleri yer almaktadır. Anti-Ro/SSA olan hastalarda bu genlerle daha güçlü assosiasyon gösterilmiştir [11].

Non-HLA assosiye genler içerisinde en çok çalışılanlar sitokin polimorfizmleridir. İnterlökin (IL)-10, IL-6, IL-1 reseptör antagonisti (IL-1RA), IL-4R alfa, TNF α , IFN γ ve transforming growth faktör β 1 (TGF β 1) genlerinin bazı çalışmalarda SS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [11].

“Signal transducer and activator of transcription 4” (STAT 4), IL-12 ve IL-13 sinyal iletimini sağlayan bir moleküldür. Sitokin aktivasyonu sonucu, STAT4, IFN γ transkripsiyonunu sağlar ve böylelikle T hücrelerinin tip 1 helper hücrelere farklılaşması gerçekleşir. STAT4 genindeki tek nükleotid polimorfizmi SS ile ilişkili bulunmuştur [13].

Mannoz bağlayıcı lectin (MBL) gen polimorfizmlerinin de, SS ile ilişkisi araştırılmıştır. Değişik etnik gruplarda değişik sonuçlar elde edilmiştir. MBL serumda bulunan bir protein olup yabancı mikroorganizmaların tanınmasında, fagositozunda ve kompleman aktivasyonunda rol alır [11].

Sitotoksik T lenfosit assosiye antijen 4 (CTLA4) T hücre cevabını baskılayıcı özelliğe sahiptir. Bazı çalışmalarda, CTLA4 polimorfizmi de SS ile ilişkili olarak bulunmuştur. Fas ve Fas ligandı hücre yüzeyinde bulunan ve

sitoplazmaya apoptoz sinyallerini taşımakla görevli moleküllerdir. Fas allellerinin de SS ile ilişkisinde çelişkili sonuçlar mevcuttur [11].

Kemokin (C-C motif) reseptörü 5 (CCR5), CCL3, CCL4, CCL5 gibi mononükleer hücre atraksiyonuna yol açan kemokinleri bağlar. Bu reseptöre ait polimorfizminin SS'a karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir [14].

Glutathione S transferaz (GST) M1 ve T1 genleriyle ilgili bir çalışmada GSTM1 SS ile ilişkili bulunmuştur [15].

2.3.2. Dendritik Hücrelerin Rolü

Sjögren Sendromunda egzokrin bezlerdeki fokal inflamasyon esas olarak, T hücreleri, B hücreleri ve bunlara ek olarak daha az sayıda dendritik hücreler ve makrofajlardan oluşur [16].

Dendritik hücreler esas olarak iki gruptan oluşurlar:

- 1) Myeloid dendritik hücreler (mDC): İmmün sistemin en potent antijen sunucu hücreleridir. Primer immün yanıt oluşumu ve devamını sağlarlar.
- 2) Plazmasitoid dendritik hücreler (pDC): Tip I interferon üretimindeki ana hücrelerdir.

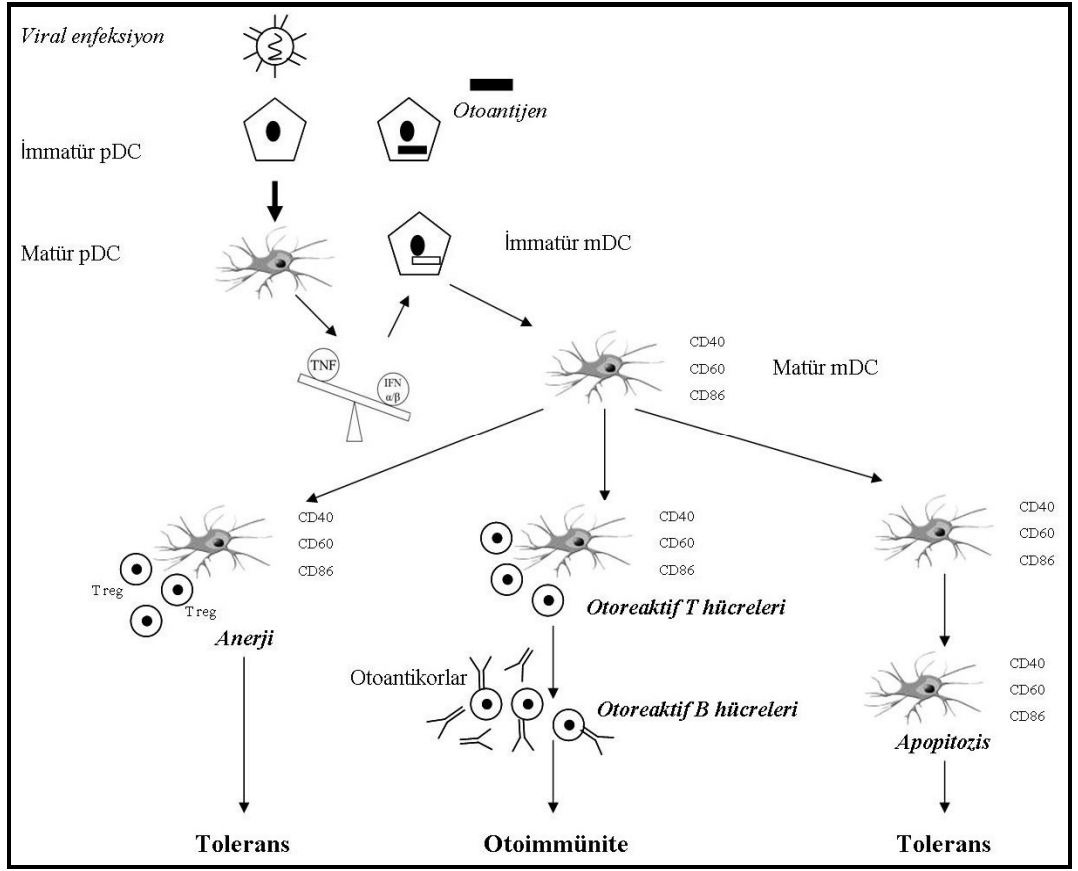
Myeloid ve plazmacytoid dendritik hücreler kemik iliğindeki progenitör hücrelerden köken alırlar, kan yoluyla dağılarak hemen hemen tüm organlara yerleşirler. Myeloid dendritik hücreler periferik dokularda immatür halde bulunurlar. İnflamatuar sitokinler, patojen ilişkili ürünler veya T hücre etkileşimleri sonucu uyarılmaları halinde matür hale gelerek afferent lenfoid

organlara göç ederler ve burada naive T hücrelerine antijen sunumunda bulunurlar. Bu olay sonucu antijen spesifik immünite indüklenir ya da baskılanır. Böylelikle hem enfeksiyöz ajanlara ve tümör hücrelerine karşı koruyucu immünite oluşur hem de self-tolerans korunmuş olur. Dendritik hücreler hem santral hem de periferik tolerans gelişiminde önemli role sahiptirler. Periferik tolerans gelişiminde self antijenleri alsalar bile immatür halde kalırlar ve dolaşımdaki naive T hücrelerine self-peptid-MHC komplekslerini sunarak anergiye ya da otoreaktivite durumunda T hücre delesyonuna yol açarlar. Plazmasitoid dendritik hücrelerin antijen sunumundaki rolleri bu kadar net olmamakla beraber IFN α gibi sitokinlerin üretimiyle myeloid dendritik hücreleri etkileyebildikleri bilinmektedir [17].

Dendritik hücrelerin diğer bir önemli görevi de regülatör T hücrelerinin (T reg) indüksiyonudur. T reg hücreleri supressör hücrelerdir ve immüntoleransın devamında rol oynarlar [17].

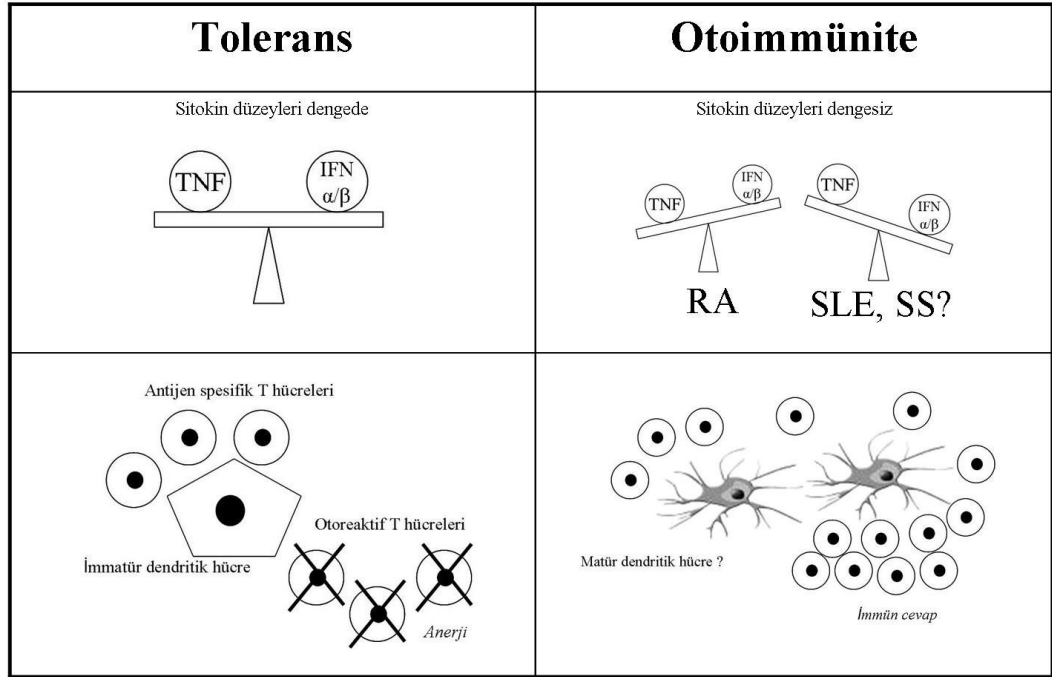
Dendritik hücrelerin matür hale gelmesi sistemin işleyişi içerisinde anahtar bir noktayı oluşturur çünkü sadece immatür dendritik hücreler antijen spesifik self toleransı indükleyebilirler. Dendritik hücrelerin disregülasyonu sonucunda otoantijenler matür dendritik hücrelerce sunulur ve böylelikle otoreaktif T hücreleri uyarılmış olur. Bu da otoimmünite oluşumunu başlatır. Chen ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada farelerde dendritik hücre apoptozu engellendiğinde klasik otoimmünite bulgularının geliştiği ve ANA üretimi olduğu gözlemlenmiştir. Bu da dendritik hücre apoptozundaki bozuklukların da otoimmünite gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir [17].

Yakın dönemde SS hastalarında tükürük bezi biyopsilerinde aktive tip I IFN sistemi tanımlanmıştır. pDC, tip I IFN üretiminin ana kaynağı olmaları nedeniyle SS'li hastalarda araştırılmış ve sonuçta tükürük bezi biyopsilerinde tespit edilmişlerdir. Kontrol grubunda ise böyle bir bulguya rastlanmamıştır [18]. SS etiyopatogenezindeki diğer bir hipotez de viral bir etkenin Toll-benzeri reseptör aracılığıyla pDC hücrelerini tetikleyerek IFN α üretimine ve sonrasında artmış IFN α seviyelerinin, otoantijen sunan dendritik hücreleri uygunsuz şekilde matür hale getirmesi ile birlikte, otoreaktif T hücrelerinin oluşması ve sonuçta otoreaktif B hücrelerinin uyarılarak otoantikör üretiminin olması şeklindedir (**Şekil 1**).



Şekil 1. Sjögren Sendromu patogenezi hipotezi: Dendritik hücrelerin matürasyonu veya apoptoz sürecindeki disregülasyonunda ve regülatör T hücrelerin fonksiyon bozukluğu durumunda Sjögren Sendromu oluşabilir.

Diğer otoimmün hastalıklar gibi SS’de de $TNF\alpha$ ’nın önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir. SS hastalarının hem serumlarında hem de glandüler lezyonlarında $TNF\alpha$ ’nın aşırı ifadenmesine rastlanmıştır. Banchereau ve ark. Tip I interferonlar ile $TNF\alpha$ arasındaki dengenin bozulması halinde otoimmünitenin oluşabileceği yönünde bir model öne sürmüşlerdir (Şekil 2) [19].



Şekil 2. Sitokinler arasındaki denge durumu. $TNF\alpha$ ve tip 1 interferonlar arasındaki dengesizlik otoimmüniteyi tetikleyebilir.

RA: Romatoid Artrit, SLE: Sistemik Lupus Eritematozus, SS: Sjögren Sendromu.

Myeloid dendritik hücrelerin SS’deki rolü ile ilgili az sayıda çalışma vardır. Van Blokland ve ark.’nın çalışmasında, SS fare modelinin submandibular

bezinde, lenfosit infiltrasyonu öncesi dendritik hücrelerin biriktiği gözlemlenmiştir. Ayrıca SS hastalarında da tükürük bezlerinde dendritik hücre varlığını göstermişlerdir [20].

Bu bilgiler ışığında dendritik hücrelerin otoimmünite oluşumunda majör bir faktör olduğu düşünülmektedir [17].

2.3.3. Endotel Hücreleri

İnflamatuvar hücre infiltrasyonunun ilk basamağı glandüler vasküler endotel hücrelerinde gerçekleşir. İnflame dokudaki damarlar vasküler hücre adhezyon molekülü-1 (VCAM-1), intersellüler adhezyon molekülleri (ICAMs), P- ve E- selektinleri eksprese ederler. Damarları çevreleyen mononükleer hücreler ise lenfosit fonksiyonu ilişkili antijen-1 (LFA-1), $\alpha 4$ ve $\alpha 5$ integrinler ve CD44 ekspresyonunda bulunurlar. Nonobez diabetik (NOD) fare modellerinde VCAM-1, $\alpha 4$ integrin, L-selektin veya LFA-1'e karşı antikor tedavisi verildiğinde glandüler dokuya lenfosit göçünün neredeyse tamamen yok olduğu gözlemlenmiştir [2, 21].

2.3.4. Epitel Hücreleri ve Apoptoz

Sjögren Sendromu hem organ spesifik hem de sistemik otoimmünitenin beraber görüldüğü bir hastalıktır. Egzokrin bezler dışında böbrek, karaciğer, akciğerler ve tiroidin de hedef organlar içerisinde yer alması ve bunlarda oluşan patolojilerde epitelyal komponentin belirgin olması nedeniyle Moutsopoulos tarafından 1994 yılında 'otoimmün epitelitis' terimi ortaya atılmıştır. Epitel hücrelerinin SS'de aktive oldukları ve 'profesyonel olmayan' antijen sunucu

hücreler olarak rol oynadıkları düşünülmektedir [22]. Nitekim tükrük bezi epitel hücreleri MHC class I ve II ile birlikte B7.1 (CD80) ve B7.2 (CD86) moleküllerini eksprese ederler. B7 molekülü T hücreleri üzerindeki CD28'e bağlanarak T hücre aktivasyonuna yol açar. Aynı zamanda CTLA4'e de bağlanarak T hücrelerinin negatif regülasyonunu sağlar. Tükrük bezi epitel hücrelerindeki B7.2 molekülünün CD28'e affinitesinin CTLA4'e göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir [23].

Bunun haricinde, tükrük bezi epitel hücreleri üzerinde antijen sunucu hücre (APC) yüzeylerinde bulunan ve APC-T hücre sinapsını stabilize eden ICAM1 ve VCAM molekülleri bulunmaktadır.

Toll-benzeri reseptörler değişik patolojik molekülleri tanırlar ve bunlara bağlanmaları durumunda sitokin üretimi, ko-stimulatör moleküller ve adhezyon moleküllerinin yeniden düzenlenmesi gibi görevler edinirler. Bu sayede doğuştan gelen immünite ile adaptif immünite bir şekilde birbirine bağlanmış olur. Tükrük bezi epitel hücrelerinde bu reseptörlerin varlığı gösterilmiştir. Bu da epitel hücrelerinin lokal inflamatuvar yanıtındaki rollerini daha da vurgulamaktadır.

Tükrük bezi epitel hücrelerinin ayrıca TNF α , IL-1, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinleri salgıladıkları da gösterilmiştir.

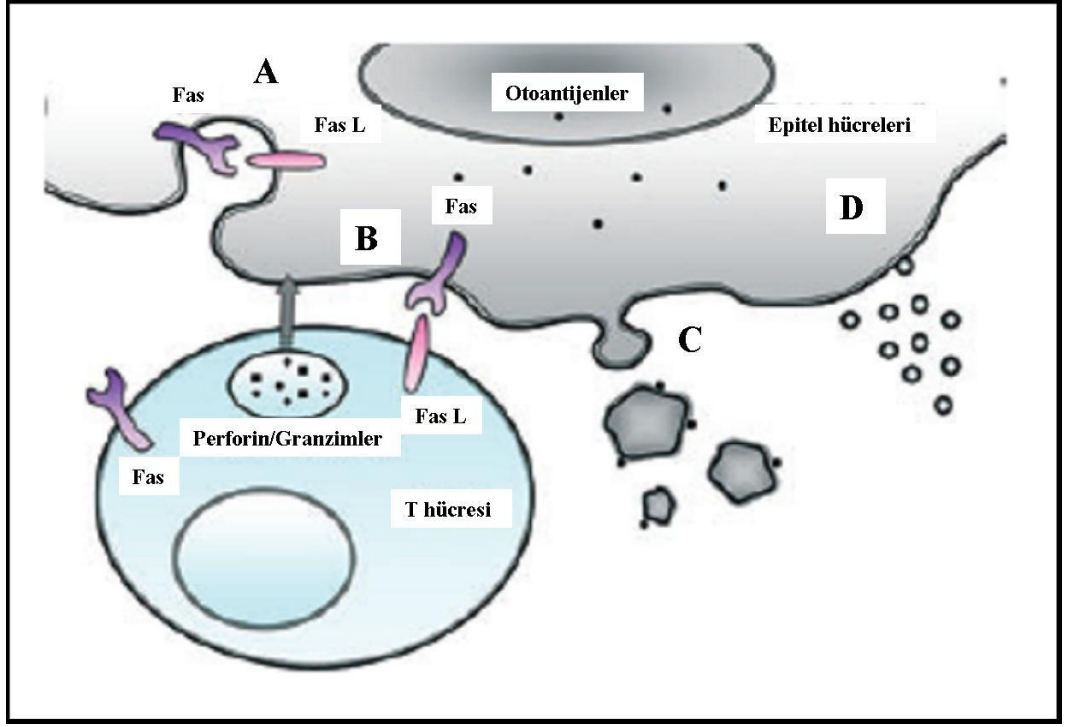
İlginç olarak bu özellikler benzer şekilde böbrek tübülüs epitelinde de gösterilmiştir [24]. Bu durum ekstrasgladüler belirtiler ile epitel aktivasyonunun bağdaştırılabileceğini gösterebilir. Yine de, bu aktivasyonun, epitel hücresinin intrinsik özelliklerine bağlı olarak mı oluştuğu yoksa ekstrinsik otoimmün reaksiyon sonucu oluştuğu bilinmemektedir [22].

Tükrük bezi epitel hücreleri ayrıca B ve T hücre göçünde yer alan “chemokine (C-X-C motif) ligand (CXCL) 13”, CXCL9-10 ve 12 gibi kemokinler de üretirler. Bu kemokinlerin SS’de “ektopik germinal merkez benzeri lezyonlar”ın oluşumunda etkili oldukları düşünülmektedir.

Ro/SSA ve La/SSB’ye karşı otoantikor oluşumu SS tanı kriterlerinden bir tanesidir. Ro/La ribonükleoprotein kompleksleri Ro52 kDa, Ro 60kDa ve La proteinlerinin küçük sitoplazmik RNA (hyRNA) ile birleşiminden oluşan RNA-protein kompleksleridir. Bu moleküller normalde intrasellüler konumdadırlar ve immünojenik halde değildirler. İmmün sisteme açık hale gelebilmeleri için hücre apoptozu veya eksozom oluşumu gerekir [22]. SS hastalarının epitel hücrelerindeki apoptozun, kontrol grubunda görülen apoptozdan daha çok olduğu gösterilmiştir. Apoptotik hücre ölümü, sitotoksik T hücrelerinden perforin veya granzym B gibi proteazların salgılanması ve takiben kaspaz yolağının aktivasyonu yoluyla gerçekleşebilir. Bunun dışında hem T hücrelerinde hem de epitel hücrelerinde eksprese edilen Fas ligand (FasL/CD95L) ile Fas (Apo1/CD95) interaksyonu da apoptoza yol açar. Epitel hücreleri intrinsik olarak aktive olup membran katlanması sayesinde oluşan otokrin Fas/FasL interaksyonu sonucu kendi kendilerini apoptoza sürükleyebilirler. Ya da infiltre eden mononükleer hücreler ile Fas/FasL interaksyonu sonucu apoptoza giderler. Yine lenfositlerden salgılanan IFN γ ve TNF α duktal epitel hücrelerindeki Fas ekspresyonunu artırarak bu hücreleri apoptotik sinyallere daha duyarlı hale getirirler (**Şekil 3**). Ayrıca apoptoz inhibitörü “B-cell CLL/lymphoma 2” (BCL-2) proteinleri ile apoptoz indükleyici “BCL2-associated X protein” BAX proteini arasındaki dengenin

bozulması da apoptoz artışına yol açabilir. SS'li hastaların tükürük bezlerinde apoptozdan esas etkilenen hücreler epitel hücreleridir. Bu hücrelerde BAX ekspresyonu daha dominanttır. İnfiltrate eden lenfositler ise Fas varlığına rağmen, BCL-2 eksprese etmeleri nedeniyle apoptoza dirençlidirler (*bloke edilmiş apoptoz*). T ve B lenfositlerin yaşam süresinin uzaması proinflatuar sitokin ve otoantikor üretimini artırır; bu da glandüler harabiyeti kolaylaştırır [25]. Apoptoz sırasında ayrıca hücre membranında bleb formasyonu da gerçekleşir. Bu apoptotik bleblerde Ro ve La proteinleri bulunur. Dolayısıyla apoptoz ile sadece epitel hücre sayısında ve glandin fonksiyonel kapasitesinde azalma değil ayrıca intrasellüler antijenlerin hücre yüzeyine taşınarak otoimmün reaksiyonun başlatılması da söz konusudur [26].

Eksozomlar, endozom veya lizozomların hücre membranı ile füzyonu sonucu oluşan küçük veziküllerdir. Dendritik hücreler, sitotoksik T lenfositleri ve B lenfositler, trombositler, retikülositler ve neoplastik intestinal epitel hücreleri eksozom üretebilirler. İn vitro olarak nonneoplastik tükürük bezi epitel hücrelerinin de eksozom üretebildikleri gösterilmiştir. Tükürük bezi epiteli kaynaklı eksozomlarda Ro, La ve Sm gibi otoantijenler gösterilmiştir. Eksozomların antijen sunucu hücrelere antijen transferi ya da direkt olarak antijen prezentasyonu ile immün yanıt ve tolerans gelişiminde asellüler bir mekanizma teşkil ettiği düşünülmektedir [27]. Epitel hücre ölümü dışında ekstrasellüler matriks harabiyeti de glandüler yapının bozulmasında katkıda bulunur. Metalloproteinaz -2,-3,-9 SS'li hastaların tükürük bezlerinde mevcuttur ve bazal membrandaki kollajen IV'ü yıkarlar.



Şekil 3. Apoptozis ve eksozomlar.

A: Epitel harabiyetinin intrinsik veya ekstrinsik bir uyarı sonucu başlaması

B: Lenfosit bağımlı Fas/Fas L ve perforin/granzimlerin yer aldığı otoimmün yanıt

C: Tipik apoptoz bulgularının oluşması (bleb oluşumu, membranın tersyüz olması ve intrasellüler antijenlerin yüzeye taşınması)

D: Eksozomlar otoantijenler için vektör görevi görebilirler

2.3.5. T Hücreleri

Mononükleer hücre infiltratının %80'ini T hücreleri oluşturmaktadır. CD4+ T hücrelerinin CD8+ hücelere oranı 2'nin üzerindedir. İnflamasyon alanında belirli tip yüzey reseptörü taşıyan T hücrelerinin arttığı gözlenmiş ve bu olası bir otoantijen varlığı ile ilişkilendirilmiştir [16]. Son çalışmalar ise inflamasyonun görüldüğü bölgelerde klonal T hücre artışından ziyade V β 2, V β 8, V β 13 gibi T hücre reseptörlerinin arttığını göstermiştir [2].

2.3.6. B Hücreleri

Primer Sjögren Sendromu poliklonal B lenfosit aktivasyonundan oligomonoklonal B hücre ekspansiyonuna geçişin olduğu, malign bir lenfoproliferatif hastalığa yol açabilecek bir model teşkil etmektedir. SS patogenezinde B hücre anormalliklerinin iki yönü çok ilgi çekmiştir. Birincisi dolaşımdaki B hücre subpopülasyonlarının bozulmuş dağılımı, ikincisi ise B hücrelerinde immünglobulin (Ig) değişken bölge genlerinin kullanımındaki aksaklıklardır [10]. Çalışmalarda dolaşımda bulunan CD27+ hafıza B hücrelerinin azaldığı ve dolaşımda çözünebilir CD27 (sCD27) reseptör molekülünün ve IgG'nin arttığı gösterilmiştir. sCD27 seviyelerinin bazı immünopatolojik durumlarda arttığı kaydedilmiştir. Dolayısıyla sCD27 ölçümünün bir T hücre aktivasyon belirteci olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür. Buna karşın glandüler dokuda CD27+ hücre kompartmanı genişlemiş olarak bulunmuştur. Yine matür B hücre alt küme analizlerinde (Bm1-Bm5) bozukluk saptanırken dolaşımda daha fazla miktarda aktive B hücresi olduğu gösterilmiştir.

Dolaşımdaki azalmış hafıza B hücrelerinin plazma hücrelerine artmış differansiyasyon sonucu oluştuğu, bununla birlikte artan IgG ve sCD27 salınımı görüldüğü ileri sürülmüştür [28].

2.3.7. Germinal Merkez Benzeri Yapılar

Histolojik ve immünohistolojik çalışmalarda SS'li hastalarda yaklaşık her dört hastadan birinde minör tükrük bezlerinde germinal merkez benzeri yapılar ortaya konmuştur [16]. Bu yapılar esas olarak B hücrelerinden ve az miktarda T hücrelerinden ve eşlik eden folliküler dendritik hücrelerden oluşur. Ektopik germinal merkezler daha fazla anti-Ro, anti-La, romatoid faktör titreleri, daha yüksek IgG seviyeleri ve daha ciddi hastalık kliniği ile ilişkili bulunmuşlardır. Ayrıca yine SS'de lenfoproliferatif hastalıkların gelişimiyle de bu yapıların ilişkili oldukarı gösterilmiştir. Yirmibeş biomarker içinde ektopik germinal merkezin olduğu ve olmadığı hastaları en iyi ayırt eden belirteçlerin B hücre aktive edici faktör (BAFF), kemokin (C-C motif) ligand 11 ve IFN γ seviyeleri olduğu gösterilmiştir [4].

2.3.8. BAFF

BAFF, TNF sitokin ailesinin bir üyesidir. Esas olarak periferik kandaki mononükleer hücrelerce eksprese edilirse de nötrofiller, makrofajlar, monositler, dendritik hücreler ve aktive T hücreleri tarafından da üretilir. IFN γ , BAFF'ın bu hücrelerde ekspresyonunu indükler; IFN α , IL-4 ve IL-10 da monosit, makrofaj ve dendritik hücrelerde ekspresyonu arttırırlar. Fizyolojik olarak BAFF B hücre

homeostasisinin korunmasında gerekli bir komponenttir. Ancak BAFF'ın aşırı miktarda üretimi otoimmüitenin ve otoreaktif B hücrelerinin ortaya çıkmasını sağlar. Sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit ve SS gibi otoimmün hastalıklarda BAFF'ın serum seviyeleri normal kontrollere göre yüksek bulunmuştur. BAFF B hücre proliferasyonu ve differansiyasyonuna, antiapoptotik sinyaller ile uzamış B hücre yaşam süresine ve hipergamaglobulinemiye yol açar [29]. SS'li hastalarda dolaşımdaki BAFF seviyesinin otoantikör titreleri ile korele olduğu gösterilmiştir [4]. Rituksimab ile tedavi sonrası tüm otoimmün hastalıklarda BAFF seviyesinin arttığı gösterilmiştir. Bu artış yeni otoimmün B hücrelerinin stimülasyonuna yol açabilir. Rituksimab sonrası BAFF hedefli tedaviler umut vaat etmektedir [30].

2.3.9. Otoantikörler

SS'li hastaların serumlarında yüksek seviyelerde poliklonal IgG bulunabilir. Labial tükrük bezi örneklerinde de IgA ile karşılaştırıldığında daha yüksek IgG ve M seviyeleri tespit edilmiştir [16].

Anti Ro (SSA) antikörlerine %60-80 ve Anti La (SSB) antikörlerine %40-60 hastada rastlanır. Tanıda her ikisinin önemi eşittir. Klinik olarak Ro/La IgA titreleri sıkka semptomları ile ilişkili bulunmuştur [16].

Romatoid faktör hastaların %60'ında vardır. SS'de ilginç olarak serumda IgM RF, tükrükte ise IgA RF varlığı tespit edilmiştir [16].

Fodrin, ökaryot hücrelerde kortikal hücre iskeletinde majör bir komponenttir, α ve β subünitelerinden oluşur [10]. α -fodrin eksositoz ve

sekresyon gibi görevlerde rol oynar ve anti α -fodrin antikörlerin chromaffin hücrelerde sekresyonu engeller [31]. Fodrin ve apoptotik mekanizmaların yakın ilişkide olduğu belirlenmiştir. Bazı çalışmalarda α -fodrinin anormal proteolizi sonucu oluşan yıkım ürününün apoptotik epitel hücrelerinin yüzeyinde otoantijen olarak yer alıp otoimmün süreci indükleyebileceği önerilmiştir [10]. SS'de anti α -fodrin antikörlerinin daha çok IgA tipinde olduğu gözlemlenmiştir. Seksenbeş hastada yapılan bir çalışmada San Diego kriterlerine göre sınıflama yapıldığında IgA antikoru %88, IgG %64, IgA ve/veya IgG %93 oranında saptanmıştır. Aynı hastalar Amerika Avrupa konsensus grup kriterlerine göre sınıflandırılınca oranlar IgA için %64, IgG için %50 olarak bulunmuştur. Anti α -fodrin antikörleri ile tükürük bezindeki lenfositik infiltrasyon derecesi arasında da ilişki kurulmuştur. Dolayısıyla bu antikörlerin hem hastalık taramasında faydalı olacağı hem de hastalık aktivitesi hakkında da bilgi verebilecekleri düşünülmektedir [31].

2.3.10. Sitokinler

Yardımcı T hücreleri (Th) iki ana gruptan oluşur: Th1 hücreleri IFN γ , IL-2 ve lenfotoksin üretirler ve makrofaj aktivasyonu ile geç tip hipresensitivite reaksiyonlarında rol oynarlar. Th2 hücreleri ise IL-4, IL-5 ve IL-13 üretirler ve humoral yanıt oluşumu, helmantik enfeksiyonlar ve atopide görev alırlar. Son dönemde Th17 adlı yeni bir grup daha T helper hücresi keşfedilmiştir. Bu grubun özellikle akut inflamatuvar yanıtta rol aldığı gösterilmiştir [32].

SS'li hastaların periferik dolaşımlarında baskın olarak IL-6 ve IL-10 gibi Th2 grubu sitokinler mevcuttur. IL-10 düzeylerinin IgG1 seviyeleri ve fokus

skoru ile yine IL-6 düzeyinin de fokus skoru ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Tükürük bezi incelemelerinde ise Th1/Th2 dengesinin Th1 lehine kaydığı gözlemlenmiştir [10]. Th2 sitokinlerinin SS'de erken evrede, Th1 sitokinlerinin ise geç evrede yer aldığı düşünülmektedir.

Th17 tarafından üretilen IL-17'nin immün aracılı doku hasarında önemli rolü olduğu gösterilmiştir. SS'li hastalarda da Th17/IL23 sisteminin aktivasyonu gözlemlenmiştir [4].

2.3.11. Otonomik Disfonksiyon

Otonomik disfonksiyon primer SS'de otoimmün hasara ek olarak glandüler disfonksiyona katkıda bulunan diğer bir mekanizma olarak görünmektedir. SS'li hastaların tükürük bezi biyopsi örneklerinde dokunun tamamıyla zarara uğramadığı ancak kalan dokunun da fonksiyonel olmadığı gerçeği otonom disfonksiyon mekanizmasının ortaya atılmasında yönlendirici olmuştur [1].

Glandüler mukozal yüzeyler yoğun bir uyarı ağına sahiptirler. Bu yüzeylerden afferent lifler aracılığı ile mezensefalondaki salivatuvar ve lakrimatuvar çekirdekçiklere sinyal aktarımı vardır. Aynı merkezlere daha üst kortikal seviyelerden de sinyal iletimi olur. Buradan tekrar efferent lifler aracılığı ile hem glanda, hem de kan damarlarına sinyal gönderilir. Glandüler dokuyu asetilkolin (ACh) ve vazoaaktif intestinal peptidin nörotransmitter olarak rol oynadığı kolinerjik lifler innerve ederken kan damarlarını norepinefrinin görev aldığı adrenerjik lifler innerve eder. Adrenerjik yolakla gözyaşı ve tükürük salgınımı için

gerekli su ve besin maddeleri (örn. glukoz, insülin, büyüme faktörleri) sağlanır. Kolinerjik yollar sayesinde ise glandın pompa fonksiyonu sağlanır. Sekretuar bezlerde M1 ve M3 muskarinik asetilkolin reseptörleri vardır. M3 reseptörü sulu sekresyonun salgılanmasını sağlar. M1'in uyarılması ise glandüler büyümeyi kolaylaştırır. M3 reseptörlerinin sayısı, nöral sinapsların sayısından fazladır. Dolayısıyla bir sinir ucundan asetilkolin salınımı aynı asiner hücredeki komşu reseptörleri ve komşu asiner hücredeki innerve olmayan reseptörleri de uyabilir. M3 uyarımı sonrası siklik adenin monofosfat (cAMP) yolu aktivasyona uğrar. Daha sonra hücre membranından duktus içerisine suyun ve iyonların geçişini sağlamak için gerekli adenosin trifosfatların (ATPaz) yeniden düzenlenimini sağlar. ATPazların artışı öncesinde ise glandüler hücre doğru konumda bulunmalıdır ki bu konumda bazal yüzey kan damarlarına doğru laminar yüzey ise duktuslara doğru yer almalıdır. Bu doğru konum da hücre-matriks interaksiyonuna bağlıdır (**Şekil 4**) [33].

SS'de infiltre eden lenfositlerden ve glandüler asiner hücrelerden salgılanan IL-1, IFN γ ve TNF α gibi sitokinler kolinerjik sinir uçlarından ACh salınımını veya muskarinik asetilkolin reseptörlerinin (mAChR) nörotransmitterlere yanıtını engelleyebilirler. Her bir sitokin sinir ya da bez üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak 'stres' ilişkili yolları uyarır (mitojen aktive edilmiş protein kinazlar, nitrik asit yolları gibi). Fas/Fas L yolağının uyarımı sonucu sekresyonu sağlayan ikincil mesajlar oluşmaz ve apoptozis indüklenir. İnflamatuar mikroçevre içerisinde metalloproteinazların salınımı sonucu fibronektin, vitronektin gibi glandüler orientasyon ve sekretuar

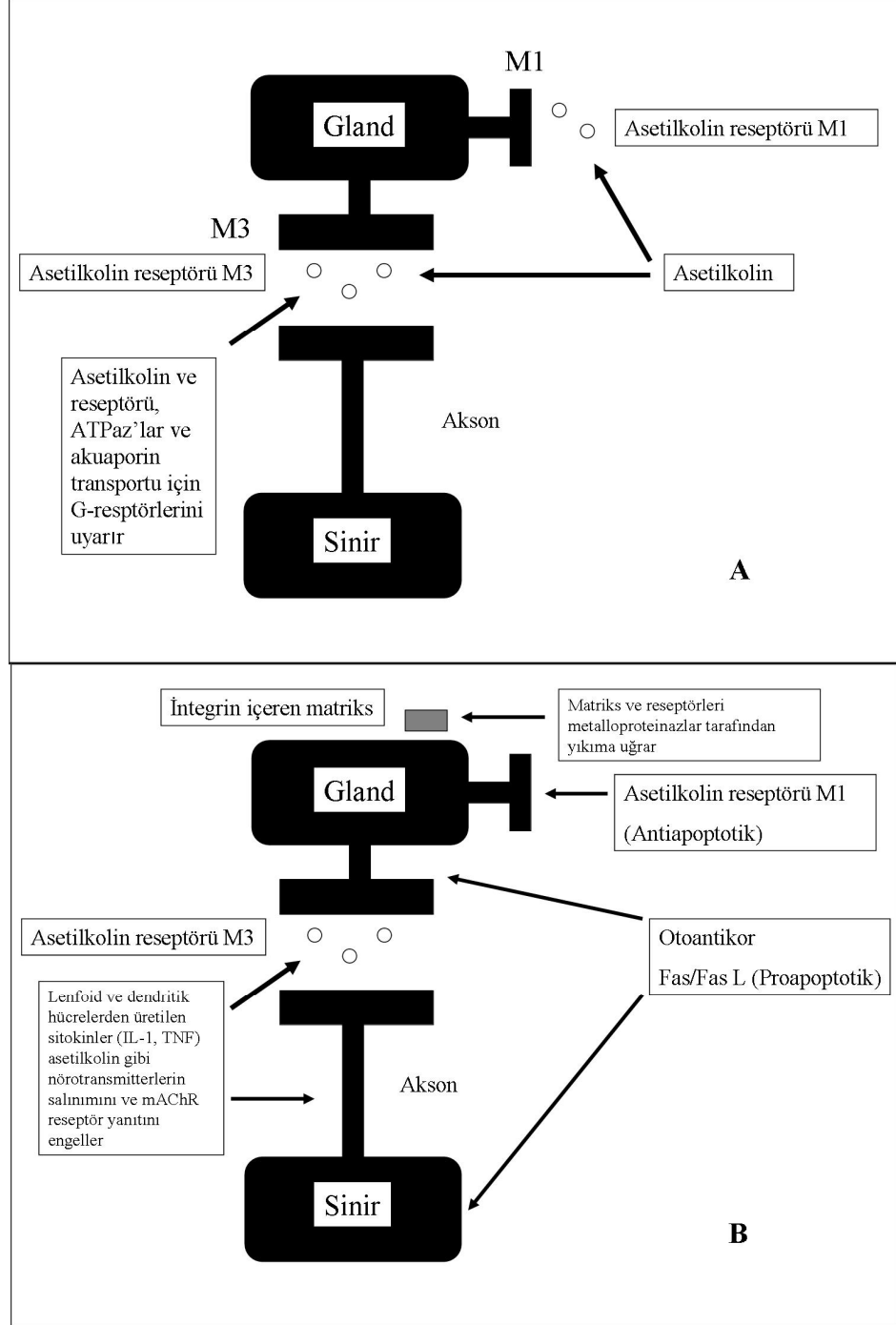
fonksiyon için gerekli moleküller yıkıma uğrar. Ayrıca SS'li hastaların serumlarında M3 mAChR'ye karşı antikorlar tespit edilmiştir. Bu antikorların sekretuar cevabı negatif yönde etkiledikleri düşünülmektedir [33].

Ayrıca bazı çalışmalarda SS'li hastaların tükürük bezlerinde artmış asetilkolin esterase tespit edilmiştir. Bu bulgunun da glandüler disfonksiyona katkısı olduğu düşünülmektedir [34].

Akuaporinler biyolojik membranlardan suyun geçişini düzenleyen suya spesifik kanallardır. Gözyaşı ve tükürük bezlerinde özellikle Akuaporin 5 (AQP-5) subtipi ifadenir. SS'de bazı çalışmalarda AQP-5'in anormal sitoplazmik dağılımı olduğu gösterilmiştir. Akuaporinlerin rölatif seviyeleri de M3 mAChR tarafından düzenlenir [10].

2.3.12. Hormonal Faktörler

Sjögren Sendromunun, kadınlarda 9 kat daha sık görülmesi nedeniyle, seks steroidlerinin etiyolojide rol oynayabileceği düşünülmüştür. Genel anlamda androjenlerin otoimmüniteye karşı koruyucu olduğu ve menapoz döneminde östrojenle birlikte azalmakta olan adrenal kaynaklı dehidroepiandrosteron (DHEA)'nın hastalık oluşumunda etkili olduğu düşünülebilir. SS'li hastalarda dolaşımda sağlıklı kontrollere göre daha düşük DHEA seviyeleri saptanmıştır. Ayrıca NOD fare modellerinde androjen tedavisinin inflamasyonu azaltıcı etkisi olduğu tespit edilmiştir [35].



Şekil 4. Sjögren Sendromunda normal glandüler fonksiyonun bozulması.

A: Normal glandüler sekresyonun şematik gösterimi

B: Sekretuar fonksiyon bozukluğuna yol açan mekanizmalar

2.4. Sjögren Sendromunun Klinik Belirti ve Bulguları

Sjögren Sendromu yavaş seyirli bir hastalıktır. İlk belirtiler genellikle özgün değildir, hastalığın tam olarak yerleşmesi yaklaşık altı yıl kadar sürebilir [36]. Ağız ve göz kuruluğu gibi erken semptomlar, sırasıyla anksiyete ve atopik hastalık yönünde yanlış değerlendirmelere yol açabilir.

SS'de ortaya çıkan belirti ve bulgular glandüler ve ektraglandüler olarak 2 bölümde incelenebilir:

2.4.1. Glandüler Belirtiler

Bir çalışmada primer SS olan hastaların %15'inde, sekonder SS olanların ise %26'sında, ağız kuruluğu şikayeti olmadığı saptanmıştır [37]. Diğer bir çalışmada ise SS olan hastaların %93,5'inde ağız kuruluğu, %67,5'inde göz kuruluğu şikayeti olduğu bildirilmiştir [38].

2.4.1.1. Oküler Belirtiler

Göz kuruluğu Sjögren Sendromunun en belirgin oküler belirtisidir. Hastalar tarafından genellikle kaşıntı hissi, kum batma hissi olarak tarif edilir. Ayrıca fotofobi, kızarıklık, göz yorgunluğu, görme keskinliğinde azalma, gözlerde akıntı gibi yakınmalar da olabilir. Şikayetler nem oranı düşük ortamlarda, sigara içilen ortamlarda ve kış aylarında artar. Fizik muayenede, konjunktivada hiperemi saptanabilir. Gözyaşı miktarında azalma ve anormal muköz komponent nedeniyle iç kantusta iplikçi sekresyonlara rastlanabilir. Staphylococcus aureus konjunktiviti görülebilir. Gözyaşı bezlerinde şişlik nadir olarak görülebilir [37].

Gözyaşı salgısının kantitatif ölçümü Schirmer testi ile yapılır. Alt konjunktival torbacık içerisine konan filtre kağıdında, 5 dakikada 5mm'den daha az bir ıslaklık olursa test pozitif kabul edilir. Yarık lamba (slit lamp) muayenesi ise kornea hasarını belirlemede uygulanır. Rose Bengal boyası ile korneadaki ölü doku, floresan boyama ile epitel defektleri tespit edilir. Yarık lamba ile mukus filamentlerinin korneadaki hasarlı bölgelere yapışarak filamenter keratit oluşturması ciddi vakalarda rastlanan bir bulgudur. Gözyaşı kırılma zamanı (break up time) diğer bir ölçüm metodudur. Göze bir damla floresan boya damlatılarak son göz kırpma ile gözyaşında koyu floresan olmayan alanların oluşması arasındaki süre ölçülür. Kırılma zamanının çok kısa olması müsin ya da lipid tabakada anormallik olduğunu gösterir [36].

2.4.1.2. Oral Belirtiler

Ağız kuruluğu ya da kserostomi diğer bir ana semptomdur. Hastalar bazen ağızda hoş olmayan bir tat hissettiklerini, konuşmakta ve kuru gıdaları su yardımı olmaksızın yutmakta zorlandıklarını, diş çürüklerinin kontrol altına alınamadığını anlatabilirler. Fizik muayenede oral mukoza kuru, eritematöz, yapışkan görünümde olabilir. Dil yüzeyinde depapillasyon ile birlikte kırmızı ve lobüle bir görünüm olabilir. Tükrük salgısının azalması ile birlikte mikroorganizmalara karşı koruyucu fonksiyonlar da kaybedilir ve bu durum sık diş çürüklerine neden olur. Ciddi tükrük azlığı olan SS'li hastalarda, Streptococcus mutans, Lactobacillus ve Candida sıklığı artmıştır. Çoğu hastada epizodik olarak tükrük bezlerinde şişme görülebilir. En sık parotis bezleri etkilenir. SS, akut bakteriyel sialadenitin altta

yatan en sık nedenidir. Hastalar akut başlangıçlı ağrı, trismus ve tükürük bezinde hassas şişlik ile başvururlar. Bölgesel lenf bezlerinde de şişlik olabilir. Tükürük salgısındaki azalmaya bağlı olarak normalde tükürük ile nötralize edilen gastrik asit gastrotrakeal ve gastroözefageal reflü oluşturmaya açık hale gelir. Gastrotrakeal reflü, üst solunum yolu enfeksiyonuna benzer bir tablo oluşturur [36, 37].

Sialometri ile tükürük akım hızı ölçümü yapılabilir. Normalde uyarısız tükürük akım hızı 15 dakikada 1,5 ml'den fazladır. Sialografi ile SS'li hastaların tükürük bezlerinde gelişebilecek sialektazi gibi anatomik değişimler saptanabilir. Sintigrafi ile tükürük bezinin fonksiyonel değerlendirmesi yapılır. SS'li hastalarda technetium 99m 'nin bez tarafından alınması ve salgılanması gecikmiştir ya da hiç yoktur [36].

Minör tükürük bezi biyopsisi SS için oldukça spesifik bir testtir. Fokal lenfositik sialoadenit karakteristik histopatolojik bulgudur. Fokus skoru 4 mm²'lik glandüler dokuda en az 50 veya daha fazla lenfositin oluşturduğu odakların sayısıdır. Fokus skorunun 1 veya daha fazla olması pozitif biyopsi anlamına gelir [37].

2.4.1.3. Diğer Egzokrin Glandüler Tutulumlar

Solunum yollarındaki sekresyonların azalması sonucu burunda, boğazda ve trakeada kuruluk olur. Seste kabalaşma, kronik nonprodüktif öksürük, sık bronşit atakları ve pnömoni görülebilir. Pankreasta egzokrin fonksiyonda azalma sonucu malabsorpsiyon görülebilir. Hastalar ayrıca ciltte kuruluk ve vajinal sekresyonların azalması nedeniyle disparuni şikayetlerinde de bulunabilirler [2].

2.4.2. Ekstraglandüler Belirtiler

Sjögren Sendromunda sistemik belirtiler %50 hastada mevcuttur. Bunlar çabuk yorulma, subfebril ateş, miyalji gibi genel konstitüsyonel semptomlar ve diğer organ tutulumlarına bağlı semptomlardır.

Ekstraglandüler organ tutulumlarına ait belirtiler 2 grupta incelenebilir: Periepitelyal organ tutulumu - interstisyel nefrit, karaciğer tutulumu, obstrüktif bronşiyolit gibi - ekstraglandüler organların lenfosit infiltrasyonu sonucu ortaya çıkar; ekstraepitelyal tutulumla bağlı belirtiler - ele gelen purpura, glomerulonefrit, periferik nöropati gibi- süregelen B hücre hiperaktivitesi sonucu immün kompleks depolanmalarına bağlı olarak gelişir (**Tablo 1**) [36].

Tablo 1. Primer Sjögren sendromunda sistemik belirtiler [39].

Belirti	Frekans (%)
Artralji/artrit	75
Raynaud fenomeni	48
Purpura	11
Pulmoner tutulum (küçük havayolu hastalığı)	23
Primer biliyer siroz	4
İnterstisyel nefrit	9
Glomerülonefrit	2
Periferik nöropati	2
Miyozit	1
Lenfoma	4

2.4.2.1. Yorgunluk

Sjögren sendromlu hastaların yaklaşık %70'i hayat kalitelerini etkileyecek şekilde yorgunluk hissettiklerini belirtir [40]. Çoğu hasta egzokrin semptomlara göre yorgunluğun kendilerini daha kötü etkilediğini bildirir. Yorgunluğun sebebi tam olarak bilinmese de SS ile sıklıkla birlikte görülen hipotiroidizmin katkısı olabilir [37]. Yapılan çalışmalarda yorgunluk ve inflamatuvar belirteçler (eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C reaktif protein (CRP)), antikorlar (immünglobulin seviyeleri, antiRo/La), veya sitokinler (IL1- β , IL-2, IL-6, IL-10, TNF α) arasında herhangi bir bağlantı kurulamamıştır. Fibromyalji SS hastalarında %22 oranında bildirilmiştir [40].

2.4.2.2. Kas-İskelet Sistemi Tutulumu

Sjögren Sendromunda intermittan simetrik poliartiküler artropatiler sıktır. Öncelikle küçük eklem tutulumu vardır. Bazen asimetrik tutulum da olur. SLE'dekine benzer nonerozif artrit görülebilir.

Yaygın miyalji de sıklıkla rastlanan bir semptomdur ancak kreatinin fosfokinaz gibi kas enzimlerinde yükselme çok çok nadir rastlanan bir durumdur. Polimiyozit ve inklüzyon cisimciği miyoziti tanımlanan vakalar mevcuttur [36].

2.4.2.3. Cilt Tutulumu

Cilt kuruluğu hastaların yaklaşık %50'sinde görülür. Ciltteki kuruluğun erkin ya da sebasöz bezlerin infiltrasyonuna mı yoksa terlemenin disfonksiyonel olmasına mı bağlı olduğu bilinmemektedir.

Vasküler kaynaklı cilt tutulumu lökositoklastik vaskülit, ürtikeryal vaskülit ve hipergamaglobulinemik purpura şeklinde olabilir. Bulgular genelde bacaklara lokalizedir. Hipergamaglobulinemik purpura SS'li hastalarda genel anlamda sıktır ve periferik sensoryal nöropatiye neden olabilir. Purpurik lezyonlar genellikle ele gelmeyen olup romatoid faktör ile ilişkilidirler. Cilt biyopsisinde kan damarlarında rüptür ve kompleman depolanması izlenir.

Bir çalışmada primer SS'li hastaların %9'unda kütanöz vaskülit tespit edilmiş, bunlar içinde de %27'sinin kriyoglobulinemik %21'inin ürtikeryal vaskülit olduğu bildirilmiştir. Vaskülit olmayan hastalara kıyasla daha fazla sistemik tutulum, ANA ve anti-Ro/SSA pozitifliği ve RF pozitifliği saptanmıştır. Kriyoglobulinemi olumsuz prognozla ilişkili bulunmuştur.

Lökositoklastik vaskülit olanlarda ele gelen pupura da görülebilir. Bu durum daha çok santral sinir sistemi tutulumu ve pulmoner tutulum ile ilişkili bulunmuştur.

Ürtikeryal vaskülit de SS ile ilişkili durumlardan biridir. Lezyonlar ürtikere benzer ancak 3-4 gün süre ile kaybolmazlar ve ağrılıdır.

Vaskülitik olmayan cilt lezyonları arasında vitiligo, kütanöz lenfoma, eritema multiforme ve eritema nodozum benzeri lezyonlar, Sweet sendromu sayılabilir. Annüler eritem özellikle Asya kökenli SS hastalarında daha yüksek oranda görülen spesifik bir cilt bulgusudur. Raynaud fenomeni hastaların dörtte birinden fazlasında bulunabilir. Sklerodermada görülenin aksine telenjektaziler ve dijital ülserler eşlik etmez. Ciddi vakalarda progresif sistemik skleroz ile birliktelik akılda tutulmalıdır [41].

2.4.2.4. Pulmoner Tutulum

Sjögren Sendromunda respiratuar belirtiler %75 oranında görülebilir. Ancak nadiren klinik öneme sahip hastalık vardır. Sekonder SS'de ciddi pulmoner hastalık görülme riski daha yüksektir. Pulmoner hastalık bazen SS'de ilk başvuru şikayeti olabilir. Raynaud fenomeni olanlarda diffüzyon kapasitesinin azalmış olması beklenebilir. Ro antikorunun varlığı diğer ekstraplandüler belirtiler ile birlikte pulmoner hastalığa da yatkınlık yaratır.

Burundan başlayarak trakeaya uzanan üst hava yollarındaki kuruluk epistaksis ve rekürren sinüzit, kuru öksürük ve dispneye sebep olur. Bronş ve bronşiyoller etrafındaki lenfositik infiltrasyon bronş hiperreaktivitesine ve küçük hava yollarında obstrüksiyona neden olabilir. Bazı hastalarda lenfositik hiperplazi valf görevi görerek kist ve bül oluşumuna sebep olur.

Kronik interstisyel akciğer hastalığı (İLD) ile başvuranların %15-20'sinde gizli bağ dokusu hastalığı olduğu gibi SS'li hastaların yaklaşık %8'inde de İLD görülür. Bağ dokusu hastalıklarında özellikle nonspesifik interstisyel pnömoni görülür. Lenfositik interstisyel pnömoni (LİP) bronş ilişkili lenfoid doku (BALT) proliferasyonu ile oluşan benign bir patolojidir. SS'de %1 oranında görülür. LİP olan hastaların yaklaşık %5'inde lenfomaya dönüşüm gözlenir ve bu hastaların 5 yıllık mortalitesi %50'lere varabilir. Plevral effüzyon ve hilar lenfadenopatisi olan SS'li bir hastada lenfoma olasılığı akla gelmelidir.

Pulmoner hipertansiyon primer SS'de nadiren görülür. Pulmoner amiloid birikiminin bildirildiği vakalar da mevcuttur.

Akciğer grafleri asemptomatik hastalarda dahi anormal olabilir ancak bulgular fonksiyonel ve histolojik bulgularla bağlantılı bulunmamıştır. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi asemptomatik hastalarda bile yararlıdır. Özellikle inter-intralobüler kalınlaşma, buzlu cam görünümü, parankimal kistler gibi alt zon patolojileri hakimdir.

Solunum fonksiyon testlerinde (SFT) özellikle küçük hava yolu hastalığı bulguları belirgindir.

Pulmoner patolojiler SS'li hastalarda sanıldığından daha fazla oranda görülür. Dolayısıyla bu hastalara özellikle düşük C4 düzeyi, ele gelen purpura, artmış IgM, rekürren glandüler şişlik, Ro antikor pozitifliği, Raynaud fenomeni gibi bulguları olanlarda düzenli akciğer grafleri ve SFT ile takip yapılmalıdır [42].

Sjögren Sendromunda pulmoner tutulum	
Anatomik sınıflandırma	Patolojik sınıflandırma
<i>Havayolu hastalığı</i>	<i>Havayolları</i>
Üst hava yolları-sikka semptomları	Havayollarında kuruluk
Alt hava yolları- hafif obstrüktif havayolu hastalığı	Bronşit ve bronşiyolit
<i>Parankimal hastalık</i>	<i>İnterstiyel akciğer hastalığı</i>
İnterstiyel akciğer hastalığı	Lenfositik interstiyel pnömoni (LİP)
İnterstiyel hasar: Kistler, büller, fibrozis	Nonspesifik interstiyel pnömoni (NSIP)
Pulmoner nodüller	'Usual' interstiyel pnömoni (UIP)
<i>Plevral hastalık-primer SS'de nadir</i>	<i>Lenfoproliferatif hastalık</i>
<i>Vasküler hastalık</i>	Foliküler lenfositik infiltrasyon
Pulmoner hipertansiyon; primer SS'de nadir	Psödolenfoma
Vaskülit	Lenfoma (Nodal ve ektranodal)
	Amiloidoz

2.4.2.5. Gastrointestinal ve Hepatobiliyer Tutulum

Sjögren sendromlu hastaların çoğu disfaji tarifler. Disfajinin sebebi farenks ve özefagustaki kuruluk ya da özefagus motilitesindeki bozukluk olabilir. Özefagus dismotilitesi %36-90 sıklıkla bildirilmiştir. Bulantı ve epigastrik ağrı da sık rastlanan semptomlardandır. Gastrik mukoza biyopsisinde kronik atrofik gastrit ve lenfositik infiltratlar göze çarpar. Subklinik pankreas tutulumu yaklaşık %25 oranındadır. Hepatomegali ve antimitokondriyal antikor (AMA) pozitifliği de görülebilir. Bu hastaların karaciğer biyopsi örneklerinde erken primer biliyer siroza benzer bulgular vardır [36].

2.4.2.6. Renal Tutulum

Klinik olarak önemli böbrek tutulumu SS'li hastaların %5'inde görülür. İnterstisyel nefrit ya da glomerülonefrit şeklinde tutulum olabilir. İnterstisyel nefrit hastalığın erken dönemlerinde glomerülonefrit ise geç dönemlerinde rastlanan patolojilerdir. Renal biyopside interstisyel lenfosit infiltrasyonu vardır. Çoğu hastada hipostenüri ve hipokalemik hiperkloremik distal renal tübüler asidoz (RTA) vardır. Distal RTA tedavi edilmezse böbrek taşlarına, nefrokalsinozis ve böbrek fonksiyonlarında bozukluğa sebep olur. Membranöz ve membranoproliferatif glomerülonefritli olgular da bildirilmiştir [36].

2.4.2.7. Nörolojik Tutulum

Kranyal ve periferik sinir tutulumu ve nadiren de santral sinir sistemi (SSS) tutulumu görülebilir. Periferik sensorimotor nöropati küçük damar vaskülit sonucu oluşur. Kranyal sinir tutulumu tek sinir tutulumlarını - trigeminal veya optik sinir gibi- içerir. SSS tutulumu hemiparezi, transvers myelopati, aseptik menenjit, hareket bozuklukları, konvülsiyonlar gibi çok çeşitli bulgularla ortaya çıkabilir. Sensorinöral işitme kaybı da bildirilmiştir ve bu vakalarda antikardiyolipin antikor varlığı ile işitme kaybı bağlantılı bulunmuştur [43].

2.4.2.8. Vaskülit

Vaskülit SS'de yaklaşık %5 oranında görülür. Daha çok küçük ve orta çaplı damarlar etkilenir.

En sık purpura şeklinde kendini belli eder. Rekürren ürtiker, deri ülserleri, mononeuritis multiplex şeklinde bulgular yaratabilir. Böbrek, akciğer, dalak, gastrointestinal traktus gibi visseral organ tutulumuyla seyreden vakalar da bildirilmiştir [36].

2.4.2.9. Otoimmün Tiroid Hastalığı

Primer Sjögren Sendromu olanlarda otoimmün tiroid hastalığı sıklıkla görülmektedir. Otommün tiroid hastalığı olanlarda da %30 oranında eşlik eden diğer bir sistemik otoimmün hastalık bulunmaktadır. Bunlar arasında Sjögren Sendromu ilk sırada yer alır, takiben mikst bağ dokusu hastalığı gelir. Ayrıca SS-

SLE birlikteliği olan hastalarda yalnızca SLE'si olanlara göre daha fazla otoimmün tiroid hastalığı görülmektedir[44].

2.4.2.10. Hematolojik Tutulum

Hastalarda hafif bir normokrom normositer anemi görülebilir. Dörtüüz hastalık bir seride en sık rastlanan anormallikler sitopeniler, ESR yüksekliği ve hipergamaglobulinemi olmuştur [45]. Genelde asemptomatik olmakla birlikte Coombs pozitif hemolitik anemi, agranülositoz ve trombositopeni semptomatik olabilir (**Tablo 2**).

Tablo 2. Primer SS olan hastalarda hematolojik anormallikler [10].

	Prevalans (%)
<i>Kırmızı küre</i>	
Normositer anemi	18,4
Hemolitik anemi	Vaka bildirimleri
<i>Beyaz küre</i>	
Lökopeni	18,5
Lenfopeni	8,6
Nötropeni	7,1
Eozinofili	11,6
Kronik agranülositoz	Vaka bildirimleri
<i>Trombosit</i>	
Trombositopeni	11,5
<i>Diğer bozukluklar</i>	
ESR artışı (>50 mm/st)	21,6
Hipergamaglobulinemi	32,6
Antifosfolipid antikorlar	13

2.4.2.11. Lenfoproliferatif Hastalık

Lenfoma ve SS ilişkisi 1963'ten beri bilinmektedir. Kassan ve ark. 1978'de, SS'li hastaların normal popülasyona göre 44 kat artmış lenfoma riski

bulunduğunu bildirmişlerdir. Zintzaras ve ark'nın yaptığı metaanalizde riskin 18.9 olduğu belirtilmiştir [46].

Non hodgkin lenfoma (NHL) SS'li hastalarda %4,3 gibi bir prevalansa sahiptir. Bu hastalarda median lenfoma gelişim yaşı 58'dir ve SS teşhisinden lenfoma gelişimine geçen süre 7,5 yıldır. En sık mukozaya ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfomalarına rastlanır. MALT lenfomalar yavaş seyirli olup hem mukozal hem de mukozal olmayan ektranodal bölgelerde gelişebilirler.

MALT lenfoması olan SS'li hastalarda klinik prezentasyonun belli başlı özellikleri tümör yükünün az olması, performans statüsünün çok iyi olması, normal laktat dehidrogenaz ve $\beta 2$ mikroglobulin seviyeleridir. Hastaların %20'sinde birden fazla ektranodal tutulum vardır. Nadiren periferik lenf nodu tutulumu vardır ancak bölgesel lenf nodu tutulumu sıktır. B semptomları çoğunlukla yoktur. Kemik iliği tutulumu nadirdir (%10). Majör gland büyümesi, özellikle bilateral parotis bezi büyümesi en sık rastlanan başvuru şikayetidir. Vakaların %10'u daha az differansiye, yüksek gradeli lenfomalara dönüşebilir. Bu dönüşüm daha ileri nodal ve ektranodal yayılımla kendini belli eder. Her ne kadar SS'li hastalarda MALT lenfomalar iyi prognoza sahip olsa da yüksek gradeli lenfomaya histolojik transformasyon kötü prognozu gösterir. Ayrıca internasyonal prognostik indeks skoru yüksek ve tanı anında lenf nodu tutulumu olanlar kötü prognoza sahiptirler (**Tablo 3**).

Tablo 3. Sjögren Sendromunda lenfoma gelişiminin klinik ve serolojik prediktörleri [47].

• Splenomegali • Parotis bezlerinde süregelen şişlik • Serum veya idrarda monoklonal bant tespiti • Lenfadenopati • Ele gelen purpura • Bacak ülserleri • Periferik nöropati • Düşük C4 seviyeleri • Yüksek serum β2 mikroglobulin seviyeleri • CD4 lenfositopeni • Mikst monoklonal kriyoglobulinemi
--

2.4.3. Sekonder Sjögren Sendromu

Sjögren sendromlu birçok hastada eşlik eden RA, SLE, sistemik skleroz gibi diğer bir otoimmün hastalık bulunur.

SS genellikle RA başlangıcından yıllar sonra ortaya çıkar ve keratokonjunktivitis sikka ile kendini belli eder. RA'lı hastaların yaklaşık %20'sinde SS görülür. RA ile birlikte olan SS'de parotid veya diğer majör glandlarda şişlik ve ekstraparotid belirtiler görülmez.

SLE ve SS artralji, cilt döküntüsü, periferik nöropati ve glomerülonefrit gibi ortak bulgulara sahiptir. SLE'li hastaları %8-33'ünde SS düşündüren belirtiler vardır. SLE'li hastaların minör tükürük bezi örneklerinde %50 oranında lenfosit infiltrasyonu bildirilmiştir. Lenfosit infiltrasyonunun yoğunluğu arttıkça renal hastalık görülme sıklığı azalır ancak adenopati, dolaşımdaki RF, SS-A ve SS-B pozitifliği, eroziv artrit sıklığı artar. Bazı serilerde primer Sjögren

Sendromunun tanıdan itibaren 1 ile 10 yıl içinde SLE'ye dönüşüm bildirilmiştir [2, 36].

Sklerodermalı hastaların %14-20'sinde SS mevcuttur. Sklerodermalı hastaların tükürük bezi örneklerinde bazen yalnızca fibrozis görülebilir ki bu durum da ağız kuruluğuna yol açabilir. SS daha çok sınırlı sklerodermaya eşlik eder [2]. Antisentromer antikoru pozitif olup skleroderma kriterlerine tam uymayan SS hastalarında ise sklerodermayla daha ilişkili olan Raynaud fenomeni gibi bulgular abartılı şekilde görülebilir ve ayrıca periferik nöropati sıklığı artmıştır. Yine bu alt grupta diğer otoantikör ve otoimmün hastalıklarla birliktelik daha fazladır[44].

2.5. Sjögren Sendromunun Tanısı

Sjögren Sendromu için birçok sınıflandırma kriteri tanımlanmıştır. Bunlardaki esas amaç klinik çalışmalarda ortak bir dil oluşturabilmektir ancak çoğu zaman bu kriterler, tanı koymada da yardımcı olarak kullanılırlar. Kriterler arasındaki tanım farkları sonucu farklı kriterlerin kullanıldığı çalışmalarda 5-10 kata varabilecek prevalans farkları olabilmektedir.

2.5.1. Kopenhag Kriterleri

1975-76 yıllarında Manthorpe tarafından ortaya atılmıştır. Sadece objektif testlere dayanır. Hem gözyaşı bezi hipofonksiyonu hem de tükürük bezi hipofonksiyonu her bir organ için en az iki objektif testle dokümente edilmelidir [48].

a. Gözyaşı bezi değerlendirilmesi

Schirmer-1 testi $\leq 10\text{mm}/5\text{dk}$

Break-up time $\leq 10\text{ sn}$

Rose bengal skoru ≥ 4 (0-9 arası)

b. Tükürük bezi değerlendirilmesi

Stimülasyonsuz sialometri $\leq 1,5\text{ml}/\text{dk}$

Labial tükürük bezi biyopsisi fokus skoru ≥ 2

Sintigrafide azalmış 'uptake'/sekresyon

2.5.2. San Diego Kriterleri

1986 yılında Fox ve ark. tarafından yayınlanmıştır. Kriterler:

1. Objektif göz bulgusu: Pozitif Schirmer testi ($<8\text{mm}/5\text{dk}$) ve Rose Bengal boyaması
2. Objektif tükürük bezi hipofonksiyonuna ait bulgu: Subjektif ağız kuruluğu yakınması ile birlikte azalmış bazal tükürük akım hızı ve azalmış stimülasyonlu parotis sialometrisi (normal $>1,5\text{ml}/3\text{dk}$)
3. Labial tükürük bezi biyopsisinde >2 fokus skorunun olması
4. Otoantikor pozitifliği: RF ve/veya ANA ve/veya AntiRo-La

Dışlama kriterleri: Lenfoma, graft versus host hastalığı, edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS), sarkoidoz

Tüm kriterler pozitifse kesin tanı, üç tanesi pozitifse muhtemel tanı konur.

2.5.3. Avrupa-1 Kriterleri

1. Subjektif göz kuruluğu semptomları
2. Subjektif ağız kuruluğu

3. Gözyaşı bezi hipofonksiyonu: Schirmer-1 testi ≤ 5 mm/5dk ve/veya Rose Bengal skoru ≥ 4
 4. Tükrük bezi tutulumu: Sialometri ve/veya sintigrafi ve/veya sialografi
 5. Minör tükrük bezi biyopsisinde ≥ 1 fokus skoru
 6. Otoantikor pozitifliği- RF ve/veya ANA ve/veya Anti Ro veya AntiLa
- Dışlama kriterleri: Lenfoma, graft versus host hastalığı, AIDS, sarkoidoz
- Tanı için 6 kriterden 4'ünün pozitif olması yeterlidir.

2.5.4. Avrupa-2 Kriterleri

Avrupa-1 kriterlerinden farkı: Schirmer testinde 60 yaş sınırlamasının getirilmesi, serolojik testlerin sadece anti-Ro ve anti-La ile daraltılması, stimülasyonsuz sialometri testine 60 yaş sınırı getirilmesidir. Ayrıca dışlama kriterlerine sialoadenoz tanısı alanlar, antidepresan, nöroleptik ve parasempatolitik ilaç kullananlar eklenmiştir.

2.5.5. Revize edilmiş Amerika Avrupa konsensus grup kriterleri

En son 2002 yılında uluslararası çalışma grubunun yayınladığı kriterlerdir.

I) Oküler semptomlar: Aşağıdaki soruların en az birine 'evet' cevabı verilmesi.

Üç aydan uzun bir süredir hergün devam eden göz kuruluğu şikayetiniz var mı?

Gözünüzde sürekli kum batması veya toz kaçması gibi bir his var mı?

Günde üç kereden fazla yapay gözyaşı kullanıyor musunuz?

II) Oral semptomlar: Aşağıdaki soruların en az birine ‘evet’ cevabı verilmesi.

Üç aydan uzun bir süredir hergün devam eden ağız kuruluğu şikayetiniz var mı?

Tükrük bezlerinizde yineleyen veya sürekli devam eden şişlikler oluyor mu?

Sık sık kuru gıdalarla beraber yutmaya yardımcı olarak sıvı alır mısınız?

III) Oküler bulgular: Aşağıdakilerden en az birinin pozitifliği

1) Schirmer testi ≤ 5 mm/5 dk

2) Rose bengal skoru ya da diğer bir göz boyama skoru ≥ 4

IV) Histopatoloji: Normal görünümlü mukozadan alınmış minör tükrük bezi biyopsisinde uzman bir histopatolog tarafından teşhis edilen fokal lenfositik sialoadenit varlığı; fokus skoru ≥ 1 (normal asinüs mukozasına komşu, 4 mm²'de 50 lenfositten daha fazla hücre içeren lenfosit odakları).

V) Tükrük bezi tutulumu: Aşağıdaki testlerden en az birinin pozitifliğini gerektiren objektif tutulum bulgusu

1) İndüklenmemiş total tükrük salgınımı ≤ 1.5 ml/15 dk.

2) Parotid sialografisi ile majör duktuslarda herhangi bir tıkanıklık olmaksızın diffüz sialektazi bulgularının gösterilmesi.

3) Tükrük bezi sintigrafisinde gecikmiş uptake, azalmış konsantrasyon ve / veya gecikmiş ekskresyon.

VI) Otoantikör varlığı: Anti Ro veya Anti La ya da her ikisi birden

Primer SS:

1) Histopatoloji veya seroloji bulgularının pozitif olması koşuluyla 6 kriterden 4'ünün pozitif olması .

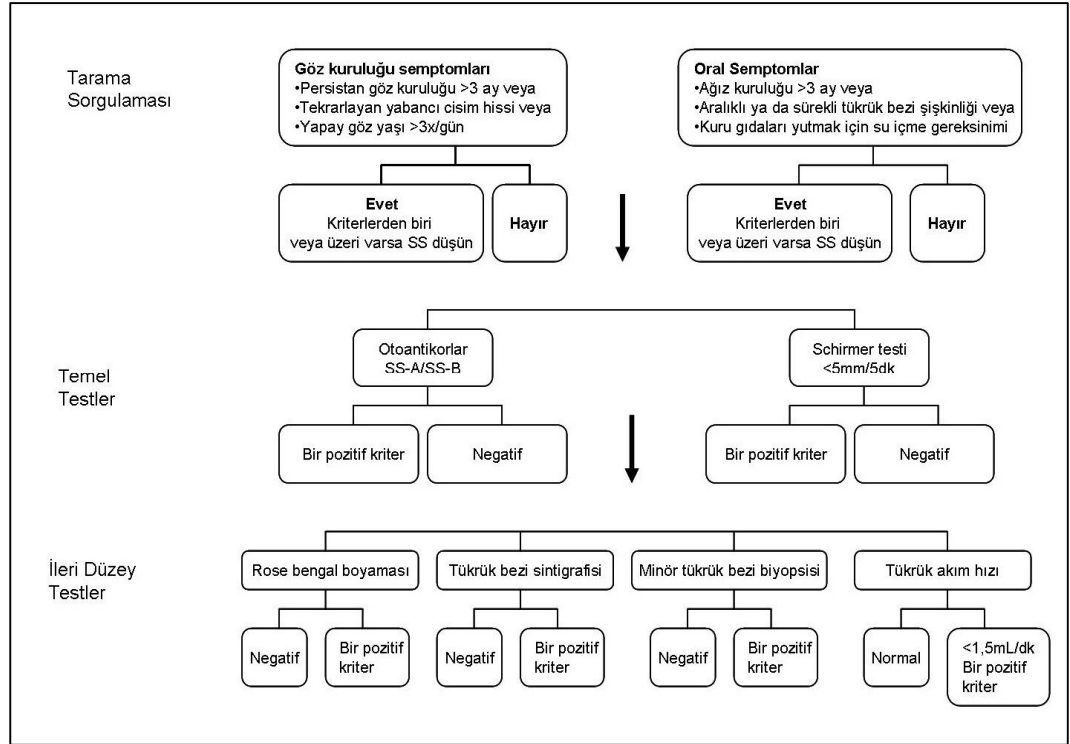
2) 4 objektif tanı kriterinden 3'ünün pozitif olması (III, IV, V, VI).

Sekonder SS: Başka bir tanımlanmış bağ dokusu hastalığı olan bir kişide I veya II ile birlikte III, IV ve V'ten ikisinin pozitifliği

Dışlama kriterleri: Hepatit C, AIDS, geçmişte baş-boyun bölgesine radyasyon alma öyküsü, daha önce tanı almış lenfoma, sarkoidoz, graft versus host hastalığı, antikolinerjik ilaç kullanımı (ilacın yarı ömrünün 4 katı kadar uzun bir süreden daha az zaman geçmiş olması koşuluyla) [49].

AECG kriterlerine göre SS tanısı koyma aşamaları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (**Tablo 4**).

Tablo 4. Amerika Avrupa konsensus grubu (AECG) kriterlerinin SS'de teşhis koymadaki kullanımı.[2]



2.6. Sjögren Sendromunun Ayırıcı Tanısı

Ayırıcı tanıda göz kuruluğu, ağız kuruluğu ve parotis bezinde büyüme yapabilecek diğer nedenler yer almaktadır (**Tablo 5**).

Tablo 5. Sjögren Sendromu ayırıcı tanısı [37].

<i>Kuru göz</i>	Amiloidoz Kronik blefarit veya konjunktivit Oküler pemfigoid Stevens Johnson Sendromu Sarkoidoz Hipovitaminozis A Travma, yanık, ilaç toksisitesi, radyasyon Gözkapağını etkileyen nörolojik problemler
<i>Kuru ağız</i>	Amiloidoz Diabetes mellitus Sarkoidoz Viral enfeksiyonlar (HIV, EBV, HTLV-1, kabakulak) Travma, radyasyon İlaçlar: Antihipertansifler (alfa-beta blokerler), antidepresanlar (amitriptilin, nortriptilin), parasempatolitikler, antiparkinson ilaçlar (karbidopa, levodopa), antihistaminikler vb. Hemokromatoz Dehidratasyon Lenfoma Graft versus host hastalığı Psikojenik
<i>Parotis büyümesi</i>	Viral enfeksiyonlar (HIV, HCV, EBV, CMV, Kabakulak, CocksackieA) Bakteriyel enfeksiyonlar Sarkoidoz Tüberküloz Lepra Akromegali Gonadal hipofonksiyon Diabetes mellitus Kronik pankreatit Siroz Hiperlipoproteinemiler Tükürük bezi tümörleri Kronik sialoadenit

HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü, EBV: Epstein Barr virüs, HTLV-1: İnsan T lenfotropik virüsü tip1, HCV: Hepatit C virüsü, CMV: Sitomegalovirüs

Ayrıcı tanıyla ilgili vurgulanması gereken noktalardan biri HIV enfeksiyonunun yarattığı diffüz infiltratif lenfositoz sendromu (DILS) denen tablodur. HIV’li hastaların %3-8’inde görülür. Bu hastalarda SS’deki semptomların neredeyse hepsi -göz ve ağız kuruluğu, tükürük bezlerinde şişlik, lenfomaya eğilim gibi- mevcuttur. Ancak hastaların çoğunluğu erkektir ve serumlarında spesifik SS-A, SS-B antikorlarını taşımazlar. DILS ve SS ayırımında zorluk olduğu durumlarda minör tükürük bezi biyopsisinde immünohistokimyasal çalışma yapılarak CD4+/CD8+ oranına bakılır. Bu oran DILS’te yaklaşık 0,6 iken SS’de 3’ün üzerindedir.

Graft versus host hastalığında tükürük bezlerinde lenfosit infiltrasyonu transplantasyon sonrası 12. haftada başlayarak 26-52. haftalar arası pik yapar. Göz ve ağız kuruluğu 12-24. aylar arasında ortaya çıkar. ANA ve düz kas antikorları genelde pozitifdir ancak SS-A ve SS-B negatif saptanır. İnfiltrattaki CD4+/CD8+ T hücre oranı tanıda yardımcıdır.

Sarkoidozda da gözyaşı ve tükürük bezlerinde şişlik, hipergamaglobulinemi, artralji-miyalji ve pulmoner infiltrasyonlar gibi bulgular mevcuttur. Minör tükürük bezi biyopsisinde nonkazeifiye granülomlar saptanır.

Amiloid birikimi de tükürük bezlerinde ve dilde büyüme, ağız kuruluğu, eklem ağrısı ve böbrek yetmezliği yaratabilir [2].

Ayrıca göz ve ağız kuruluğunun normal yaşlanma süreciyle ilişkili olabileceği de unutulmamalıdır.

2.7. Sjögren Sendromunun Tedavisi

Sjögren Sendromunda tedavi esas olarak semptomatiktir ve hedef hastalığın komplikasyonlarını erken tanıyıp tedavi etmektir.

2.7.1.Oküler Hastalığın Tedavisi

Hastaların yapay gözyaşı preparatlarını sık olarak kullanmaları önerilmelidir. Lubrikan merhemler, punktanın kollajen veya silikon tıkaçlar ile geçici ya da elektrokoterizasyon ile kalıcı şekilde tıkanması, koruyuculu gözlükler, yumuşak kontakt lensler diğer tedavi yöntemlerini oluşturmaktadır. Göz kuruluşunun sık görülen bir komplikasyonu olarak blefarit gelişmesi durumunda ılık kompres ve kirpik diplerinin temizlenmesi önerilmelidir.

Bu metodlarla sonuç alınamayan hastalarda sekretagoglar kullanılır. Bunlar muskarinik reseptörler yoluyla hem tükürük bezlerinde hem de diğer bezlerde sekresyonu arttırırlar. Astımı, dar açılı glokomu, ciddi kardiyovasküler hastalığı, biliyer hastalığı, nefrolitiazis ve peptik ülseri olanlarda dikkatle kullanılmalıdırlar. Halen sekretagog olarak kullanılan 2 ajan mevcuttur. Pilocarpin 5mg günde 4 kez veya cevimeline 30mg günde 3 kez uygulanabilir [37].

2.7.2. Oral Hastalığın Tedavisi

Tedavide hedef suni tükrük preparatları veya sekretagoglar yardımı ile ağız kuruluğunu gidermek, diş çürüklerini önlemek ve kuruluğa bağlı gelişebilecek enfeksiyonları önlemektir. Suni tükrük preparatları genelde kısa etkili ve iştah kapatıcıdır. Oral nemlendirici jel preparatlar da mevcuttur. Hastalara düzenli diş muayenesi ve florür uygulanması önerilmelidir. Ağızda şekerli gıdaları uzun süre tutmamaları belirtilmelidir. İntraoral kandidiyazis durumunda Nystatin oral süspansiyon günde 4 kez, 10 gün süre ile önerilir. Ek olarak klotrimazole içeren pastiller 14 gün süre ile günde 5 kez önerilebilir [37].

Oral pilokarpin uygulaması sonrası tükrük akım hızı 15 dakika içinde artar ve pik akım hızı 4 saat veya daha uzun süre devam eder [50]. Cevimeline de sekretagog olarak kullanılabilir. Cevimeline pik akım hızına 1-2 saatte ulaştırır, yarılanma ömrü daha uzundur.

Oral interferon α günde 3 kez, 150 IU, 12 hafta boyunca kullanıldığında, plaseboyla karşılaştırıldığında, ağız kuruluğunda belirgin gerileme ve stimülasyonlu tükrük miktarında belirgin artış saptanmıştır [51].

2.7.3. Sistemik Tedavi

Artralji, miyalji gibi viseral olmayan semptomlara yönelik nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) kullanılabilir. NSAİİ kullanımı azalmış tükrük akımı ve özefagus motilitesi nedeniyle iyi tolere edilemeyebilmektedir. Bu tür yakınmaların tedavisinde hidroklorokin de kullanılmaktadır. Kruize ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada hidroklorokin placebo ile karşılaştırıldığında göz ve ağız

kuruluğu, halsizlik, miyalji ve artralji gibi semptomların hiçbirinde anlamlı fark elde edilememiş ancak serum ESR ve IgM, IgG değerlerinde anlamlı düşüşler saptanmıştır [52]. Fox ve ark.'nın 50 hasta üzerinde yaptığı diğer bir çalışmada ise göz ve ağız kuruluğu ile konstitüsyonel semptomlarda belirgin gerileme saptanmış, oftalmolojik muayenede Rose Bengal skorlarında ve blefarit oranında düşüş saptanırken Schirmer testi sonuçlarında belirgin değişim olmamıştır [53]. Sonraki çalışmalarda da çelişkili sonuçlar olmakla beraber hidroksiklorokin 6-8mg/kg/gün kullanıldığında inflamatuvar biobelirteçlerde ve eklem şikayetlerinde iyileşme sağladığı ancak sikka semptomlarını gidermedeki etkisinin net olmadığı düşünölmektedir [2].

Vaskülit (vaskülitik deri lezyonları dahil), pnömonitis, nöropati ve nefrit gibi durumlarda steroidler, SLE'de kullanıldıklarına benzer dozlarda kullanılırlar. Steroid kullanımı yan etkileri nedeniyle sınırlı olup Sjögren sendromlu hastalarda özellikle oral kandidiyazis ve periodontal hastalıkları arttırmaları nedeniyle steroid kullanımı daha da problemli hale gelebilir. Steroidin kesilme aşamasında metotreksat veya azatioprin gibi ajanlar kullanılabilir ancak yapılan çalışmalarda azatioprin göre metotreksat daha umut vaat edici bir seçenek gibi görünmektedir. Geniş çaplı randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

Kalsinörin inhibitörleri T hücrelerinden IL-2 salınımını etkili biçimde baskırlar ve transplante organ reddini önlemede uzun yıllardır kullanılan ajanlardır. Sjögren Sendromunda Siklosporin A ile yapılan çalışmalarda subjektif yakınmalarda kısmi düzelme olurken, objektif parametrelerde anlamlı değişiklik kaydedilmemiştir. Siklosporin A'ya göre daha etkin diğer bir kalsinörin inhibtörü

olan takrolimus ile yapılan fare çalışmalarında erken dönemde tedavi ile gözyaşı ve submandibuler bezlerde mononükleer hücre infiltrasyonunda azalma kaydedilmiş geç dönemde ise etkinlik gösterilememiştir. Takrolimus, sirolimus, pimecrolimus gibi yeni ajanlar SS'de hastalık modifiye edici ajan olarak umut vaat edicidirler [54].

Diğer bir hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç (DMARD) olan leflunomid ile yapılan 20 hastalık bir faz II çalışmada halsizlik yakınmasında 24 haftada azalma ve sonrasında IgG düzeylerinde düşme kaydedilmiş ancak sialometri, Schirmer testi gibi objektif kriterlerde anlamlı değişlik saptanmamıştır [55].

Tümör nekrozis faktör inhibitörü infliximab ile yapılan bir çalışmada infliximabın yararlı olduğuna dair bulgular olsa da sonradan yapılan çokmerkezli randomize kontrollü bir çalışmada etkinliği gösterilememiştir [56]. Etanercept ile yapılan bir çalışmada da sonuç benzerdir [57].

Anti CD 20 monoklonal antikoru Rituksimab ile yapılan çalışmalarda parotidomegali, sinovit, kriyoglobulin ilişkili vaskülit gibi sistemik komplikasyonlarda etkin olabileceği gösterilmiştir. Subjektif ya da objektif sikka bulgularında bir değişlik gözlenmemiştir. Yine SS'li hastalarda yorgunluk semptomunu sonlanım noktası olarak alan bir çalışmada Rituksimab grubunda istatistiksel anlamlı azalma kaydedilmiştir. Bu çalışmaların hepsinde %10-20 hastada serum hastalığı geliştiği belirtilmiştir. Anti CD 22 monoklonal antikoru epratuzumab ile yapılan bir çalışmada ise kuruluk, yorgunluk ve ağrı şikayetlerinde gerileme tükrük akımında da artış kaydedilmiştir [30].

Santral sinir sistemi tutulumu olan veya diğer hayati tehdit edici organ tutulumu olan olgularda pulse siklofosfamid tedavisi (0,5-1g/m²) uygulanabilir [2]. Yine bu durumlarda intravenöz Ig ve plazmaferez de tedavi seçenekleri arasındadır.

Sjögren Sendromunda diğer potansiyel biyolojik ilaç hedefleri arasında BAFF, CTLA4, ICAM, IL-6, IL-10, IL-18, IFN, kemokinler ve Fas/FasL sayılabilir [58].

2.8. Sjögren Sendromunda Viral Etiyoloji

Sjögren Sendromunun etiyolojisinde virüsler en önde gelen faktörlerdir. Virüslerle ilişki net olarak gösterilememiş olsa da HCV, bazı herpes virüsleri (EBV), CMV, insan herpes virüsü-6 (HHV-6), bazı retrovirüsler ((HIV-1), (HTLV-1)), parvovirüs B19 ve coxsackie virüsü gibi ajanlarla ilgili çalışmalar mevcuttur. Bunlar içinde en ilgi çekenler ise EBV, CMV, HCV ve HTLV-1 olmuştur.

HCV ile SS ilişkisi ilk olarak 1992 yılında Haddad ve ark. tarafından 28 tane kronik hepatit C hastasının 16'sında SS'na ait histolojik bulguların tanımlanması ile dikkati çekmiş ve o zamandan bu yana 400'ün üzerinde SS-HCV vakası bildirilmiştir. Aynı zamanda SS, kronik hepatit C'nin (%10-20 prevalans) en sık görüldüğü sistemik otoimmün hastalıktır. Ancak halen HCV'nin SS'nu tetikleyen bir ajan mı olduğu yoksa virüsün kendisinin primer SS benzeri bir hastalık mı yarattığı aydınlatılamamıştır. HCV'nin çeşitli ekstrahepatik hücre tiplerine tropizm gösterdiği de bilinmektedir. Bunlar arasında özellikle

lenfotropizm HCV ilişkili kryoglobulinemi gelişimini, sialotropizm de sikka semptomlarıyla ilişkisini açıklayabilir [59]. HCV'nin tükrük bezi epitel hücrelerini enfekte ederek burada çoğalabildiği gösterilmiştir [60, 61]. En son 2002 AECG kriterlerine göre SS tanısında kronik hepatit C enfeksiyonu dışlanma kriteri olarak kabul edilmiştir. Hastalar bu kriterlere uygunsa 'HCV'ye sekonder SS' terimi kullanılabilir. Sadece üç kriteri taşıyorlarsa 'HCV'ye sekonder sikka sendromu' teriminin kullanımı uygundur [59].

HTLV-1 ve SS'nin muhtemel ilişkisi ilk olarak 1994'te fark edilmiştir. HTLV-1 tax geni taşıyan transgenik farelerde Sjögren Sendromu benzeri bir egzokrinopati geliştiği gözlemlenmiş ve özellikle HTLV-1'in endemik olduğu Japonya'dan yapılan bir yayında SS hastalarında, HTLV-1'in %25 gibi bir prevalansa sahip olduğu bildirilmiştir [62]. Diğer bir çalışmada ise HTLV-1 tax geni hem SS'li hastaların hem de diğer inflamatuvar hastalıklara bağlı tükrük bezi tutulumu olan hastaların tükrük bezi biyopsilerinde çalışılmış ve %30 ile %28 gibi birbirine çok yakın oranlarda saptanmıştır. Bu da Avrupa kökenli hastalarda HTLV ilişkili genlerin nonspesifik bir rolü olabileceğini göstermektedir [63].

2.8.1. Sjögren Sendromu ve EBV

Epstein Barr virüsü (veya insan herpes virüsü 4) 172 kilobazlık çift zincirli DNA'ya sahip bir γ herpes virüsüdür. Viral genomu nükleokapsid ile ve onun dışında da viral zarf ile çevrilidir. EBV toplumun %98'ini enfekte eder. Virüs, enfekte kişilerden tükrük yoluyla diğer kişilere yayılır. Gelişmekte olan ülkelerde primer enfeksiyon genelde asemptomatiktir ve yaşamın ilk 3 yılında anne-

babadan çocuğa geçer. Dünya nüfusunun çoğu primer enfeksiyonu yaşamlarının ilk on yılında geçirir. Virüs ilk olarak nazofarenks epitel hücrelerinde veya tonsiller epitel yüzeyine yakın yerleşimdeki veya Waldeyer halkasındaki diğer lenfoid organlarda bulunan B lenfositlerinde replikasyona uğrar. Hücre penetrasyonu için EBV zarf glikoproteini gp350 tip 2 kompleman reseptörüne veya CD21'e bağlanır. B hücrelerine bağlı virionlar CD21 negatif epitel hücrelerine viral genomu aktarabilirler. Böylece EBV hem B hücrelerini hem de orofarenksteki yassı epitel hücrelerini eş zamanlı enfekte edebilir [64].

Primer enfeksiyon sonrası lineer formdaki EBV genomu sirküler şekil alır ve virüs latent formda hafıza B hücrelerinde kalarak bu hücreleri ölümsüz hale getirir. Bu aşamada latent siklus genleri birtakım EBV proteinlerini sentezlerler. Bunlar Epstein Barr nükleer antijeni (EBNA), latent membran antijeni (LMA) ve terminal proteinler (TP)'dir. Virüs bazen reaktif olarak latent formdan litik sıklusa geçer. Litik siklus için tipik olan antijenler viral kapsid antijeni (VCA), erken antijen (EA), ve membran antijeni (MA)'dir. Litik ve latent siklus farklı serolojik profiller oluştururlar. VCA, EA ve zarf antijenlerine karşı antikorlar enfeksiyonun erken döneminde oluşur. EBNA'ya karşı antikorlar ise geç dönemde oluşur ve ömür boyu kalıcı olurlar [65].

EBV enfeksiyonu konakta hem humoral hem de sellüler immüniteyi uyarır. Sitotoksik T hücreleri aracılığıyla oluşan sellüler immünite enfeksiyon kontrolünde daha önemli rol oynamaktadır. EBNA-1'in kendi degradasyonunu inhibe edebildiği de gösterilmiştir. Viral proteinler normalde proteozomlarda

yıkıma uğrayarak sitotoksik T lenfositlerine sunulurlar. EBNA-1 kendi degradasyonunu inhibe ederek sitotoksik T lenfosit aktivasyonunu engeller [66].

EBV çok geniş bir immünomodülatör aktivite yelpazesine sahiptir. Bunlar arasında antiapoptotik etkiler, B hücrelerinde IFN γ etkisini baskılama, proinflamatuvar sitokinlerin (TNF α , IL-1, IL-6 gibi) üretiminde değişiklikler yer alır. Ayrıca EBV, konakta immün yanıtı sınırlayan IL-10 benzeri BCRF1 proteinini üretir [65]. EBV BARF1 proteini de koloni stimulan faktör-1 (CSF-1) için bir reseptör görevi görür. CSF-1 normalde monositlerde IFN α ekspresyonunu artırır. BARF1 sayesinde IFN α engellenmiş olur. IFN α ve IFN γ , EBV enfekte hücrelerin çoğalmasını engeller. BARF1 ve BCRF1 proteinleri ile EBV bu engeli ortadan kaldırarak akut enfeksiyon ya da reaktivasyon sırasında virüsün immün sistemden kaçışını sağlar [66].

EBV Burkitt lenfoma, Hodgkin hastalığı, posttransplantasyon lenfoproliferatif hastalık, AIDS ilişkili lenfoma, andiferansiye nazofarenks karsinomu, gastrik karsinom, tükürük bezi karsinomu, ve leiomyosarkom gibi malignitelerle ilişkili bulunmuştur. Ayrıca romatoid artrit, SLE, multiple skleroz, otoimmün tiroidit, otoimmün hepatit, kriptojenik alveolit ve SS gibi otoimmün hastalıklarla da ilişkili olabileceği düşünülmektedir [64].

EBV'nin SS patogeneğinde rol aldığını düşündüren başlıca nedenler:

1. EBV primer enfeksiyon sırasında orofarenkste replike olmaktadır, gözyaşı ve tükürük bezleri latent dönemin normal konak alanlarıdır.
2. EBV T hücre yanıtının güçlü bir uyarandır. Normal tükürük bezlerinde EBV periyodik olarak reaktif olabilir ancak virüs duktuslara

salınarak tükürük ile birlikte atılır ve immüniteyi uyarmaz. SS hastalarının tükürük bezlerinde hücre yüzeyinde HLA-DR ekspresyonu vardır. Normalde bu ekspresyon görülmemektedir. HLA-D moleküllerinin indüksiyonu EBV antijenlerinin hücre yüzeyinde yer almasını dolayısıyla T hücre yanıtını uyarmasını sağlar [67]. Dolayısıyla virüsün latent olduğu bölgede ya da reaktivasyonu sonucu immün sistem tarafından tanınması egzokrin bez hasarına yol açar.

3. EBV bir B hücre poliklonal aktivatörüdür. Primer SS'dekilere benzer -ANA, RF gibi- çeşitli otoantikor oluşumlarını tetikleyebilir. Primer SS'li hastalarda poliklonal ve monoklonal lenfoproliferatif hastalık riski artmıştır. Allograft nakli yapılanlarda da EBV ilişkili lenfoproliferatif hastalık riski benzer şekilde artmıştır.

4. Primer SS (pSS) hastalarının serumlarında bulunan anti-SSB antikorları EBV tarafından kodlanan küçük RNA'larla (EBER1 ve EBER2) kompleks halindeki sitoplazmik bir proteini çökeltir.

5. Akut EBV enfeksiyonu sonrası pSS gelişen vaka bildirimleri mevcuttur [65].

pSS ve EBV ilişkisiyle ilgili diğer bir argüman da SS'li hastaların tükürük bezi ve gözyaşı bezlerinde sağlıklı kontrollere oranla daha fazla EBV DNA'sının saptandığıdır. Ancak bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları birbiriyle çelişmektedir.

Yakın dönemde pSS hastalarında yeni hedef antijenler tanımlanmıştır. Lipocalin gözyaşı ve tükürükte yüksek oranda eksprese edilen bir proteindir ve

α fodrin hücre iskeletini oluşturan proteinlerdendir. Primer SS'li hastaların serumlarının hem lipocalin ve α fodrin ile hem de bir EBV proteini ile reaksiyona girdiği gösterilmiş bu bulguya sağlıklı kontrollerde ve diğer otoimmün hastalıklarda rastlanmamıştır [68].

2.8.2. Sjögren Sendromu ve CMV

Sitomegalovirüs herpes grubu virüslerden olan bir DNA virüsüdür. Kor DNA çevresinde ikozahedral nükleokapsid ve onun dışında da zarf kılıf ile çevrelenmiştir. Toplumda seropozitiflik oranı çocuklarda %10-30, yetişkinlerde %60-90 arasında değişmektedir. Çoğu primer enfeksiyon asemptomatiktir ancak özellikle organ transplantasyonu yapılanlarda, immünoompromize kişilerde ve yenidoğanlarda konjenital hastalık olarak ciddi enfeksiyonlara yol açabilmektedir. Enfeksiyon akut, persistan veya latent şekilde olabilmektedir. CMV enfeksiyonu pek çok organ ve dokuyu etkileyebilir. Virüse ait ilk patogeneiz çalışmalarında 'tükrük bezi virüsü' ve yarattığı hastalık durumu da 'Tükrük bezi inklüzyon hastalığı' olarak adlandırılmıştır. Fare modellerinde yapılan çalışmalarda intraperitoneal CMV enfeksiyonu sonrası tükrük bezlerinde CMV'ye ait değişimler gözlemlenmiş ve CMV izole edilmiştir. Bazı farelerde virüsün tükrük bezi ve böbreklerde 12-26 ay sonrasına kadar kalabildiği ve bu durumda bezin sekretuar kapasitesinde azalma ve böbrekte de kronik glomerülonefrit yapabildiği gözlemlenmiştir. Periyodik olarak idrarda ve tükürükte virüsün atıldığı görülebilir ve ayrıca hücre yüzeyinde antijenik değişimler meydana gelir. Diğer sık görülen organ enfeksiyonları akciğerler, adrenaller,

endokard, karaciğer ve dalaktır. Latent virüs enfeksiyonu in vivo olarak antitheta serumu, cytoxan veya anti lenfosit serumu verilerek reaktif edilebilir. Dolayısıyla fare modelinde akut CMV enfeksiyonu viremi ve bunun sonucu tükürük bezi ve diğer organ enfeksiyonlarına yol açar. Viral yükün az olması durumunda fare kronik enfeksiyon evresine geçerek düşük düzeyde virüs salınımını gerçekleştirir. En sonunda latent forma geçer ve immünsupresyon durumunda tekrar reaktif olur.

Tükürük bezindeki histolojik görünüm yoğun lenfosit infiltrasyonu ve fibrosis ile karakterize olup SS ile benzerlik göstermektedir. SS’de tutulumu olan pek çok epitelyal ve glandüler doku CMV enfeksiyonundan etkilenen dokularla aynıdır. Akut CMV enfeksiyonunda parotis bezinde büyüme meydana gelebilir. Pnömonitis, hepatit ve hepatomegali hem SS hem de CMV enfeksiyonunda görülebilecek bulgulardandır. İnklüzyon hücreleri ayrıca gastrointestinal mukoza, deri, kan damarları, tiroid, pankreas ve lenf nodlarında saptanmıştır. SS’de de gastrointestinal atrofi, cilt kuruluğu, poliarterit, tiroidit, pankreatit ve lenfoma görülebilmektedir. CMV’nin RF ve ANA gibi otoantikörlerin yapımını uyardığı ve B lenfosit proliferasyonuna yol açtığı da bilinmektedir. Bu bulgulardan yola çıkılarak CMV’nin SS etiyolojisinde yer alabileceği düşünülmüştür [69].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu onayı alınarak İç Hastalıkları Mezuniyet Sonrası Eğitim Derneği’nin maddi desteğiyle gerçekleştirilmiştir.

3.1. Hasta Özellikleri

Çalışmamıza 2008 Eylül- 2009 Mart tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji polikliniğine başvuran hastalar arasından göz kuruluğu, ağız kuruluğu, eklem ağrısı vb şikayetlerle başvurup klinik ve laboratuvar bulgular doğrultusunda Sjögren sendromu ön tanısı düşünülen hastalar alınmıştır. Çalışmaya 83'ü kadın (%95,4), 4'ü erkek (%4,6) olmak üzere toplam 87 hasta katılmıştır. Hastaların yaşları 18 ile 72 arasında değişmekte olup ortalama yaş $48,62 \pm 12,06$ 'dır. Hastaların başvuru şikayeti %77 eklem ağrısı, %8 ağız kuruluğu, %5,7 göz kuruluğu, %2,3 hem ağız hem göz kuruluğu şeklinde olup diğer başvuru şikayetleri arasında halsizlik, ciltte döküntü ve ellerde morarma şikayetleri bulunmaktadır. Hastaların %3,4'ü herhangi bir şikayetle başvurmamış olup anormal laboratuvar bulguları nedeniyle diğer polikliniklerden bölümümüze yönlendirilen hastalardan oluşmaktadır (**Tablo 6**).

Tablo 6. Çalışmamıza katılan hastaların başvuru şikayetleri.

BAŞVURU ŞİKAYETİ	N	%
Yakınma yok	3	3,4
Göz kuruluğu	5	5,7
Ağız kuruluğu	7	8
Eklem ağrısı	67	77
Ağız ve göz kuruluğu	2	2,3
Halsizlik	1	1,1
Ciltte döküntü	1	1,1
Ellerde morarma	1	1,1

Toplam	87	100
---------------	----	-----

Tüm hastalar AECG kriterlerinde yer alan subjektif göz ve ağız kuruluğu tanımlama kriterleri ile tekrar sorgulandıklarında ise %74,7'si göz kuruluğu, %88,5'i ağız kuruluğu tanımlamıştır. Hastalarda 52 kişide (%59,8) Schirmer testi pozitif bulunurken 35 kişide (%40,2) Schirmer testi negatif saptanmıştır. Schirmer testinde <5mm/5dk olması pozitif kabul edilmiştir.

Hastaların sistem sorgulamalarında 27 hasta (%31) Raynaud fenomeni tarif etmiştir. Tıbbi özgeçmişleri açısından sorgulandıklarında 2 hastada daha önceden tanı konmuş Hashimoto tiroiditi, 5 hastada primer biliyer siroz, 1 hastada sensorimotor nöropati, 1 hastada üveit ve 2 hastada lökositoklastik vaskülit öyküsünün varlığı dikkati çekmiştir.

Hastalarda indirekt floresans yöntem ile bakılan (IFA) ANA ise %81,6 oranında pozitif saptanmıştır (Sonuçlar 1+ ile 4+ arasında değişmektedir). Panel halinde bakılan extractable nükleer antijen antikorlarında (ENA profili) 38 hastada (%43,7) SSA pozitif, 19 hastada (%21,8) SSB pozitif saptanmıştır. Hastalardan 23'ünde (%26,4) sadece SSA, 4'ünde (%4,6) sadece SSB pozitif ve 15 kişide (%17,2) hem SSA hem de SSB pozitifdir; 45 hastada ise hem SSA hem SSB negatif saptanmıştır.

Türbidimetrik yöntemle bakılan RF ise 20'nin üzerinde pozitif kabul edilmiştir. Hastaların 37 tanesinde (%42,5) RF pozitif bulunmuştur.

Bu hastaların hepsine tanıyı kesinleştirmek amacıyla labial tükrük bezi biyopsisi uygulanmış biyopsi sırasında bir örnek de PZR çalışması için ayrılmıştır. Tüm

biyopsiler Romatoloji BD’de görevli uzman doktorlar tarafından lokal anesteziik yöntemle alınmıştır. Tanısal amaçlı alınan tükürk bezi biyopsileri Gazi Üniversitesi Patoloji AD tarafından değeriendirilmiştir. Fokus skoru 4 mm²’lik glandüler dokuda en az 50 veya daha fazla lenfositin oluşturduğu odakların sayısıdır. Biyopsi örneklerinde fokus skoru ≥ 1 olması durumunda biyopsi pozitif kabul edilmiştir. Moleküler çalışma için ayrılan biyopsi örnekleri fosfat tampon solüsyonu içerisinde -80°C’de çalışma zamanına dek muhafaza edilmiştir.

Moleküler çalışma tamamlandıktan sonra hastaların tüm bulguları birlikte değeriendirilip hem AECG hem de Avrupa kriterlerine göre hastalar ‘SS’ veya ‘SS değil’ şeklinde sınıflandırılmışlardır.

3.2. EBV ve CMV DNA varlığının RT-PZR yöntemiyle araştırılması

3.2.1. DNA Saflaştırılması

DNA saflaştırılması dokudan yapıldı. Bu amaçla, QIAamp DNA Mini Kit doku protokolü firmanın önerileri dikkate alınarak kullanıldı (Qiagen, ABD). Örnekler mekanik olarak küçük parçalara ayrıldıktan sonra ependorf tüplerine alınıp, ATL tampon solüsyonu eklendi. DNA izolasyon ve çoğaltma denetimini sağlamak amacıyla CMV ve EBV DNA kantitasyon kitleri ile birlikte verilen internal kontrollerden eklendi. Proteinaz K ile iyice vortekslenen örnekler 56°C’de dokular tamamen parçalanıncaya kadar inkübe edildi. Örnekler vortekslelendikten sonra spin santrifüj yapılıp, AL tampon solusyonu eklendi, 70°C’de 10 dakika inkübe edildi. Santrifüjü takiben etanol eklenip, vorteks ve spin santrifüj yapıldı. Karışım daha sonra QIAamp Mini spin kolonlara aktarılıp, 8000 rpm’de 1 dk.

santrifüj edildi. Spin kolonlar yeni toplama tüplerine aktarılıp, sırasıyla AW1, AW2 ve AE tampon solüsyonu eklenip, santrifüj edildi. Elde edilen DNA'lar çoğaltılmak amacıyla Gerçek Zamanlı Polimeraz zincir reaksiyonunda (Real-time PZR) kullanıldı.

3.2.2. DNA'nın Çoğaltılması Ve Kantitasyonu

3.2.2.1. EBV DNA'sının çoğaltılması

EBV DNA'sının çoğaltılması amacıyla Qiagen Artus EBV PG PZR kiti kullanıldı (Qiagen, Hamburg), (Duyarlılık 3.8 kopya/μl). EBV RG master mix örnek başına 30 μl olacak şekilde ependorf tüplerine dağıtıldı. Tüplerin üzerine 20 μl örnek DNA'ları eklendi. DNA çoğaltma işlemi Rotor-Gene 6000 (Corbett research) cihazında yapıldı. Her çalışmada DNA kantitasyon hesabı için 4 adet standart ve kontaminasyon olasılığını belirlemek için 1 adet negatif kontrol kullanıldı.

3.2.2.2. CMV DNA'sının çoğaltılması

CMV DNA'sının çoğaltılması amacıyla Qiagen Artus CMV PG PZR kiti kullanıldı (Qiagen, Hamburg), (Duyarlılık 0.24 kopya/μl). CMV RG master mix çözündürülüp, magnezyum eklenip, vortekslendi. Daha sonra CMV RG master mix örnek başına 30 μl olacak şekilde ependorf tüplerine dağıtıldı. Tüplerin üzerine 20 μl örnek DNA'ları eklendi. DNA çoğaltma işlemi Rotor-Gene 6000 (Corbett research) cihazında yapıldı. Her çalışmada DNA kantitasyon hesabı için 4 adet

standart ve kontaminasyon olasılığını belirlemek için 1 adet negatif kontrol kullanıldı.

3.2.3. Verilerin değerlendirilmesi

Veri analizi firmanın önerileri doğrultusunda Rotor-Gene Software ile yapıldı. DNA kantitasyonu için JOE ve FAM floresan boyaları kullanıldı. JOE; internal kontrolün görünür hale gelmesini sağlarken, FAM; DNA pozitifliğini göstermektedir. JOE; sarı kanalda 530-555 dalga boyunda, FAM; yeşil kanalda 470-510 dalga boyunda bakılmaktadır.

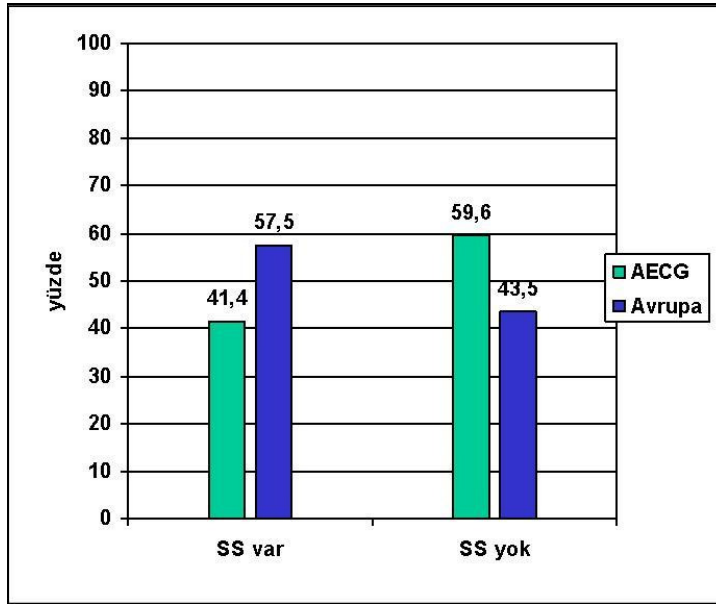
FAM kanalı pozitif ise; örnekte DNA pozitif; FAM kanalı negatif ve JOE kanalı pozitif ise; örnekte DNA negatif olarak değerlendirilmiştir.

3.3. İstatistiksel Analiz

Hastaların verileri ‘Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows 11.5 sürümü’ paket programı ile yapılmış veri analizinde Pearson Ki Kare testi, Fisher’s exact test, student T testi, parametrik ve nonparametrik korelasyon analizleri kullanılmıştır. P değeri <0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza katılan hastalar AECG kriterlerine göre sınıflandırıldığında 87 hastadan 36 kişinin (%41,4) SS olduğu Avrupa kriterlerine göre ise 50 kişinin (%57,5) SS olduğu tespit edildi (**Grafik 1**).



Grafik 1. AECG ve Avrupa kriterlerine göre vakaların dağılımı

AECG ve Avrupa kriterlerine göre SS tanısı almış olan hastaların özellikleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (**Tablo 7**).

Tablo 7. SS tanısı konan hastalara ait özellikler.

	AECG SS (+) n=36	Avrupa kriterleri SS (+) n=50
Yaş (tanı anında)	49,5 ± 13,9	50,3 ± 13,9
Kadın cinsiyet n (%)	34 (%94,4)	36 (%96)
Göz kuruluğu n (%)	34 (%94,4)	47 (%94)
Ağız kuruluğu n (%)	34 (%94,4)	48 (%94,4)
Raynaud n (%)	13 (%36,1)	16 (%32)
Schirmer (+) n (%)	29 (%80,6)	38 (%78,6)
IgG mg/dl (min-max)	1681,38 (780-3310)	1614,87(780-3310)
IgM mg/dl (min-max)	174,22 (40-388)	183,92 (40-388)
IgA mg/dl (min-max)	301,4 (40-592)	283,51 (40-592)
Biyopsi (+)	31 (%86,1)	35 (%70)

SS olan ve olmayan gruplar arasında AECG'ye göre değerlendirildiğinde göz kuruluğu şikayeti oranında anlamlı fark bulunurken ($p=0,01$), Avrupa kriterlerine göre değerlendirmede hem göz hem de ağız kuruluğunun SS olan grupta anlamlı şekilde daha fazla olduğu görüldü ($p<0,01$; $p=0,01$). Yine her iki kriter sistemine göre Schirmer testi SS olan grupta daha fazla oranda pozitif saptandı (AECG'ye göre $p<0,01$; Avrupa k.'ne göre $p=0,01$). Raynaud fenomeni varlığı açısından SS olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,39$).

Özgeçmişinde primer biliyer siroz öyküsü olan 5 hastadan 3'ü hem AECG hem de Avrupa kriterlerine göre, 1'i sadece Avrupa kriterlerine göre SS olarak tespit edildi. Diğer 1 hastanın ise her iki kritere göre SS olmadığı görüldü. Hashimoto tiroiditi olan 2 hastadan birine Avrupa kriterlerine göre SS teşhisi kondu. Yine lökositoklastik vaskülit tanılı iki hastadan 1'inde Avrupa kriterlerine göre SS teşhisi kondu. Sensorimotor nöropatisi olan 1 ve üveiti olan 1 hastada ise SS olmadığı saptandı.

Hastaların tükürük bezi biyopsilerinin SS olan ve olmayan gruplardaki durumu aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (**Tablo 8**).

Tablo 8. AECG ve Avrupa kriterlerine göre SS olan ve olmayan gruplarda tükürük bezi biyopsi sonuçları.

	AECG		Avrupa	
	SS var N=36	SS yok N=51	SS var N=50	SS yok N=37
Biyopsi (+)	31(%86,1)	11(%21,6)	35(%70)	7(%18,9)
Biyopsi (-)	5(%13,9)	40(%78,4)	15(%30)	30(%81,1)

4.1. Sjögren Sendromu olan ve olmayan grupların otoantikorlar açısından istatistiksel analizi

AECG kriterlerine göre SS olanlar ve olmayanlar arasında ANA ve RF pozitifliği açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,36$; $P=0,89$).

Avrupa kriterlerine göre ise SS olanlarda ANA istatistiksel anlamlı şekilde daha fazla oranda tespit edildi (**$p=0,02$**). RF açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,57$).

SSA otoantikor varlığı AECG'ye göre SS olan grupta istatistiksel anlamlı şekilde daha fazla bulundu (**$p<0,01$**). Avrupa kriterlerine göre ise böyle bir fark gözlenmedi ($p=0,07$). SSB otoantikor varlığı açısından ise her iki kritere göre sınıflamada anlamlı fark bulunmadı (**Tablo 9**).

Tablo 9. AECG ve Avrupa kriterlerine göre SS olan ve olmayan gruplarda otoantikör varlığı.

	AECG			Avrupa		
	SS var N=36	SS yok N=51	p	SS var N=50	SS yok N=37	p
ANA +	31(%86,1)	40(%78,4)	0,36	45(%90)	26(%70,3)	0,02
RF +	15(%41,7)	22(%43,1)	0,89	20(%40)	17(%45,9)	0,57
SSA +	24(%66,7)	14(%27,5)	0,01	26(%52)	12(%32,4)	0,07
SSB +	10(%27,8)	9(%17,6)	0,26	11(%22)	8(%21,6)	0,96

4.2. Sjögren Sendromu olan ve olmayan grupların EBV DNA varlığı açısından istatistiksel analizi

Her iki kritere göre SS olan ve olmayan gruplarda EBV DNA varlığı açısından fark saptanmadı. Gruplara göre EBV DNA oranları **Tablo 10**'da verilmiştir.

Tablo 10. AECG ve Avrupa kriterlerine göre SS olan ve olmayan gruplarda EBV DNA varlığı.

		EBV DNA pozitif N (%)	EBV DNA negatif N (%)	
AECG kriterleri	SS var	11 (%30,6)	25 (%69,4)	p=0,90
	SS yok	15 (%29,4)	36 (%71,6)	
Avrupa kriterleri	SS var	11 (%29,7)	39 (%71,3)	p=0,97
	SS yok	15 (%30)	22 (%70)	

4.3. Sjögren Sendromu olan ve olmayan gruplarda ANA pozitifliği ve EBV DNA ilişkisinin istatistiksel analizi

Hastaların ANA pozitif veya negatif olmalarına göre EBV sıklığına bakıldığında ise ANA pozitif olanların %32,4'ünde negatif olanların %18,8'inde EBV DNA saptandı. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,27$).

AECG'ye göre SS olanların içinde ANA negatif olan 5 hastanın 5'inde de EBV DNA tespit edilemedi ancak bu istatistiksel anlamlı bulunmadı ($p=0,29$). SS olmayanlarda ANA pozitif olan 40 vakadan 12'sinde (%30), ANA negatif olan 11 vakadan 3'ünde (%27,3) EBV DNA saptandı. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,86$).

Avrupa kriterlerine göre de SS olanların içinde ANA pozitif olan 45 vakadan 15'inde (%33,3) EBV DNA saptanırken ANA negatif olan 5 kişinin hiçbirinde EBV DNA saptanmadı. Ancak bu fark istatistiksel anlamlı değildi ($p=0,30$). SS olmayanların içinde de ANA ve EBV DNA varlığı arasında anlamlı fark bulunmadı.

4.4. RF varlığı ve EBV DNA ilişkisi

Hastaların RF durumlarına göre EBV pozitifliği araştırıldı. RF pozitif hastaların %26,5'inde RF negatif hastaların %33,3'ünde EBV DNA tespit edildi. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,50$). Hastalar SS olmalarına göre sınıflandırıldıklarında elde edilen sonuçlar tabloda gösterilmiştir (Tablo 11, 12).

Tablo 11. AECG'ye göre SS olan ve olmayan gruplarda RF ve EBV DNA ilişkisi.

	SS var			SS yok		
	EBV DNA (+) N (%)	EBV DNA (-) N (%)	p	EBV DNA (+) N (%)	EBV DNA (-) N (%)	p
RF (+)	4 (%26,7)	11(%83,3)	0,66	5 (%22,7)	17 (%78,3)	0,36
RF (-)	7 (%33,3)	14 (%77,7)		10 (%34,5)	19 (%66,5)	

Tablo 12. Avrupa kriterlerine göre SS olan ve olmayan gruplarda RF ve EBV DNA ilişkisi.

	SS var			SS yok		
	EBV DNA (+) N (%)	EBV DNA (-) N (%)	p	EBV DNA (+) N (%)	EBV DNA (-) N (%)	p
RF (+)	6 (%30)	14 (%70)	0,99	3 (%17,6)	14 (%83,4)	0,13
RF (-)	9 (%30)	21 (%70)		8 (%40)	12 (%60)	

4.5. SSA ve SSB otoantikorları ve EBV DNA ilişkisi

SSA otoantikoruna sahip 38 kişiden 13'ünde SSA negatif 49 kişiden yine 13'ünde EBV DNA tespit edildi. Gruplar arası anlamlı fark saptanmadı ($p=0,43$). SSB otoantikoru olan 19 kişiden 7'sinde olmayan 68 kişiden 19'unda da EBV DNA tespit edildi. Bu gruplarda da anlamlı fark saptanmadı ($p=0,45$).

Aşağıdaki tablodaki gruplar kendi içlerinde tekrar analiz edildiklerinde de gruplar arası anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 13**).

Tablo 13. EBV DNA ve SS ilişkili antikorlar.

	EBV DNA(+) % (N/Total)
SSA & SSB (-)	%26,7 (12/45)
Sadece SSA(+)	%30,4 (7/23)
Sadece SSB(+)	%25 (1/4)
SSA &SSB (+)	%40 (6/15)

4.6. Sikka semptomları ve EBV DNA ilişkisi

Ağız kuruluğu tarifleyen 77 hastadan 23’ünde EBV DNA tespit edilirken bu şikayeti olmayan 10 hastadan 3’ünde EBV DNA tespit edilmedi. İstatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,99). Göz kuruluğu açısından da benzer sonuçlara rastlandı

4.7. Schirmer testi ve EBV DNA ilişkisi

Schirmer testi pozitif olan 52 kişiden 15’inde, negatif olan 35 kişiden 11’inde EBV DNA tespit edilirken aradaki fark istatistiksel anlamlı bulunmadı (p=0,79).

4.8. Biyopsi sonuçları ile EBV ilişkisi

Avrupa kriterlerine göre SS olan hastalar içinde biyopsisinde fokus skoru 1 veya üzerinde olan hastaların %40’ında EBV DNA tespit edilirken biyopsisi negatif olan hastaların sadece %6,7’sinde EBV DNA tesit edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,018; OR=9,3) (**Tablo 14, 15**).

Tablo 14. AECG'ye göre SS olan ve olmayan gruplarda biyopsi ve EBV DNA ilişkisi.

	SS var			SS yok		
	EBV DNA (+) N (%)	EBV DNA (-) N (%)	p	EBV DNA (+) N (%)	EBV DNA (-) N (%)	p
Biyopsi (+)	11 (%35,5)	20 (%64,5)	0,29*	5 (%45,5)	6 (%54,5)	0,18
Biyopsi (-)	0 (%0)	5 (%100)		10 (%25)	30 (%75)	

*Fisher's exact test

Tablo 15. Avrupa kriterlerine göre SS olan ve olmayan gruplarda biyopsi ve EBV DNA ilişkisi.

	SS var			SS yok		
	EBV DNA (+) N (%)	EBV DNA (-) N (%)	p	EBV DNA (+) N (%)	EBV DNA (-) N (%)	p
Biyopsi (+)	14 (%40)	21(%60)	0,018	2 (%28,6)	5 (%71,4)	0,99*
Biyopsi (-)	1 (%6,7)	14 (%93,3)		9 (%30)	21 (%70)	

*Fisher's exact test

4.9. Korelasyon analizleri

4.9.1. RF titresi ve EBV titresi

Çalışmamıza katılan 87 vakanın RF titreleri ile EBV titreleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı ($r=-0,06$ $p=0,58$).

4.9.2. Ig düzeyleri ve EBV titresi

Çalışmamıza katılan 87 vakanın IgA, IgG ve IgM düzeyleri ile EBV DNA titreleri arasında korelasyon saptanmadı (IgA için $r=-0,23$ $p=0,11$; IgG için $r=0,07$ $p=0,64$; IgM için $r=0,18$ $p=0,26$).

4.10. CMV DNA varlığı ve SS ilişkisi

Çalışmaya katılan 87 kişiden sadece 3 kişide tükürük bezi biyopsilerinde CMV DNA tespit edildi. Bu üç kişi de hem Avrupa hem de AECG kriterlerine göre SS olmayan gruptaydı. CMV DNA pozitif hasta sayısının azlığından dolayı istatistiksel analiz yapılamadı.

5. TARTIŞMA

Sjögren Sendromu toplumda en sık görülen üç otoimmün hastalıktan biri olmasına rağmen halen etiyopatogenezi net olarak aydınlatılamamış multifaktöryel bir hastalıktır [4]. Etiyopatogenezin net olarak bilinmemesi hastalığın tedavisinde de kısıtlayıcı bir basamak oluşturmakta ve tedavinin etiyolojiyi ortadan kaldırmaya değil daha çok semptomlara yönelik olmasına olanak tanımaktadır. Birçok otoimmün hastalıkta olduğu gibi virüsler SS etiyolojisinde de suçlanmaktadır. Bunlar arasında EBV ve CMV gibi herpes virüsleri de bulunmaktadır. Bu virüslerin hastalıkla ilişkisine yönelik değişik yöntemlerle yapılmış çalışmalar sonucu çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bizim çalışmamız da öncelikle bu ilişkiyi ve hastalıkta görülen bazı serolojik ve biyokimyasal belirteçler ile bu virüsler arasında bağlantı olup olmadığını aydınlatmaya yönelik olarak yapılmıştır.

Çalışmamızda hastaların klasifikasyonu hem Avrupa hem de AECG kriterlerine göre yapılarak sonuçlar elde edilmiştir. Değişik sınıflama sistemlerini kıyaslama amacıyla daha önceden yapılan çalışmalarda 10 kata kadar varabilen farklar bildirilmiştir [1]. Loch ve ark.'nın 2005'te yaptığı bir çalışmada Kopenhag kriterlerine göre SS tanısı konan hastaların yaklaşık üçte birinin AECG kriterlerini karşılamadığı buna rağmen her iki grupta laboratuvar ve klinik özelliklerin çok benzer olduğu vurgulanmıştır [70]. Yine en son Galvez ve ark.'nın çalışmasında da AECG kriterlerinin Avrupa kriterlerine göre

sensitivitesinin düşük spesifisitesinin ise daha yüksek olduğu saptanmıştır [71]. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda vakalarımızı her iki klasifikasyon sistemine göre değerlendirmenin uygun olacağı düşünüldü.

Literatürde SS için kadın erkek oranının 9/1 olduğu bilinmektedir [1, 5]. Çalışmamıza katılan hem AECG hem Avrupa kriterlerine göre SS olan hastalarda kadın erkek oranı 17/1-24/1 olarak daha yüksek bulundu. Çalışmamızla benzer oranlara daha önce yapılmış çalışmalarda da rastlanmıştır [72, 73].

Hastaların diğer klinik ve immünolojik özellikleri incelendiğinde her iki sınıflama sistemine göre SS hastalarının %94'ünün ağız kuruluğu ve %94,4'ünün göz kuruluğu tariflediği görülmüştür. Yakın zamanda İspanya'da 1010 SS hastasında yapılan bir kohort çalışmasında SS'li hastaların klinik prezentasyonu araştırılmış ve benzer şekilde hastaların %96'sında göz kuruluğu yine %96'sında ağız kuruluğu şikayeti olduğu belirtilmiştir [74]. Yine SS epidemiyolojisine yönelik yapılan geniş seriye sahip bazı çalışmalarda hastalarda ANA %74-94, RF %32-52, Anti SSA %40-56, Anti SSB %26-34 oranlarında tespit edilmiş olup bizim saptadığımız değerler de bu çalışmalara benzer bulunmuştur [5, 73, 74, 75, 76]. Yine çalışmamızda hastalarda Raynaud fenomeninin %32-36 oranlarında var olduğunu saptadık. Bu sonuç da Alamanos ve ark.'nın çalışması ile uyumludur [73].

Literatürde bir grup çalışmada EBV ve SS arasında güçlü ilişki olduğu vurgulanmıştır. 1985 yılında Whittingham ve ark. tarafından 18 yaşında ciddi enfeksiyöz mononükleozis sonrası SS bulguları gelişen bir vaka yayınlanmıştır. Hastada EBV'ye karşı immün yanıtın bozulmasına genetik zemin hazırlayan

HLAB8 fenotipi, periferik kanda T-helper/T-supresör hücre oranında azalma, viral EBER-1 ve EBER-2 ile reaksiyona giren anti-La antikorları ve EBV'ye karşı sitotoksik T hücre yanıtında bozulma olduğu gösterilmiş ve yine RF pozitifliği, hiergammaglobulinemi, yarık lamba ile yapılan göz muayenesinde punktat keratit ve histolojik olarak labial sialoadenit gibi SS bulguları olduğu belirtilmiştir [77]. Fox ve ark. 1986 yılında, bu vakadan esinlenerek SS'li hastaların tükürük bezi biyopsi örneklerinde EBV'ye karşı monoklonal anti-erken antijen-D antikorlarını (antiEA-D) 14 hastadan 8'inde tespit etmişler sağlıklı kontrol grubunda ise bu bulguya rastlamamışlardır. Biyopsi örnekleri anti EA-D ile reaksiyon veren SS hastalarının kliniklerinin daha ciddi olduğu belirtilmiş, bu hastalarda daha ciddi hiper ya da hipogammaglobulinemi, majör tükürük bezlerinde şişme gibi bulgular olduğu belirtilmiştir. Ayrıca southern blot yöntemiyle SS'li hastaların tükürük bezlerinde ve tükürük örneklerinde EBV DNA tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise tespit edilememiştir [78].

Yamaoka ve ark.'nın daha sonra yaptığı bir çalışmada SS'li hastaların serum örneklerinde %50 hastada yüksek titrede anti VCA antikorları (IgM ve IgG) saptanmış ve bu durum EBV'nin in vivo reaktivasyonu lehine yorumlanmıştır. Yine aynı çalışmada normal kontrollere göre orofarenksten EBV atılımının SS hastalarında anlamlı olarak daha fazla olduğu (%38 vs. %86) ve koloni regresyon çalışması ile SS hastalarının EBV ilişkili transformasyonu baskılayabilmek için iki kat daha fazla mononükleer hücreye gereksinim duyduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada SS'li hastalardan spontan olarak transforme olmuş B hücre dizileri elde edilirken normal kontrollerden elde edilememiş ve bu hücre dizilerinin hücre

kültüründe yüksek miktarda EBV ekskresyonuna yol açtığı saptanmıştır [79]. Sonradan Tateishi ve ark.'nın yaptığı çalışmada da B hücre dizilerinden yoğun şekilde EBV üretimi olduğu teyit edilmiş ve bu durumun SS'de görülen poliklonal B hücre aktivasyonu ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır [80].

Saito ve ark.'nın yaptığı çalışmada da SS'li hastaların %78'inde (7/9) tükrük bezi biyopsisinde PZR yöntemiyle EBV DNA pozitif bulunurken sağlıklı kontrollerin %13'ünde (2/15) pozitiflik saptanmıştır. Ayrıca SS'li hastaların periferik kan mononükleer hücre örneklerinde %18 (6/33) EBV DNA pozitifliği var iken kontrol grubunda %6 (3/50) oranında pozitiflik bulunmuştur [81].

Mariette ve ark.'nın çalışmasında da *in situ* hibridizasyon yöntemiyle tükrük bezi biyopsilerinde 14 SS hastasında ve 39 kontrol grubunda, PZR ile 12 hasta ve 24 kontrolde EBV DNA aranmıştır. Bu çalışmadaki kontrol grubu RA, sarkoidoz gibi sağlıklı olmayan bireylerden oluşmuştur. Sonuçta primer SS olan 8 hastada *in situ* hibridizasyon ile %50 ve 7 hastada PZR ile %86 pozitiflik saptanırken kontrol gruplarında bu oranlar sırasıyla %8 ve %29 olarak bulunmuştur. Sekonder SS hastaları primer SS hastaları ile birlikte değerlendirildiğinde kontrol gruplarıyla anlamlı fark bulunamazken sadece primer SS grubuyla kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark elde edilmiştir. EBV DNA varlığı ile sıkka semptomlarının süresi, fokal sialoadenit derecesi, vaskülit ya da otoantikör varlığı ile ilişki gösterilememiştir [82].

Wen ve ark.'nın çalışmasında 7 SS hastası ve 8 kişilik kontrol grubunda DNA *in situ* hibridizasyon ile EBV DNA aranmış ve SS'li hastalardan 4 tanesinde EBV DNA tespit edilirken kontrollerin hiçbirinde tespit edilmemiştir. EBV

genomunun hem lenfosit hem de epitel hücrelerinde var olduğu gözlenmiştir. Daha sonra EBV DNA pozitif olan hastalara dot blot hibridizasyon yapılmış ve üç hastada bu yöntemle de pozitiflik saptanmıştır. Yine bu 4 hastadan 2'sinde EBER 1 varlığı tespit edilmiştir. EBER1'in lenfositlerde (çoğunlukla T lenfositler) eksprese olduğu epitel hücrelerinde ise eksprese olmadığı belirtilmiştir [83].

IL-12 ilk olarak EBV transforme B hücrelerinin bir ürünü şeklinde pürifiye edilmiş, periferik kanda özellikle monosit ve makrofajlarca sentezlenen; IFN γ , Th1 ve sitotoksik T lenfosit üretimini sağlayan bir sitokindir. Bir çalışmada Horiuchi ve ark SS'li hastaların tükürük bezlerinde epitel ve B hücrelerinde 10 hastadan 6'sında IL-12 ekspresyonunun arttığını ve bu hücrelerde aynı zamanda bir EBV reaktivasyon belirteci olan ZEBRA proteininin ekspresyonunun da artmış olduğunu göstermişlerdir. Dolayısıyla SS'li hastalarda EBV aktivasyonu sonucu IL-12 ekspresyonunun artmış olduğu sonucuna varılmıştır [84].

Diğer bir grup çalışmada ise EBV ve SS arasında net bir ilişki tanımlanamamıştır. Venables ve ark.'nın çalışmasında SS'li hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında EBV-VCA ya karşı IgG ve anti CMV IgG açısından fark saptanmamıştır [85]. Aynı ekibin daha sonraki bir çalışmasında da 12 SS ve 10 kontrol hastasında *in situ* hibridizasyon ile EBV DNA bakılmış SS olanların 2'sinde kontrol grubunun 6'sında DNA pozitif saptanmıştır [86]. Schuurman ve arkadaşlarının Fox'un çalışmasından esinlenerek yaptığı çalışmada 8 primer SS, 5 sekonder SS ve 16 kişilik kontrol grubunda labial tükürük bezi biyopsilerinde EBV antijenleri ve *in situ* hibridizasyon ile EBV DNA bakılmış primer SS olanların 4'ünde sekonder olanların 2'sinde EBV DNA saptanmış ancak EBV antijenleri

hiçbirinde gösterilememiştir. Dolayısıyla aktif viral replikasyonun olmadığı düşünülmüştür [87]. Syrjanen ve ark.'nın çalışmasında ise SS'li 9 hastadan 2'sinde kronik sialoadenitisi olan 11 hastadan 10'unda tükürük bezi biyopsilerinde PZR ile EBV DNA pozitif saptanmıştır. *İn situ* hibridizasyon ile hiçbirinde pozitiflik elde edilememiştir [88]. Deacon ve ark.'nın çalışmasında ise primer SS hastaların %90'ında, bağ dokusu hastalığı olan kontrol grubunun %71'inde ve sağlıklı kontrollerin de %71'inde PZR ile EBV DNA minör tükürük bezlerinde tespit edilmiştir. EBV yüzey antijenleri hiçbir grupta tespit edilememiştir [89]. Merne ve ark.'nın çalışmasında 43 hasta ve 30 kişilik kontrol grubunda tükürük bezi örneklerinde *in situ* hibridizasyon ile hastaların %19'unda kontrollerin %3'ünde EBV DNA tespit edilirken PZR ile hiçbirinde EBV DNA tespit edilememiştir [90]. Perrot ve ark.'nın 55 hastalık çalışmasında (18 primer SS, 37 sekonder SS) herpesvirüs konsensus PZR primerleri kullanılarak 6 hastada EBV DNA ve 3 hastada HSV-1 DNA tespit edilmiş [91]. Trimeche ve ark.'nın 2006'da yaptığı çalışmada da 22 SS hastasından 3'ünde (%13,6) ve 17 kontrol grubundan 2'sinde (%11,7) PZR ile EBV DNA tespit edilmiştir [92].

SS ve EBV ilişkisini inceleyen bu çalışmalar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir **(Tablo 16)**.

Tablo 16. SS ve EBV ilişkisini saptamaya yönelik çalışmalar

Yazar	Yıl	Sınıflama Kriteri	Hasta (n)	Kontrol (n)	Örnek	Yöntem	EBVDNA(+) hasta/kontrol	Virüs ilişkili antijen/ antikor	SS-virüs ilişkisi
Fox ve ark.	1986	-	20	10 RA, 10 sağlıklı	Tükrük/tükrük bezi	Southern blot/Slot blot hibridizasyon	8/0	Anti EA D 8/14 hasta	(+)
Yamaoka ve ark.	1988	-	29	4 idiopatik hipergamaglobulinemi, 16 sağlıklı	Serum	IFA	-	AntiVCA IgM/G, EBNA	(+)
Schuurman ve ark.	1989	-	13	12 izole KCS, 1 lupus benzeri hastalık, 1 kronik diskoid lupus, 1 GVHD, 1 kronik fibrozit	Minör Tükrük bezi	<i>İn situ</i> hibridizasyon	6/0	Anti EBV antikorları (-)	(-)
Venables ve ark.	1989	-	12	3 RA sekonder SS, 2 andiferansiye bağ dokusu hastalığı, 1 vaskülit, 1 polimiyalji ve 3 sağlıklı kontrol toplam 10 kişi	Minör Tükrük bezi	<i>İn situ</i> hibridizasyon İmmünohistokimya	2/6 (%17 vs %60)	EA-D 4/12 hasta 8/10 kontrol	(-)
Saito ve ark.	1989	-	9	15	Minör Tükrük bezi	PZR	7/2	-	(+)
Syrjanen ve ark.	1990	-	9	6 normal, 11 kronik sialoadenit	Minör Tükrük bezi	<i>İn situ</i> hibridizasyon + PZR	ISH ile hepsi (-) PZR ile 2 SS 10 kronik sialoadenit (+)	-	(-)
Mariette ve ark.	1991	San Diego	14	7 KCS ve RA, 4 izole KCS, 3 kserostomi yakınmalı hasta, 25 sistemik hastalığa sahip vaka toplam 39 kişi	Minör Tükrük bezi	<i>İn situ</i> hibridizasyon + PZR	ISH: 4/3 PZR: 9/7	Anti VCA ve anti EBNA 1 hasta ve 1 kontrol hariç hepsinde +	(+)
Deacon ve ark.	1991	San Diego	10	8 RA, 7 sağlıklı kontrol	Majör ve minör tükrük bezi	PZR İmmünohistokimya	SS/RA/N: %90/%71/%71	EA EBNA, VCA, LMP hepsinde (-)	(-)
Merne ve ark.	1996	-	31	10 sialoadenit, 10 mukosel, 1 ranula, 1 retansiyon kisti, 4 bağ doku hastalığı Toplam 30	Majör ve minör tükrük bezi	<i>İn situ</i> hibridizasyon + PZR	ISH: 8/1 PZR: 0/0	EBNA, LMP Fark yok	(-)
Wen ve ark.	1996	San Diego	7	2 sialoadenosis, 6 normal	Tükrük bezi	<i>İn situ</i> hibridizasyon, dot blot hibridizasyon	4/0	EBER1: 2/7 hasta LMP: 4/7 hasta	(+)
Perrot ve ark.	2003	San Diego	55	-	Minör Tükrük bezi	PZR	6	-	(-)
Trimeche ve ark.	2006		22	19	Minör Tükrük bezi	PZR	3/2	-	(-)
Çalışmamız	2009	AECG ve Avrupa	36	51	Minör Tükrük bezi	Real Time PZR	11/15	-	(-)
			50	37	Minör Tükrük bezi	Real Time PZR	11/15	-	(-)

KCS: Keratokonjunktivitis sika, GVHD: Graft versus host disease

ISH: İn Situ Hibridizasyon LMP: Latent Membran Protein

Bizim çalışmamız da sonuçları bakımından daha çok bu ikinci gruptaki çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda hem AECG hem Avrupa kriterlerine göre SS olan vakalarda SS olmayanlara göre EBV DNA varlığı açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Çalışmalardaki farklı sonuçların nedeni irdelendiğinde görülmektedir ki bu çalışmaların hepsinde farklı sınıflama sistemleri kullanılmıştır. Bazılarında ise herhangi bir sınıflama sistemi kullanılmamıştır. Bu durum SS olan hastaların tanımlanmasında farklılıklara yol açacaktır. Yine bir kısım çalışmada kontrol grubu tamamen sağlıklı bireylerden oluşmakta diğerlerinde ise farklı bağ dokusu hastalığı veya sistemik hastalığı olan bireyleri içermektedir. Bizim çalışmamızda da çalışmaya alınan kişilerin çoğunda ağız ve göz kuruluğu şikayeti, %70'in üzerinde ANA pozitifliği, ve AECG'ye göre SS olmayanlarda %21,6 Avrupa kriterlerine göre ise %18,9 oranında biyopsi pozitifliği saptanması nedeniyle kontrol grubunun tamamen sağlıklı kişilerden oluştuğu söylenemez. Çalışmaların DNA tespit yöntemleri de birbirinden farklıdır. Bizim çalışmamızda kullandığımız real time PZR yöntemi konvansiyonel PZR'ye göre daha hızlı, daha sensitif ve kontaminasyon riski daha düşük olan bir yöntemdir [93]. Southern blot diğer yöntemlere nazaran en hassas yöntem olmasına rağmen teknik olarak zorluğu nedeniyle hasta sayısının kısıtlanmasına ve buna bağlı istatistiki değerlendirmede kısıtlamaya yol açabilir. *In situ* hibridizasyonun ise PZR ve Southern blot yöntemlerine göre hassasiyeti daha düşük olmakla beraber hedef virüse ait DNA'nın hangi hücrede var olduğunu tespit etmekte yararlıdır.

Çalışmamızda ayrıca EBV DNA'nın hastaların serolojik belirteçleriyle ilişkisini de araştırdık. Hastalarda ANA, RF, Anti SS-A ve B antikörlerinin varlığı ile EBV DNA varlığı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptamadık. Sjögren Sendromu olan ve olmayan grupları kendi içinde tekrar analiz ettiğimizde de sonuçların benzer şekilde olduğunu gördük. Mariette ve ark.'nın çalışmasında da EBV DNA varlığı ile otoantikörler arasında bir korelasyon gösterilememiştir [82].

Her ne kadar SS olan ve olmayan gruplar arasında EBV DNA varlığı açısından fark tespit edilememiş olsa da Avrupa kriterlerine göre SS olan grup kendi içinde değerlendirildiğinde EBV DNA varlığı ile biyopsi pozitifliği arasında anlamlı ilişki olduğu gözlenmiştir. Bu durum EBV'nin SS etiyolojisinde direkt bir tetikçi rolü olmasından çok hastalığa yatkınlığı olan bireylerde inflamasyonu arttırıcı bir kofaktör olabileceğini düşündürmektedir. Yine aynı grupta %90 oranında ANA pozitifliği ve bunun SS olmayan gruba göre anlamlı şekilde yüksek olması otoimmüniteye yatkınlığın bir göstergesi olabilir.

Çalışmamızda diğer araştırdığımız ajan CMV idi. Literatürde CMV ve SS ilişkisi ile ilgili daha az sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılan en eski çalışmalardan birinde primer SS hastalarının serumlarında genel popülasyona göre anti CMV antikör prevalansının değişmemesine rağmen daha yüksek oranda CMV'ye karşı kompleman fikse edici antikör varlığı tespit edilmiştir [94]. Yine aynı yıllarda ülkemizde yapılan bir çalışmada da SS hastalarının ve kontrol grubunun serumlarında anti CMV antikör düzeyleri arasında fark saptanmamıştır [95]. Halbuki, Shillito ve ark.'nın daha önceden yaptığı bir çalışmada SS hastalarında normal popülasyona göre 2 kat artmış anti CMV IgG ve 3 kat artmış

anti CMV IgM seviyeleri saptanmıştır [96]. Yine diğer bir çalışmada ELISA ile anti CMV antikorları bakılmış sekonder SS ve kontrol grupları arasında fark bulunamamıştır [97]. Newkirk ve ark.'nın SS olan ve olmayan romatoid artritli hastalarda yaptığı bir çalışmada tükürükten izole edilen mononükleer/epitel hücrelerinde EBV, CMV ve HHV-6 DNA'sı araştırılmış EBV sıklığında iki grup arasında fark yok iken CMV ve HHV-6'nın SS'li grupta daha sık olduğu tespit edilmiş. Anti CMV antikor titreleri arasında anlamlı fark saptanmamış [98]. Van Vooren ve ark. 1995 yılında 30 yaşındaki HIV pozitif olan bir hastada bilateral parotis bezlerinde şişlik ve ağız kuruluğu ile prezente olan jeneralize CMV enfeksiyonu tanımlamışlardır. Hastanın muayenesinde keratokonjunktivits sikka bulguları da olması nedeniyle hasta Sjögren benzeri sendrom olarak nitelendirilmiştir [99].

Bizim çalışmamızda CMV ve SS arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir. Çalışmaya alınan 87 kişiden sadece 3'ünde CMV DNA tespit edilmiş bu 3 kişinin her iki sınıflama sistemine göre SS olmadığı görülmüştür. Dolayısıyla CMV'nin SS etiolojisinde yer aldığına dair objektif bir bulgumuz yoktur.

Sonuç olarak çalışmamız EBV'nin SS'nin etiopatogenezinde özellikle bir kofaktör olarak rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ancak CMV için SS'nin etiolojisinde yer aldığına dair bir bulgu elde edilememiştir. Literatürdeki çalışmalarda hasta gruplarının standart olmaması, çalışmaların sonuçlarının karşılaştırılmasında güçlük yaratmaktadır. Bu virüslerin hastalıktaki rollerinin aydınlatılabilmesi için standardizasyonu sağlanmış, daha geniş serilere sahip

alışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızın da gelecekte yapılacak çalışmalara bir temel oluşturmasını umuyoruz.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamıza katılan Sjögren Sendromlu hastaların tükruk bezi biyopsilerinde Sjögren Sendromu olmayanlara göre EBV DNA varlığı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.
2. Tükruk bezi biyopsilerinde EBV DNA varlığı ve ANA, RF, AntiSSA ve Anti SSB gibi antikorlar arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir.
3. Avrupa kriterlerine göre SS olan hastalarda EBV DNA pozitif olanlarda istatistiksel anlamlı şekilde daha fazla biyopsi pozitifliğine rastlanmıştır.
4. CMV DNA çok az sayıda hastada saptandığından istatistiksel analiz yapılamamış ve SS ile CMV'nin herhangi bir ilişkisi tespit edilememiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet* 2005;366(9482):321-31.
2. Carsons S. Chapter 69 Sjögren's syndrome. In: Firestein GS, Budd RC, Harris ED, McInnes IB, Ruddy S, Sargent JS, editors. *Kelly's Textbook of Rheumatology 8th ed.* Canada: W.B.Saunders Company, 2008.
3. Kabasakal Y, Kitapcioglu G, Turk T, Oder G, Durusoy R, Mete N, et al. The prevalence of Sjögren's syndrome in adult women. *Scand J Rheumatol* 2006;35(5):379-83.
4. Delaleu N, Jonsson MV, Appel S, Jonsson R. New concepts in the pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34(4):833-45.
5. Theander E, Manthorpe R, Jacobsson LT. Mortality and causes of death in primary Sjögren's syndrome: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 2004;50(4):1262-9.
6. Tabbara KF, Vera-Cristo CL. Sjögren syndrome. *Curr Opin Ophthalmol* 2000;11(6):449-54.
7. Rehman HU. Sjögren's syndrome. *Yonsei Med J* 2003;44(6):947-54.
8. Bunim JJ, Buchanan WW, Wertlake PT, Sokoloff L, Bloch KJ, Beck JS, et al. Clinical, pathologic, and serologic studies in Sjögren's syndrome; combined Clinical staff conference at the national institutes of health. *Ann Intern Med* 1964;61:509-30.

9. *García-Carrasco M, Fuentes-Alexandro S, Escárcega RO, Salgado G, Riebeling C, Cervera R. Pathophysiology of Sjögren's syndrome. Arch Med Res 2006;37(8):921-32.*
10. *Ramos-Casals M, Font J. Primary Sjögren's syndrome: current and emergent aetiopathogenic concepts. Rheumatology (Oxford) 2005;44(11):1354-67.*
11. *Cobb BL, Lessard CJ, Harley JB, Moser KL. Genes and Sjögren's syndrome. Rheum Dis Clin North Am 2008;34(4):847-68.*
12. *Guggenbuhl P, Jean S, Jegou P, Grosbois B, Chalès G, Semana G, et al. Primary Sjögren's syndrome: role of the HLA-DRB1*0301-*1501 heterozygotes. J Rheumatol 1998;25(5):900-5.*
13. *Korman BD, Alba MI, Le JM, Alevizos I, Smith JA, Nikolov NP, et al. Variant form of STAT4 is associated with primary Sjögren's syndrome. Genes Immun 2008;9(3):267-70.*
14. *Petrek M, Cermáková Z, Hutýrová B, Miceková D, Drábek J, Rovensky J, et al. CC chemokine receptor 5 and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms in patients with primary Sjögren's syndrome. Clin Exp Rheumatol. 2002;20(5):701-3.*
15. *Morinobu A, Kanagawa S, Koshihara M, Sugai S, Kumagai S. Association of the glutathione S-transferase M1 homozygous null genotype with susceptibility to Sjögren's syndrome in Japanese individuals. Arthritis Rheum 1999;42(12):2612-5.*

16. Delaleu N, Jonsson R, Koller MM. Sjögren's syndrome. *Eur J Oral Sci* 2005;113(2):101-13.
17. Vogelsang P, Jonsson MV, Dalvin ST, Appel S. Role of dendritic cells in Sjögren's syndrome. *Scand J Immunol* 2006;64(3):219-26.
18. Gottenberg JE, Cagnard N, Lucchesi C, Letourneur F, Mistou S, Lazure T, et al. Activation of IFN pathways and plasmacytoid dendritic cell recruitment in target organs of primary Sjögren's syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(8):2770-5.
19. Banchereau J, Pascual V, Palucka AK. Autoimmunity through cytokine-induced dendritic cell activation. *Immunity* 2004;20(5):539-50.
20. van Blokland SC, Wierenga-Wolf AF, van Helden-Meeuwsen CG, Drexhage HA, Hooijkaas H, van de Merwe JP, et al. Professional antigen presenting cells in minor salivary glands in Sjögren's syndrome: potential contribution to the histopathological diagnosis? *Lab Invest* 2000;80(12):1935-41.
21. Mikulowska-Mennis A, Xu B, Berberian JM, Michie SA. Lymphocyte migration to inflamed lacrimal glands is mediated by vascular cell adhesion molecule-1/alpha(4)beta(1) integrin, peripheral node addressin/l-selectin, and lymphocyte function-associated antigen-1 adhesion pathways. *Am J Pathol* 2001;159(2):671-81.
22. Mitsias DI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: why autoimmune epithelitis? *Oral Dis* 2006;12(6):523-32.

23. Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM, Manoussakis MN. Functional expression of a costimulatory B7.2 (CD86) protein on human salivary gland epithelial cells that interacts with the CD28 receptor, but has reduced binding to CTLA4. *J Immunol* 2001;166(5):3107-13.
24. Matsumura R, Umemiya K, Nakazawa T, Ochiai K, Kagami M, Tomioka H, et al. Expression of cell adhesion molecules in tubulointerstitial nephritis associated with Sjögren's syndrome. *Clin Nephrol* 1998;49(2):74-81.
25. Manganelli P, Fietta P. Apoptosis and Sjögren syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2003;33(1):49-65.
26. McArthur C, Wang Y, Veno P, Zhang J, Fiorella R. Intracellular trafficking and surface expression of SS-A (Ro), SS-B (La), poly(ADP-ribose) polymerase and alpha-fodrin autoantigens during apoptosis in human salivary gland cells induced by tumour necrosis factor-alpha. *Arch Oral Biol* 2002;47(6):443-8.
27. Kapsogeorgou EK, Abu-Helu RF, Moutsopoulos HM, Manoussakis MN. Salivary gland epithelial cell exosomes: A source of autoantigenic ribonucleoproteins. *Arthritis Rheum* 2005;52(5):1517-21.
28. Bohnhorst JØ, Bjørgan MB, Thoen JE, Jonsson R, Natvig JB, Thompson KM. Abnormal B cell differentiation in primary Sjögren's syndrome results in a depressed percentage of circulating memory B cells and elevated levels of soluble CD27 that correlate with Serum IgG concentration. *Clin Immunol* 2002;103(1):79-88.

29. Szodoray P, Jonsson R. *The BAFF/APRIL system in systemic autoimmune diseases with a special emphasis on Sjögren's syndrome. Scand J Immunol 2005;62(5):421-8.*
30. Mariette X. *Therapeutic potential for B-cell modulation in Sjögren's syndrome. Rheum Dis Clin North Am 2008;34(4):1025-33.*
31. Witte T. *Antifodrin antibodies in Sjogren's syndrome: a review. Ann N Y Acad Sci 2005;1051:235-9.*
32. Weaver CT, Murphy KM. *T-cell subsets: the more the merrier. Curr Biol 2007;17(2):R61-3.*
33. Fox RI, Stern M. *Sjögren's syndrome: mechanisms of pathogenesis involve interaction of immune and neurosecretory systems. Scand J Rheumatol Suppl 2002;(116):3-13.*
34. Dawson LJ, Caulfield VL, Stanbury JB, Field AE, Christmas SE, Smith PM. *Hydroxychloroquine therapy in patients with primary Sjögren's syndrome may improve salivary gland hypofunction by inhibition of glandular cholinesterase. Rheumatology (Oxford) 2005;44(4):449-55.*
35. Porola P, Laine M, Virkki L, Poduval P, Kontinen YT. *The influence of sex steroids on Sjögren's syndrome. Ann N Y Acad Sci 2007;1108:426-32.*
36. Tzioufas AG, Voulgarelis M. *Update on Sjögren's syndrome autoimmune epithelitis: from classification to increased neoplasias. Best Pract Res Clin Rheumatol 2007;21(6):989-1010.*
37. Kassan SS, Moutsopoulos HM. *Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. Arch Intern Med 2004;164(12):1275-84.*

38. Al-Hashimi I, Khuder S, Haghighat N, Zipp M. Frequency and predictive value of the clinical manifestations in Sjögren's syndrome. *J Oral Pathol Med* 2001;30(1):1-6.
39. 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.
40. Bowman SJ. Patient-reported outcomes including fatigue in primary Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34(4):949-62.
41. Fox RI, Liu AY. Sjögren's syndrome in dermatology. *Clin Dermatol* 2006;24(5):393-413.
42. Parke AL. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34(4):907-20.
43. Barendregt PJ, van den Bent MJ, van Raaij-van den Aarssen VJ, van den Meiracker AH, Vecht CJ, et al. Involvement of the peripheral nervous system in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2001;60(9):876-81.
44. Theander E, Jacobsson LT. Relationship of Sjögren's syndrome to other connective tissue and autoimmune disorders. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34(4):935-47.
45. Ramos-Casals M, Font J, Garcia-Carrasco M, Brito MP, Rosas J, Calvo-Alen J, et al. Primary Sjögren syndrome: hematologic patterns of disease expression. *Medicine (Baltimore)* 2002;81(4):281-92.

46. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. *The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. Arch Intern Med 2005;165(20):2337-44.*
47. Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. *Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in Sjögren's syndrome: risks, management, and prognosis. Rheum Dis Clin North Am 2008;34(4):921-33.*
48. Manthorpe R. *Sjögren's syndrome criteria. Ann Rheum Dis 2002;61(6):482-4.*
49. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. *European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. 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.*
50. Wiseman LR, Faulds D. *Oral pilocarpine: a review of its pharmacological properties and clinical potential in xerostomia. Drugs 1995;49(1):143-55.*
51. Shiozawa S, Tanaka Y, Shiozawa K. *Single-blinded controlled trial of low-dose oral IFN-alpha for the treatment of xerostomia in patients with Sjögren's syndrome. J Interferon Cytokine Res 1998;18:255.*
52. Kruize AA, Hené RJ, Kallenberg CG, van Bijsterveld OP, van der Heide A, Kater L, et al. *Hydroxychloroquine treatment for primary Sjögren's syndrome: a two year double blind crossover trial. Ann Rheum Dis 1993;52(5):360-4.*

53. Fox RI, Dixon R, Guarrasi V, Krubel S. Treatment of primary Sjögren's syndrome with hydroxychloroquine: a retrospective, open-label study. *Lupus* 1996;5 Suppl 1:S31-6.
54. Carsons SE. Issues related to clinical trials of oral and biologic disease-modifying agents for Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34(4):1011-23.
55. van Woerkom JM, Kruize AA, Geenen R, van Roon EN, Goldschmeding R, Verstappen SM, et al. Safety and efficacy of leflunomide in primary Sjögren's syndrome: a phase II pilot study. *Ann Rheum Dis* 2007;66(8):1026-32.
56. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, Baron G, Goetz J, Hachulla E, et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjögren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjögren's Syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum* 2004;50(4):1270-6.
57. Sankar V, Brennan MT, Kok MR, Leakan RA, Smith JA, Manny J, et al. Etanercept in Sjögren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004;50(7):2240-5.
58. Thanou-Stavraki A, James JA. Primary Sjogren's syndrome: current and prospective therapies. *Semin Arthritis Rheum* 2008;37(5):273-92.
59. Ramos-Casals M, Muñoz S, Zerón PB. Hepatitis C virus and Sjögren's syndrome: trigger or mimic? *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34(4):869-84.

60. Arrieta JJ, Rodríguez-Iñigo E, Ortiz-Movilla N, Bartolomé J, Pardo M, Manzarbeitia F, et al. *In situ detection of hepatitis C virus RNA in salivary glands. Am J Pathol* 2001;158(1):259-64.
61. Toussirot E, Le Huédé G, Mougin C, Balblanc JC, Bettinger D, Wendling D. *Presence of hepatitis C virus RNA in the salivary glands of patients with Sjögren's syndrome and hepatitis C virus infection. J Rheumatol* 2002;29(11):2382-5.
62. James JA, Harley JB, Scofield RH. *Role of viruses in systemic lupus erythematosus and Sjögren syndrome. Curr Opin Rheumatol* 2001;13(5):370-6.
63. Mariette X, Agbalika F, Zucker-Franklin D, Clerc D, Janin A, Cherot P, et al. *Detection of the tax gene of HTLV-I in labial salivary glands from patients with Sjögren's syndrome and other diseases of the oral cavity. Clin Exp Rheumatol* 2000;18(3):341-7.
64. Niller HH, Wolf H, Minarovits J. *Regulation and dysregulation of Epstein-Barr virus latency: implications for the development of autoimmune diseases. Autoimmunity* 2008;41(4):298-328.
65. Toussirot E, Roudier J. *Epstein-Barr virus in autoimmune diseases. Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22(5):883-96.
66. Hiraki A, Fujii N, Masuda K, Ikeda K, Tanimoto M. *Genetics of Epstein-Barr virus infection. Biomed Pharmacother* 2001;55(7):369-72.
67. Fox RI, Luppi M, Kang HI, Pisa P. *Reactivation of Epstein-Barr virus in Sjögren's syndrome. Springer Semin Immunopathol* 1991;13(2):217-31.

68. Navone R, Lunardi C, Gerli R, Tinazzi E, Peterlana D, Bason C, et al. Identification of tear lipocalin as a novel autoantigen target in Sjögren's syndrome. *J Autoimmun* 2005;25(3):229-34.
69. Burns JC. Persistent cytomegalovirus infection--the etiology of Sjogren's syndrome. *Med Hypotheses* 1983;10(4):451-60.
70. Locht H, Pelck R, Manthorpe R. Clinical manifestations correlated to the prevalence of autoantibodies in a large (n=321) cohort of patients with primary Sjögren's syndrome: a comparison of patients initially diagnosed according to the Copenhagen classification criteria with the American-European consensus criteria. *Autoimmun Rev* 2005;4(5):276-81.
71. Gálvez J, Sáiz E, López P, Pina MF, Carrillo A, Nieto A, et al. Diagnostic evaluation and classification criteria in Sjögren's Syndrome. *Joint Bone Spine* 2009;76(1):44-9.
72. Pillemer SR, Matteson EL, Jacobsson LT, Martens PB, Melton LJ 3rd, O'Fallon WM, et al. Incidence of physician-diagnosed primary Sjögren syndrome in residents of Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 2001;76(6):593-9.
73. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Siozos C, Drosos AA. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in north-west Greece, 1982-2003. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(2):187-91.
74. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino-Montes J, et al. Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008;87(4):210-9.

75. Ioannidis JP, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2002;46(3):741-7.
76. García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, Pallarés L, Calvo-Alen J, Cervera R, et al. Primary Sjögren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine (Baltimore)* 2002;81(4):270-80.
77. Whittingham S, McNeilage J, Mackay IR. Primary Sjögren's syndrome after infectious mononucleosis. *Ann Intern Med* 1985;102(4):490-3.
78. Fox RI, Pearson G, Vaughan JH. Detection of Epstein-Barr virus-associated antigens and DNA in salivary gland biopsies from patients with Sjogren's syndrome. *J Immunol* 1986;137(10):3162-8.
79. Yamaoka K, Miyasaka N, Yamamoto K. Possible involvement of Epstein-Barr virus in polyclonal B cell activation in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1988;31(8):1014-21.
80. Tateishi M, Saito I, Yamamoto K, Miyasaka N. Spontaneous production of Epstein-Barr virus by B lymphoblastoid cell lines obtained from patients with Sjögren's syndrome. Possible involvement of a novel strain of Epstein-Barr virus in disease pathogenesis. *Arthritis Rheum* 1993;36(6):827-35.
81. Saito I, Serenius B, Compton T, Fox RI. Detection of Epstein-Barr virus DNA by polymerase chain reaction in blood and tissue biopsies from patients with Sjogren's syndrome. *J Exp Med* 1989;169(6):2191-8.

82. Mariette X, Gozlan J, Clerc D, Bisson M, Morinet F. Detection of Epstein-Barr virus DNA by in situ hybridization and polymerase chain reaction in salivary gland biopsy specimens from patients with Sjögren's syndrome. *Am J Med* 1991;90(3):286-94.
83. Wen S, Shimizu N, Yoshiyama H, Mizugaki Y, Shinozaki F, Takada K. Association of Epstein-Barr virus (EBV) with Sjögren's syndrome: differential EBV expression between epithelial cells and lymphocytes in salivary glands. *Am J Pathol* 1996;149(5):1511-7.
84. Horiuchi M, Yamano S, Inoue H, Ishii J, Nagata Y, Adachi H, et al. Possible involvement of IL-12 expression by Epstein-Barr virus in Sjögren syndrome. *J Clin Pathol* 1999;52(11):833-7.
85. Venables PJ, Ross MG, Charles PJ, Melsom RD, Griffiths PD, Maini RN. A seroepidemiological study of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in rheumatoid arthritis and sicca syndrome. *Ann Rheum Dis* 1985;44(11):742-6.
86. Venables PJ, Teo CG, Baboonian C, Griffin BE, Hughes RA. Persistence of Epstein-Barr virus in salivary gland biopsies from healthy individuals and patients with Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol* 1989;75(3):359-64.
87. Schuurman HJ, Schemmann MH, de Weger RA, Aanstoot H, Hene R. Epstein-Barr virus in the sublabial salivary gland in Sjögren's syndrome. *Am J Clin Pathol* 1989;91(4):461-3.

88. Syrjänen S, Kärjä V, Chang FJ, Johansson B, Syrjänen K. Epstein-Barr virus involvement in salivary gland lesions associated with Sjögren's syndrome. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1990;52(4):254-9.
89. Deacon EM, Matthews JB, Potts AJ, Hamburger J, Bevan IS, Young LS. Detection of Epstein-Barr virus antigens and DNA in major and minor salivary glands using immunocytochemistry and polymerase chain reaction: possible relationship with Sjögren's syndrome. *J Pathol* 1991;163(4):351-60.
90. Merne ME, Syrjänen SM. Detection of Epstein-Barr virus in salivary gland specimens from Sjögren's syndrome patients. *Laryngoscope* 1996;106(12 Pt1):1534-9.
91. Perrot S, Calvez V, Escande JP, Dupin N, Marcelin AG. Prevalences of herpesviruses DNA sequences in salivary gland biopsies from primary and secondary Sjögren's syndrome using degenerated consensus PCR primers. *J Clin Virol* 2003;28(2):165-8.
92. Trimeche M, Ziadi S, Amara K, Khelifa M, Bahri F, Mestiri S, Braham H, Hachana M, Sriha B, Mokni M, Korbi S. [Prevalence of Epstein-Barr virus in Sjögren's syndrome in Tunisia]. *Rev Med Interne* 2006;27(7):519-23.
93. Mackay IM. Real-time PCR in the microbiology laboratory. *Clin Microbiol Infect* 2004;10(3):190-212.

94. Thorn JJ, Oxholm P, Andersen HK High levels of complement fixing antibodies against cytomegalovirus in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1988;6(1):71-4.
95. Irkeç M, Oğüt MS, Ustaçelebi S. Assessment of viral factors in the etiopathogenesis of Sjögren's syndrome. *Mikrobiyol Bul* 1988;22(3):254-9.
96. Shillito EJ, Daniels TE, Whitcher JP, Vibeke Strand C, Talal N, Greenspan JS. Antibody to cytomegalovirus in patients with Sjögren's syndrome. As determined by an enzyme-linked immunosorbent assay. *Arthritis Rheum* 1982;25(3):260-5.
97. Scully C. Sjögren's syndrome: no demonstrable association by serology of secondary Sjögren's syndrome with cytomegalovirus. *J Oral Pathol Med* 1990;19(1):43-4.
98. Newkirk MM, Watanabe Duffy KN, Leclerc J, Lambert N, Shiroky JB. Detection of cytomegalovirus, Epstein-Barr virus and herpes virus-6 in patients with rheumatoid arthritis with or without Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1994;33(4):317-22.
99. Van Vooren JP, Farber CM, Daelemans P, Delforge ML, Liesnard C. Acute Sjögren-like syndrome as the first manifestation of a generalized CMV infection in a patient with AIDS. *J Laryngol Otol* 1995;109(11):1113-4.

8. ÖZET

Sjögren Sendromu (SS) egzokrin bezlerin lenfositik infiltrasyonu ile karakterize ancak diğer pek çok organ tutulumuna da yol açabilen kronik sistemik otoimmün bir hastalıktır. Hastalık gözyaşı ve tükürük bezlerinin tutulumuna bağlı olarak genellikle göz ve ağız kuruluğu ile kendini belli eder. Toplumda en yüksek prevalansa sahip üç otoimmün hastalıktan biri olmasına rağmen sahip olduğu karmaşık patobiyoloji ve sınıflama kriterlerindeki farklılıklar hastalığa tanı konmasında güçlükleri beraberinde getirmektedir. Etiyolojisi halen bilinmeyen SS’de genetik faktörlerle beraber çevresel faktörler de suçlanmıştır. Bu çevresel faktörler içerisinde virüsler, özellikle de herpes grubu virüslerden EBV ve CMV en dikkat çekici olanlarıdır.

EBV ve CMV’nin SS ile ilişkisini araştırmaya yönelik çalışmaların bazılarında güçlü ilişki gösterilmişken diğerlerinde böyle güçlü bir ilişkinin olmadığı yönünde bulgular bildirilmiştir. Biz de çalışmamıza SS ön tanısı ile takip ettiğimiz ve tanıyı kesinleştirmek için tükürük bezi biyopsisi yaptığımız 87 hastayı dahil ettik. Her hastanın biyopsi örneğinde gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu yöntemiyle EBV ve CMV DNA varlığını araştırdık. Hastaları hem Avrupa hem de revize edilmiş Avrupa Amerika konsensus kriterlerine göre SS olup olmamalarına göre sınıfladıktan sonra elde ettiğimiz verileri hastaların klinik ve serolojik bulguları ile karşılaştırdık. Sonuçta her iki sınıflama kriterine göre SS olan gruplarla olmayan gruplar arasında EBV DNA varlığı açısından istatistiksel anlamlı fark olmadığını saptadık. Ancak Avrupa kriterlerine göre SS olan hastalardan tükürük bezi biyopsilerinde fokus skoru 1 ve üzerinde olup biyopsisi

pozitif kabul edilenlerde biyopsisi negatif olanlara göre EBV varlığının anlamlı şekilde daha fazla olduğunu gördük. Çalışmaya alınan hastalardan sadece 3 tanesinde CMV DNA olduğunu bu hastaların da SS olmayan gruba dahil olduklarını tespit ettik.

Bu bulgular EBV'nin SS etiyolojisinde tetikleyici bir ajan olmaktan çok genetik yatkınlığı olan bireylerde otoimmün yanıtı arttırıcı bir kofaktör olabileceğini göstermektedir. CMV'nin ise SS patogenezinde yer aldığına dair herhangi bir bulgu elde edilememiştir.

Anahtar kelimeler: Sjögren Sendromu, EBV ve CMV, tükürük bezi biyopsisi

9. SUMMARY

Sjögren's syndrome is a chronic systemic autoimmune disease characterized by lymphocytic infiltration of the exocrine glands as well as involvement of many other extraglandular tissues. The disease mainly presents itself with symptoms of dry eye and dry mouth due to involvement of the salivary and lacrimal glands. Although it is one of the most common autoimmune diseases seen in the population, due to its complicated pathobiology and the differences between the classification criteria, the diagnosis is difficult to make. The etiology of Sjögren's syndrome is still unknown but genetic predisposition together with the environmental factors are the most investigated factors. Among the environmental factors viruses especially the Epstein Barr virus and the Cytomegalovirus have long been investigated.

The studies up to date have announced conflicting results concerning the relationship between these two viruses and the disease. In our study, 87 patients that admitted to our rheumatology clinic and have been followed up with the suspicion of Sjögren's syndrome were involved. We performed minor salivary gland biopsy to every patient to confirm the diagnosis and while taking the biopsy, a specimen was separated for the real time polymerase chain reaction study for the detection of EBV and CMV DNA. Then, we classified the patients according to both the European and the revised American European Consensus Group criteria as having Sjögren's syndrome or not. We compared the results of the molecular study with the clinical and serological findings of the patients. We found that in terms of the presence of EBV DNA in the salivary glands, there was no

statistically significant difference between the patients having Sjögren's syndrome or not according to either criteria. But interestingly among the patients classified as having Sjögren's syndrome according to European preliminary criteria, the association between the positive biopsies that had focus score ≥ 1 and presence of EBV DNA in the salivary glands was found to be statistically significant ($p=0,018$). The CMV DNA was detected in only 3 of the patients involved and they were all in the non-Sjögren group.

Altogether these data suggest that EBV may act as a cofactor in the pathogenesis of Sjögren's syndrome increasing the autoimmune response in the genetically susceptible individuals rather than a trigger itself. But according to our results we have no evidence suggesting any relationship between CMV infection and Sjögren's syndrome.

Keywords: Sjögren's syndrome, EBV and CMV, salivary gland biopsy

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Zeynep PEKER KOÇ
Ünvanı : Tıp Doktoru
Doğum Tarihi ve Yeri : 05.11.1979, İstanbul
E-mail : zpekerkoc@gmail.com
Yabancı Dil : İngilizce

ÖĞRENİM DURUMU

1985-1990 Nilüfer Hatun İlkokulu, İstanbul
1990-1997 Nişantaşı Anadolu Lisesi, İstanbul
1997-2003 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul
2004-2009 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları
AD'de Arş. Gör. Dr.