

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI ROMATOLOJİ BİLİM
DALI**

**PRİMER SJÖGREN SENDROMLU HASTALARDA
KOGNİTİF FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. MEHMET ENGİN TEZCAN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ŞEMİNUR HAZNEDAROĞLU**

**ANKARA
HAZİRAN 2012**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI ROMATOLOJİ BİLİM
DALI**

**PRİMER SJÖGREN SENDROMLU HASTALARDA
KOGNİTİF FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. MEHMET ENGİN TEZCAN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ŞEMİNUR HAZNEDAROĞLU**

**Bu tez Romatoloji Eğitim ve Araştırma Derneği tarafından RAED
AD-100 proje numarası ile desteklenmiştir.**

ANKARA

HAZİRAN 2012

KABUL VE ONAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Mehmet Engin Tezcan
Baba Adı	Mehmet Ertin
Doğum Yeri/Tarihi	Ankara/1978
Diploma Tarihi/Diploma No	29.06.2002/02311149
Mezun Olduğu Fakülte	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları/Romatoloji
İhtisas Süresi	Yıl: 3 Ay:2
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

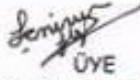
UZMANLIK TEZİNİN ADI: Primer Sjögren Sendromlu Hastalarda Kognitif
Fonksiyonların Değerlendirilmesi

JÜRİ KARARI: Tez sınavından başarı ile geçmiştir. 14.06.2012

JÜRİ ÜYELERİ



BAŞKAN
Prof. Dr. Berna Göker



Prof. Dr. Şeminur Haznedaroğlu
(Tez Yöneticisi)



Prof. Dr. Yosemin Ertin

TEŞEKKÜR

Bu tezin planlanmasında, yürütülmesinde ve yazılmasında emeği geçen ve destek olan Prof. Dr. Şeminur Haznedaroğlu'na,

Tezin temelini teşkil eden testleri yapan ve değerlendiren Doç. Dr. Emine Belgin Koçer'e,

Üç yıl boyunca beraber çalıştığım, İç Hastalıkları Anabilimdalı Romatoloji Bilimdalı Başkanı Prof. Dr. Berna Göker'e, İç Hastalıkları Anabilimdalı Romatoloji Bilimdalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mehmet Akif Öztürk'e, İç Hastalıkları Anabilimdalı Romatoloji Bilimdalı Yandal Araştırma Görevlileri Dr. Arif Kaya'ya, Dr. Abdurrahman Tufan'a, Dr. Rıdvan Mercan'a ve Dr. Berivan Bitik'e,

Bana sonsuz sevgi ve desteklerini esirgemeyen eşim Kadriye Aydın Tezcan ve aileme teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Kabul onay.....	I
Teşekkür.....	II
Şekiller.....	VI
Tablolar.....	VII
İçindekiler	
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Sjögren Sendromu Tanı Kriterleri	3
2.2 Sjögren Sendromu Epidemiyoloji	5
2.3 Sjögren Sendromu Otoantikorlar ve Etyopatogenezi	5
2.4 Sjögren Sendromu Kliniği	8
2.4.1 Oral ve Göz Tutulumu	8
2.4.2 Ekstraglandüler Sistemik Tutulum	9
2.4.3 Sjögren Sendromu ve Nörolojik Tutulum	11
2.5 Sjögren Sendromu Tedavi	12
2.6 Kognitif Fonksiyon ve Bellek	14
2.7 Sjögren Sendromu ve Kognitif Durum	16
3.MATERYAL VE METOD	18
3.1 Metod	18

3.2 Kognitif Fonksiyon testleri	19
3.2.1 Mini-mental durum değerlendirme skoru (MMS)	19
3.2.2 Sol hemisfer fonksiyonunu ölçen testler	21
3.2.2.1 Sayı Dizisi Öğrenme Testi (SDLT)	21
3.2.2.2 Boston İsimlendirme Testi (BNT)	21
3.2.3 Sağ hemisfer fonksiyonunu ölçen testler	22
3.2.3.1 Benton Çizgi Yönünü Belirleme Testi	22
3.2.3.2 Saat Çizme Testi	24
3.2.4 Frontal bölge fonksiyonunu ölçen testler	26
3.2.4.1 Stroop Testi (SIT)	26
3.2.5 Depresyon değerlendirme ölçekleri	27
3.2.5.1 Hamilton depresyon ölçeri	27
3.2.5.2 Beck depresyon envanteri	28
3.3 İstatistik yöntemleri	30
4. BULGULAR	31
4.1 Hastaların demografik ve sosyokültürel özellikleri	31
4.2 Hastaların tıbbi özellikleri	31
4.3 Hastaların laboratuvar özellikleri	34
4.4 Kognitif Fonksiyon testleri	36
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	46
7. REFERANSLAR	48

8.ÖZET	56
9.SUMMARY	57
10.ÖZGEÇMİŞ	58

ŞEKİLLER

Şekil 1. Sjögren sendromu patogenezi

Şekil 2. Minimental Test formu

Şekil 3. Boston İsimlendirme testi kısa formu

Şekil 4. Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi değerlendirme çizelgesi

Şekil 5. Saat Çizme testi formu

Şekil 6. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği formu

Şekil 7. Beck Depresyon Envanteri Formu

TABLÖLAR

Tablo 1. Amerikan-Avrupa Uzlaşma Grubunun Kriterleri

Tablo 2. Hastaların meslek özellikleri

Tablo 3. Hastaların ilk semptomları

Tablo 4. Sjögren Sendromu tanı kriterlerinin hastalarda bulunma özellikleri

Tablo 5. Antinükleer antikor boyanma özellikleri

Tablo 6. Antinükleer antikor boyanma kuvvetleri

Tablo 7. Sayı dizisi öğrenme testi skorları

Tablo 8. Çizgi yönü belirleme testi skorları

Tablo 9. Stroop test tamamlama süreleri

1.GİRİŞ

Sjögren Sendromu, ekzokrin bezlerin lenfositik infiltrasyonu ile karakterize, kronik oto-immün bir hastalıktır. Ekzokrinopati, herhangi bir başka bir romatolojik hastalığa bağlı değilse primer sjögren sendromu; romatoid artrit, sistemik lupus eritematozis ve progressif sistemik skleroz gibi başka bir romatolojik hastalık varlığında gözleniyorsa sekonder sjögren sendromu olarak adlandırılmaktadır. Tükürük ve gözyaşı bezlerinin tutulumuna bağlı, sjögren sendromunun en sık semptomları olan ağız ve göz kuruluğu gözlenmektedir [1]. Sjögren Sendromunda, ekstraplandüler tutulum da bulunabilir. Bu tutulumlar viseral (akciğer, kalp, böbrek, gastrointestinal sistem, endokrin, santral ve periferik sinir sistemi tutulumu) ve non-visseral (deri, artralji ve miyalji) olarak sınıflandırılabilir.

Nörolojik tutulum, sjögren sendromu hastalarının %20'sinde gözlenmektedir [2]. Santral sinir sistemi tutulumu, kraniyel nöropati, miyelopati, periferik nöropati gözlenebilir. Depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik semptomlarda tespit edilebilmektedir. Psikiyatrik semptomların sık olması, otoimmün duruma bağlı oluşan stressden bağımsız, altta yatan hastalığa ikincil olduğu düşünülmektedir. [3]. Sjögren hastalarında özellikle frontal lob fonksiyonunda, hafızayı ölçen nöropsikometrik testlerde ve beyin pozitron emisyon tomografisinde anormallikler bildirilmiştir[4]. Hastalarda hafıza ve konsantrasyon problemleri de gözlenebilmektedir.

Bu alışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç hastalıkları Anabilim dalı Romatoloji Bilim dalı polikliniğine başvuran Sjögren sendromlu hastalarda kognitif disfonksiyon değerdendirilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

Sjögren sendromu, ekzokrin bezlerin kronik otoimmün hastalığıdır. Tutulan ekzokrin bezlerde, lenfositik infiltrasyon gözlenmektedir. Lenfositik infiltrasyona bağlı glandüler bezlerde hasar ve ona bağlı salgı fonksiyonunda bozulma gözlenmektedir. Ekzokrin bezlerin dışında da deri, akciğer, kalp, böbrek, santral ve periferik sinir sistemi, hemapoetik sistem tutulumları ve lenfoproliferatif hastalıklar gözlenebilmektedir. En sık semptom olarak ağız ve göz kuruluğu, ilgili glandüler bezlerin hasarı ile açığa çıkmaktadır. Tanısı Avrupa Uzlaşma Grubunun kriterlerine göre konmaktadır. Beraberinde başka bir otoimmün hastalığın bulunmasına göre primer ve sekonder olarak sınıflandırılmaktadır. Tedavisinde steroid ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, hastalık modifiye edici tedaviler kullanılabilir. Sitotoksik tedaviler, sistemik tutulumlu hastalara uygulanmaktadır.

2.1 Sjögren Sendromu Tanı Kriterleri

Sjögren tanısı Amerikan-Avrupa Uzlaşma Grubunun kriterlerine göre konmaktadır[5]. Kriterler Tablo 1’de gösterilmektedir:

Tablo 1. Amerikan-Avrupa Uzlaşma Grubunun Kriterleri

I. Oküler belirtiler, Aşağıdaki sorulardan en az birine olumlu yanıt:

1. En az üç aydır, günlük, inatçı, sıkıntılı kuru göz şikayetiniz var mı?
2. Gözlerde tekrarlayan kum veya çakıl hissi var mı?
3. Günde en az 3 kez suni gözyaşı kullanıyor musunuz?

II. Oral belirtiler, Aşağıdaki sorulardan en az birine olumlu yanıt:

1. En az üç aydır, günlük ağız kuruluğu hissi var mı?
2. Yetişkin olarak tekrarlayan ve inatçı tükürük bezi şişliği var mı?
3. Kuru gıdaları yutarken sık sık sıvı içecek içmeniz gerekiyor mu?

III. Oküler belirtiler, göz tutulumu nesnel kanıtı olarak aşağıdaki iki testten en az biri için olumlu bir sonuç bulunması:

1. Anestezi olmadan yapılan Schirmer testi sonucu, (5 dakika $\leq$ 5 mm)
2. Rose Bengal testi puanı veya diğer göz boya testleri skoru ($\geq$ 4 van Bijsterveld puanlama sistemine göre)

IV. Histopatoloji:

gözlenen, fokal lenfositik siyaloadenit gözlenmesi. Fokus skorunun $\geq$ 1 olması gerekmektedir.

Fokus skoru normal görünümlü asinüs dokusuna komşu 4 mm² bez dokusunda en az 50'den fazla lenfositin oluşturduğu odak sayısıdır.

V. Tükürük bezi tutulumu:

1. Stimule edilmemiş tükürük miktarı (15 dakika $\leq$ 1,5 ml)
2. Parotis sialografisinde, ana kanallarda tıkanıklık olmadan diffüz sialektasis (punktat, kaviter veya destrüktif patern)
3. Tükürük bezi sintigrafisinde gecikmiş uptake, azalmış tükürük konsantrasyonu, gecikmiş atılım gözlenmesi

VI. Otoantikörler: Aşağıdaki otoantikörlerin serumda pozitifliği

1. Ro (SSA) ve La (SSB) antijenlerine karşı antikörlerinden birinin veya her ikisinin pozitifliği
-

Primer Sjögren sendromu tanısı için serolojinin veya histolojinin en az birinin pozitif olması koşulu ile 6 maddeden herhangi 4'ünün pozitif olması veya objektif kriterler olan III,IV,V,VI maddelerinden herhangi 3'ünün pozitif olması gerekmektedir. Sjögren Sendromu dışlama kriterleri ise boyun ve baş bölgesine radyoterapi alınmış olması, hepatit C infeksiyonu, AIDS hastalığı, süregelen lenfoma varlığı, sarkoidoz, graft versus host hastalığı, yarılanma ömrünün 4 katından daha az süredir antikolinerjik ilaç kullanılmasıdır. Kesin tanısı konmuş diğer bir bağ dokusu hastalığı veya Sjögren Sendromu ile ilişkili hastalık varlığında I. veya II. madde pozitifliği olduğu halde, III,IV,V. maddelerden herhangi 2'sinin pozitif olması ikincil Sjögren Sendromu tanısını koydurmaktadır.

2.2 Sjögren Sendromu Epidemiyoloji

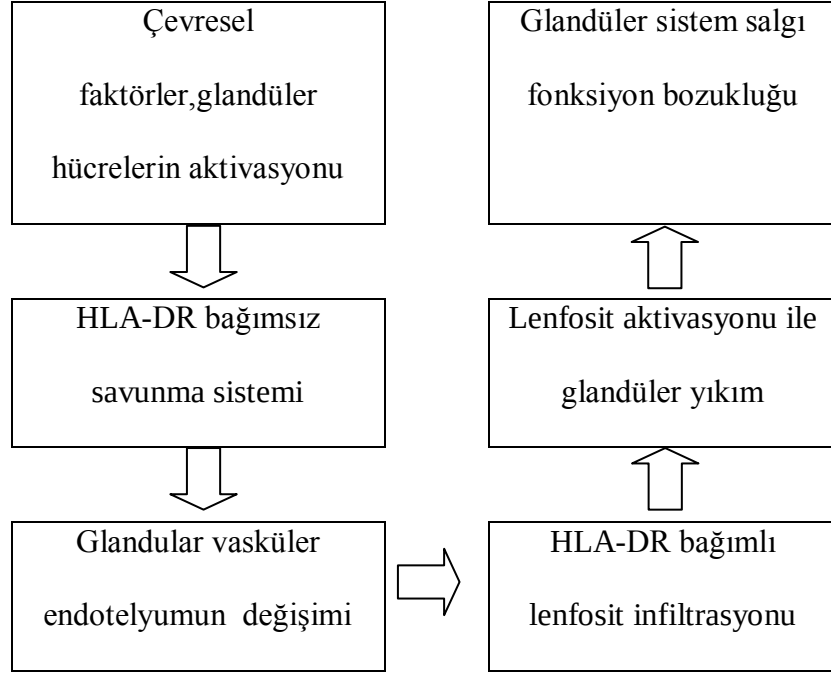
Primer sjögren sendromunun toplumda prevalansı yaklaşık % 0,5 olarak tespit edilmiştir. Kadınlarda daha sık gözlenmektedir. Kadın, erkek oranı dokuza bir olarak bulunmuştur[1]. Gerek sıklığı, gerekse kadınlarda daha fazla görülmesi, sistemik lupus eritematozus hastalık popülasyonu ile benzerlik göstermektedir[6]. Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus ve progressive sistemik skleroz ile beraber en sık gözlenen üç romatolojik hastalıktan biridir. İki ayrı yaş döneminde artış göstermektedir: Menarş sonrası 20-30'lu yaşlar ve menapoz sonrası 50'li yaşların ortasında daha sık gözlenmektedir[1].

2.3 Sjögren Sendromu Otoantikörler ve Etyopatogenezi

Hastalığın patolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Patogenez multifaktöriyel nedenlere bağlanmıştır. Genetik alt yapısı olan bireylerde, çevresel

faktörlerin tetiklediği inflamasyon ile hastalığın ortaya çıktığı düşünülmektedir[1].

Şekil 1’de Sjögren Sendromun patogenezi özetlenmiştir.



Şekil 1. Sjögren sendromu patogenezi

Patogeneizde ilk basamak, glandüler vasküler endotelyal, glandüler epitel hücreler veya bu hücrelerden daha alt tabakada bulunan, stromal veya dendritik hücrelerde aktivasyon ile başlamaktadır[7]. En kritik aşamanın salgı bezine lenfosit göçünü arttıran adhesive proteinlerinin artışı ve lenfosit ve dendritik hücrelerin beze yerleşmesine yardımcı olacak kemokinlerin salgılanmasıdır[8]. Organ tutulumunda gözlenen spesifik lenfosit birikimine, etkilenen dokuda bulunan dendritik hücrelerdeki anormalliklerin yolaçtığı düşünülmektedir[9].

Çevresel faktör olarak, bezin viral enfeksiyonları veya dendritik hücreleri veya bez hücrelerini aktive ederek HLA bağımsız innate immün sistemi tetikleyen bez dışı bölgenin enfeksiyonu ön planda düşünülmektedir. Bu faktörler, toll ve

toll benzeri reseptörleri kullanmaktadır. Bu mekanizma ile lenfosit göçüne yol açan adhezif moleküller ve kemokinler salgılanmaktadır. Migrasyon ve yerleşme safhası innate immün sistem sayesinde olmaktadır. Beze yerleşen lenfositler, dendritik ve epitelyal hücrelerle etkileşirler. Bez içinde T ve B lenfositlerin aktivasyonu, HLA-DR bağımlı mekanizma ve uygun kostimulatörler aracılığı ile olmaktadır. Bu aşamada kazanılmış immün mekanizmalar devreye girererek, otoantikorları ve hafıza lenfositlerini aktive etmektedir. Bez dışı visseral organ tutulumlarını lenfosit infiltrasyonları veya oluşan otoantikorlar yol açmaktadır[1]. Kazanılmış ve innate immün sistemler, birbirlerine kostimulasyon yapabilirler [10].Tip 1 ve Tip 2 interferonlar da bu süreçte önemli rol oynamaktadır.

Sjögren Sendromu patogenezi, özet olarak viral veya nonviral başlatıcı faktör sayesinde bez hücrelerinde hücresel nekroz veya apoptoz ile hücre yüzeylerinde SS-A protein ekspresyonu, hasarlı bezden salınan sitokinler ile lenfositlerin ve dendritik hücrelerin beze göçü ve yerleşmesi, T-helper lenfosit yardımı ile HLA-DR pozitif B-lenfositler tarafından SS-A proteinine karşı antikor salgılanması, SS-A içeren immunkompleks oluşumu ve bez içindeki dendritik hücrelerin toll reseptörlerine bu kompleksin bağlanması ve dendritik hücrelerden interferon 1 salgılanarak lenfosit göçü ve yerleşmesinin artması ve sonuç olarak bezde apoptoz ve hasar meydana gelmesidir. Bu kısır döngü, SS-A proteinine karşı antikor oluşturabilecek ve SS-A içeren immunkomplekse karşı dendritik hücrelerdeki toll reseptörlerin uyarılarak, yanıt açığa çıkarabilecek genetik yatkınlıktaki kişilerde görülmektedir.

Genelde salgı bezlerinde kısmi yıkım gözlenmektedir. Ancak hasarlı bezden salınan lokal sitokinler, metalloproteinazlar ve otoantikorlar sağlam bezin çalışmasını da etkilemektedir[11].

2.4 Sjögren Sendromu Kliniği

2.4.1 Oral ve Göz Tutulumu

Sjögren Sendromu, etkilediği ekzokrin bezler ve ekzokrin bez dışı organlara göre semptomlara yol açmaktadır.

Gözde görülen karakteristik bulgusu kerakonjuktivit sikkadır. Lakrimal bezlerin lenfositik infiltrasyonuna bağlıdır. Kuru göz, kornea ve onu kaplayan göz yaşı filminin bütünlüğünü gösteren, Rose bengal, lisamin yeşili ve floresan boya ve ek olarak göz yaşı yıkım zamanı ile objektif olarak gösterilebilir. Ciddi keratokonjiktivitis sicca ile beraber, korneal abrazyon ve korneal erime de meydana gelebilir[1]. Ayırıcı tanıda blefarit, herpatik keratit, konjuktivit, bleferospazm ve anterior üveit düşünülmelidir. Ayrıca anksiyete, depresyon ve bazı ilaçlarda kuru göz şikayetini arttırmaktadır[12].

Oral semptomlar, minör tükürük bezlerinin, lenfositik infiltrasyonuna bağlıdır. Ağızda kuruma, yutma ve konuşma güçlüğü gözlenmektedir. Oral candidiazis sık olarak görülmektedir. Diş ve dişeti hastalıkları daha sık oluşabilir. Ağız kuruluğu, minör tükürük bezlerinin tamamen yıkımına bağlı olmayabilmektedir. Yıkıma uğramamış glandların nöronal inervasyonu devam ederken[13] ve hatta muskarinik reseptör sayısının upregüle olmasına rağmen yine de gözlenebilmektedir[14]. İnflame tükürük bezinden, özellikle lenfosit aracılığı ile salınan interferonlar başta sitokinler, otoantikorlar, metalloproteinaz

ve tümör nekrozis faktörleri, asetilkolinin normal salınımını ve yapıları korunmuş salgı ünitelerinin asetilkoline yanıtını bozarak salgı fonksiyonunu etkilemektedir. Buna bağlı salgı kalitesi ve miktarı etkilenmektedir. Az ve viskozitesi artmış salgya bağlı mukozalarda, kronik inflamasyon oluşmaktadır. Ayrıca, ağızda yanma hissi ve kuruluk ile depresyon ve/veya anksiyete ilişkisinin bulunduğunu gösteren bir çalışma da mevcuttur[15].

Hastalarda tükrük salgısının, gastrik asidi nötralize etme özelliğinin ortadan kalkmasına bağlı, gastroösefagiyal ve gastrotrakeal reflü açığa çıkmaktadır. Üst solunum yolu enfeksiyonunu taklit eden semptomlar oluşmaktadır[16].

Tükrük bezlerinde şişme de gözlenebilmektedir. Ancak ani şişmelerde, enfeksiyon ve sjögren hastalarında, topluma göre daha sık görülen lenfoma akılda tutulmalıdır. Yüksek rezolusyonlu BT, MRG ve deneyimli radyologun bulunduğu merkezlerde USG ayırıcı tanıda kullanılmaktadır[17].

2.4.2 Ekstraglandüler Sistemik Tutulum

Deri tutulumu, kriyoglobulinemiye veya hiperglobulinemiye bağlı damar duvarının inflamasyonuna bağlı palpable veya nonpalpable purpura ile açığa çıkmaktadır[18]. Bazı hastalarda orta çaplı damarlarda nekrotizan vaskülit, arteriyel veya venöz tromboz ve ürtikeryal vaskülit görülebilir. Vitiligo, deri kuruluğu, alopesi ve deri lenfoması da diğer cilt tutulumları olarak gözlenmektedir[19].

Sistemik lupus eritematozus ve romatoid artritteki gibi simetrik artralji veya artrit olmaktadır. Asimetrik tutulum veya monoartritte mutlaka kristal

artropati veya infeksiyöz nedenler akılda tutulmalıdır[20].Miyalji ve kas kuvvetsizliği de çok sık olarak gözlenmektedir[21].

Pulmoner sistemde, intertisiyel pnömoni ve trakeobronşiyal kuruluk en sık tespit edilmektedir[22].Sjögren Sendromu hastalarında, mukoza bağımlı lenfoid doku lenfoması ve diğer lenfoma tipleri de gözlenebilmektedir[23].

Perikardit ve pulmoner hipertansiyon en sık görülen kardiyovasküler tutulumlardır [24]. Kardiyak otonomik nöropati gözlenebilmektedir[25].Anti-SS antikorları pozitif olan annelerin bebeklerinde, konjenital kalp bloğu tespit edilebilir.

İntertisiyel nefrit en sık görülen renal tutulumdur[26].Hipokalemik paralizi[27], nefrolithiazis ve osteomalazi de[28] gözlenebilir. Mesanede intertisiyel sistit görülebilir[29]. Mesane epitel hücrelerinde, muskarinik kolinerjik reseptörlere yönelik otoantikorların bulunduğu tespit edilmiştir[30].

Gastrointestinal sistemde, özellikle ösefagial disfonksiyon ve mide antrumunda atrofik değişiklikler gözlenebilir[1].Özellikle mukoza ilişkili lenfositik tutulumu yol açabileceği için Helicobacter Pylori tespiti ve eradikasyonu önemlidir. Primer biliyer siroz ve Celiac hastalığı ile Sjögren sendromu beraberliği bildirilmiştir[31].

Hipotiroidizm, Sjögren Sendromlu hastalarda sık gözlenmektedir. Ayrıca Sjögren Sendromlu hastalarda da %10'nunda otoimmün tiroid hastalıkları bildirilmiştir[32].

Lenfoproliferatif hastalık görülme sıklığı, topluma göre kırk kat artmıştır[33].En sık virüslerle ilişkisi olmayan, marginal zon B lenfoması

görülmektedir[34]. Büyümüş parotis bezi, bölgesel ve jenaralize lenfadenopati, hepatosplenomegali, pulmoner infiltrasyon, vaskülit veya hipergamoglobulinemi, özellikle yüksek sedimentasyon hızı ve monoklonal immunglobulin varlığı ile beraber olursa lenfoma şüphesi artmaktadır[1].

2.4.3 Sjögren Sendromu ve Nörolojik Tutulum

Nörolojik tutulum, Sjögren hastalarının %20'sinde gözlenmektedir[2]. Santral sinir sistemi, kraniyel nöropati, miyelopati ve periferik nöropati gözlenebilmektedir. Sensoriyel nöropati en sık gözlenmektedir. Alınan sinir biopsilerinde epinöral inflamasyon saptanmıştır[35]. Asimetrik motor ve sensoriyel nöropati küçük ve orta boy damarların vaskülitinin göstergesidir[18]. Demiyelinizasyon ve iskemik olaya bağlı iskemik nöropati açığa çıkabilir[36]. Sistemik lupus eritematozusda olduğu gibi BOS'da anormal oligoklonal bant ve anormal MRG bulguları ile karakterize santral demiyelinizan hastalık görülebilir[37]. 82 nörolojik tutulumu olan Sjögren sendromu olan hastasının, %38'inde sicca semptomları nörolojik bulgudan önce meydana gelirken, %15'inde beraber, %47'sinde ise nörolojik semptomdan ortalama 6 yıl sonra açığa çıkmaktadır. Hastaların %68'sinde santral sinir sistemi, %62'sinde periferik sinir sistemi tutulumu mevcuttur. En sık gösterilebilen santral sinir sistemi tutulumu fokal veya multifokal beyin tutulumu olarak gözlenmektedir. Ancak genelde tanı yöntemleri ile gösterilemeyen ve hafif kognitif bozukluklarla seyreden, nonfokal tutulumların da sık olarak gözlenebileceği düşünülmektedir. Bu nonfokal tutulumların etyolojisinde vasküler hasar rol oynamaktadır [38]. Nörolojik tutulum, akut ve kronik seyirli olabilir. Sjögren Sendromu hastalarında,

santral sinir sistemi tutulumu en çok multiple skleroz ile karışmaktadır. Sjögrenin seyrinin ataklar halinde olması nedeni ile yine ataklar halinde seyreden multiple skleroz ile kliniği karışmaktadır. Ancak Sjögren Sendromunun, daha ileri yaşta görülmresi, tutulum yerleri, periferik sinir sistemi tutulumunun eşlik edebilmesi ve oligoklonal bandın görülme oranının daha düşük olması ile ayrılabilir. Amiotrofik lateral skleroz,inme ve optik nöropatide klinik olarak Sjögren Sendromu ile karışabilir [2].

Nöropatilerde, gangliyonların lenfositik infiltrasyonun patofizyolojide rol oynadığı düşünülmektedir.Biopsi ile sensoriyal gangliyonlarda lenfositik tutulum gösterilmiştir[39]. Birden çok sinirin tutulmasında ise etyoloji daha çok vaskülit olarak karşımıza çıkmaktadır[35]. Santral sinir tutulumu da benzer şekilde direkt lenfosit infiltrasyonu veya immun sistem aracılı vasküler hastalık ile olmaktadır[40].

Depresyon ve anksiyete, Sjögren Sendromlu hastalarda sık gözlenmektedir. Sık görülmesi, otoimmün bir hastalığın stressinden bağımsız, hastalığa ikincil olabileceği düşünülmektedir[3].Genelde Sjögren sendromunun semptomları açığa çıkmadan önce gözlenmeye başlamaktadırlar[41].

2.5 Sjögren Sendromu Tedavi

Organ tutulumuna bağlı olmayan miyalji ve artralji gibi şikayetlerde öncelikli olarak, non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların denenmesi önerilmektedir. Steroid tedavisi de etkili olmakla beraber, osteoporoz, diabetes mellitus, kardiovasküler etkiler ve davranış değişikliği gibi genel yan etkileri dışında; Sjögren hastalarında, oral candidiazis ve periodental problemlerde artışa yol

açmaktadır. Nonsteroidal kullanımına bağı bu hastalarda, sağlıklı popülasyondan farklı olarak, tükürük salgısının azalmasına bağı, disfaji ve ösefagus motilitesinde azalmaya bağı da gastroösefagial reflü daha sık gözlenmektedir. Nonsteroidal antiinflamatuvar intoleransı durumunda, topikal krem veya rektal suppozituar formların kullanılması uygundur[1].

Hidroksiklorokin tedavisi artralji, miyalji ve lenfadenopatiye etkilidir[42]. En fazla 6,5 mg/kg dozunda kullanılması önerilmektedir. Bir çalışmada, sedimentasyon hızını düşürdüğünü ancak salgı fonksiyonu üzerine etkisi olmadığı bulunmuştur[43].

Vaskülitik deri lezyonları, akciğer tutulumu, nefropati, nöropati gibi lezyonları olanlarda, kortikosteroid tedavisi verilmelidir. Sistemik lupus eritematozus hastalarında, benzer tutulumlarda uygulanan dozda tedavinin verilmesi önerilmektedir. Steroid dozunun azaltılması için metotreksat, hidroksiklorokin, siklosporin ve azatiopürine gibi ilaçların kullanılması uygundur[1]. Metotreksat tedavisinin azatiopürine göre daha etkili olduğu bulunmuştur[44]. Siklosporin tedavisi, intertisiyel nefrit riski nedeni ile ön planda tercih edilmemektedir. Leflunamide ise seçilmiş vakalarda tercih edilebilir. Hayatı tehdit edici durumlarda siklofosfamid tedavisi tercih edilebilir[45]. Ancak lenfoma riskini arttırması nedeni ile pulse tedavisinin daha uygun olduğu düşünülmektedir. Siklofosfamidin yan etkileri nedeni ile özellikle vaskülit varlığında mikofenolat mofetil tercih edilebilir[46].Rituksimab tedavisinin de faydalı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

2.6 Kognitif Fonksiyon ve Bellek

Kognitif fonksiyonlar, zihinsel ve bilişsel işlevlerin tümünü veya yüksek kortikal fonksiyonları içerir. Bellek, bilgilerin öğrenilmesi ve geri çağırılması ile ilgili özel bilişsel fonksiyondur. Diğer yüksek kortikal fonksiyonlar, dil, hesaplama, uzaysal topografi, muhakeme, müzik ve yaratıcılıktır. Her bir fonksiyon özel beyin sistemlerinin fonksiyonlarını temsil eder. Kognitif fonksiyonlar, kortikal hücreler ve bağlantıları arasındaki geniş şebekeden ve bilinçli düşüncüyü sağlayan nöral santralden oluşur. Serebral korteks, 14 milyardan fazla nöron içermektedir. Kortikal manto arasındaki assosiasyon korteksi, primer motor ve duyuşsal alanlar arasında fonksiyonel bağlantılar sağlar. İnsan gelişimi içinde en genişlemiş kısım assosiasyon korteksidir. Tüm nöronların %70'i serebral kortekste, bunlarında %75'i assosiasyon korteksinde bulunmaktadır. Birkaç istisna dışında yüksek kortikal fonksiyonlar, assosiasyon korteksinde yer alır. Primer duyuşsal alanlar, oksipital lobda görşel, temporal lobda işitsel, parietal lobda somatosensorial, frontal ve temporal lobda da tad ve koku kortekslerinden oluşur. Her duyuşsal alan yalnız bir cins duyuşsal input alır ve komşu assosiasyon korteksi ile modül oluşturarak ham bilgilerden kompleks yapıya ulaşır[47].

Beynin yürütücü merkezi, dikkat ve planlama fonksiyonlarının alanı olan frontal lobdur. Kognisyon ve eylem için çeşitli kritik bağlantıların kaynağıdır. Bilinçlilik ve davranış için 5 frontal bağlantı noktası tanımlanmıştır[48].

Serebral korteksin fokal lezyonları, genellikle belirli bilişsel sistemlerde bozukluğa yol açar. Sol frontal lob fonksiyon bozuklukları, Broca afazisi, sol temporal lezyonlarda Wernike afazisi, sol parietal lezyonlarda Gerstman

sendromu (parmak agnozisi, sağ-sol ayırımında konfüzyon, visuel agnozi, görsel objeleri tanımada zorluk), sol parietal lezyonlarda apraksi, sağ parietal lezyonlarda yapılanma bozukluğu örnek olarak gösterilebilir. Frontal loblar, korteksin diğer farklı bölgelerince sağlanan fonksiyonel bağlantılarla yoğun etkileşim içindedir. Kişilik ve davranış üzerinde etkileri olabilir. Orbitofrontal kortekse uzanan büyük lezyonlarda akinetik mutizm olurken, küçük lezyonlarda karar verme yeteneğini kaybedebilir, gelen uyarılara kontrolsüz davranış sergileyebilir. Standard nörolojik ve nöropiskiyatrik testlerde somut ve soyut atasözü ve benzerlik testleri dışı normal zekaya sahip oldukları bulunmuştur. Ardi sıra yapılan seri işlemlerde veya yer kaydırmalı kognitif testlerde zorluk çektikleri bulunmuştur[49].

Bellek, bilgilerin depolanması ve geri çağırılma yeteneğini gösterir. Belleğin ilk evresi anlık bellektir. Aktif ezberleme olmaksızın, kişinin farkında olmadan bilgi tutmasıdır. Brodmann 8.-9. alan sol frontal korteks ve superior frontal kortekler anlık bellekle ilişkilidir. İkinci evresi kısa süreli veya son bellektir. Hipokampus ve medial temporal korteks içindeki parahipokampus ile ilişkilidir. Uzun süreli hafıza belleğin son evresidir. Lateral temporal ve diğer kortikal yapılarla ilişkilidir. Motor bellek ise bazal ganglia ve serebellum tarafından sağlanmaktadır. Semantik bellek ise güncel haberler, gerçekci bilgiler, kelimelerin manaları ve kelimeler arası farkları içeren bellek tipidir. Diğer bellek evrelerinden farklıdır. Çok sayıda kortikal bölge ile ilişkilidir. Görsel bellek için görsel assosiasyon korteksi, işitsel bellek için temporal korteks ile ilişkidir. Kelimelerin anlamlarının sol lateral temporal korteskde olduğu düşünülmektedir.

Öğrenmenin sınıflanmasında, bazal ganglia, öğrenilmiş olan bilgilerin işlemeye hazırlanmasında neokorteks rol oynamaktadır [50, 51]

2.7 Sjögren Sendromu ve Kognitif Durum

Sjögren Sendromunda, kognitif fonksiyon bozukluklarının, en sık nörolojik tutulum olduğunu gösteren bir çalışma mevcuttur. Bu çalışmada hem kortikal fonksiyonlardan dikkat kontrol bozukluğu ve frontal fonksiyonlarda bozukluk; hem de kortikosubkortikal tutulum olarak entellektüel gerileme ve enstrumantal yetenekte bozulma olduğu gözlenmiştir. Kognitif disfonksiyonun, duygudurum bozukluklarına ve spesifik radyolojik ve laboratuvar testlere bağlı olmadığı bu çalışmada tespit edilmiştir[52]. Diğer çalışmalarda da frontal lob ve hafıza fonksiyonlarında anormallikler, hafif dikkat ve konsantrasyon eksikliği olduğu gösterilmiştir. Ancak bu çalışmalarda duygudurum bozukluklarının kognitif disfonksiyon üzerine olan etkileri değerlendirilmeye alınmamıştır[4, 38, 53]. Sjögren Sendromlu kognitif disfonksiyon tespit edilen hastalarda, kraniyel magnetik rezonans görüntüleme tetkikleri ile yapısal ve pozitron emisyon tomografisi ile fonksiyonel olarak patoloji olmadığını gösteren çalışmalar olmakla beraber[52, 54], kognitif fonksiyon bozukluğu olan hastalarda organik bir alt yapının yattığını düşündürecek yapısal ve fonksiyonel anormalliklerin olduğunu gösteren birçok çalışma da mevcuttur[4, 40, 55-57]. Subkortikal demans [58, 59] veya Alzheimer hastalığını[53, 60] taklit eden ciddi kognitif disfonksiyon Sjögren Sendromunda gösterilmiştir. Ancak bu boyutta ciddi kognitif disfonksiyon nadir olarak gözlenmektedir. Ayrıca, Sjögren Sendromlu hastalarda, steroid ve immunsupressif tedaviye yanıt veren demans vakaları da bildirilmiştir[58]. Bu

durum Sjögren Sendromlu hastalarda kognitif fonksiyon bozukluklarının düzeltilebilir olabileceğini düşündürmektedir. Onbeş hasta üzerinde yapılan bir çalışmada 8 yıllık takip süresinin sonunda kognitif fonksiyonların bozulmasında ilerleme gözlenmemiştir[61].Kognitif fonksiyona yol açan kraniyel patolojinin etyolojisinde vasküler tutulumun olduğu düşünülmektedir. Tedavisinde vasküler tutulum ispatlanırsa immunsupressif tedavinin rol oynayabileceği düşünülmektedir[38].

3.MATERYAL VE METOD

3.1 Metod

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Romatoloji Bölümü polikliniğine 01.07.2011 ile 01.05.2012 tarihleri arasında başvuran, daha önce tanısı konmuş veya yeni tanı alan, primer Sjögren Sendromu tanı kriterlerini karşılayan ve çalışma dışlama kriterlerine sahip olmayan 20 hasta ve 20 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Aydınlatılmış onay alınan primer Sjögren sendromlu hastalar, önce minimal test ile değerlendirildi. Test skoru 24'ün üzerinde bulunanlar nörolojik açıdan, klinik ve muayene ile değerlendirildi. Bilinen nörolojik hastalığı olmayan ve nörolojik muayene ve değerlendirmede patoloji saptanmayan hastalara kognitif fonksiyon değerlendirmesi için testler uygulandı. Kognitif disfonksiyon ile ilişkisi saptanan veya Sjögren sendromlu hastalarda klinik olarak önemli olarak değerlendirilebilecek antifosfolipid antikorları, romatoid faktör, kompleman testleri, ENA profili retrospektif olarak hasta dosyalarından temin edilmiştir. Kognitif disfonksiyona yolaçabilecek, psikiyatrik, metabolik, endokrinolojik hastalıkların varlığı ve ilaç kullanımı bilgileri için hasta dosyaları incelenmiş ve laboratuvar test sonuçları gerekiyorsa retrospektif olarak hasta dosyalarından bulunmuş ve klinik değerlendirme yapılmıştır. Çalışma ile ilgili etik değerlendirme, Gazi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından yapılmıştır. Gazi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu, 12.10.2011 tarih 309 no'lu kararı ile etik açıdan çalışmaya onay vermiştir.

İçleme kriterleri:

- 1) Amerikan-Avrupa Çalışma Grubu Sjögren Sendromu sınıflama kriterlerine göre primer Sjögren Sendromu tanısını almış olmak
- 2) Mini mental test skorunun 24'ün üzerinde bulunması
- 3) Hastaların 18 ile 65 yaş arasında bulunması

Dışlama kriterleri:

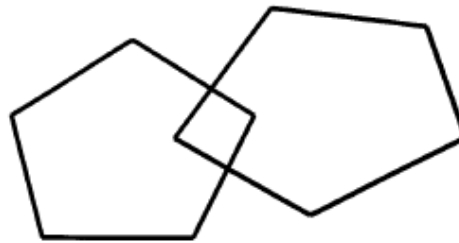
- 1) Bilinen nörolojik hastalığının olması veya nörolojik muayene ve değerlendirilmede patoloji saptanması
- 2) Sekonder Sjögren sendromu olması
- 3) Kognitif disfonksiyona yolaçacak psikiyatrik,metabolik,endokrinolojik hastalıkların ve ilaç kullanımının olması
- 4) Son bir ay içinde en az 4 mg metilprednizolon veya eşdeğeri steroid kullanımının olması

3.2 Kognitif Fonksiyon testleri

3.2.1 Mini-mental durum değerlendirme skoru (MMS): Genel kognitif fonksiyon değerlendirilmesi için oluşturulmuş kısa ve standardize edilmiş bir testtir. Demans taramasında kullanılmaktadır. Tedavi alan hastalarda zaman içinde tedavi etkisini göstermemektedir. 30 puan üzerinden değerlendirilmektedir. Mini mental testte, sorular iki gruba ayrılmaktadır. Birinci bölümde oryantasyon, hafıza ve dikkati ölçen maksimum 21 puanlık bölüm bulunmaktadır. İkinci bölümde ise isimlendirme, sözel ve yazılı emirlere uyma, bir kelimeyi spontan yazabilme ve karmaşık bir poligonu çizibilme değerlendirilmektedir. İkinci bölümden toplam 9 puan alınabilmektedir.25 ve üstü skor alanların normal, 21-24

arası puan alanların hafif, 10-20 puan alanların orta ve 9 ve altı puan alanların ise ciddi kognitif bozukluğu olduğu düşünülmektedir[62].

Ad Soyad:	Tarih:	Yaş:	
Eğitim (yıl):	Meslek:	Aktif El:	
T. Puan:			
YÖNELİM (Toplam puan 10)			
Hangi yıl içindeyiz.....		()	
Hangi mevsimdeyiz		()	
Hangi aydayız		()	
Bu gün ayın kaçını		()	
Hangi gündeyiz		()	
Hangi ülkede yaşıyoruz		()	
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız		()	
Şu an bulunduğunuz semt neresidir		()	
Şu an bulunduğunuz bina neresidir		()	
Şu an bu binada kaçınıcı kattasınız		()	
KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)			
Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın			
(Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan			()
DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5)			
100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.			
Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65)			()
HATIRLAMA (Toplam puan 3)			
Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin.			
(Masa, Bayrak, Elbise).....			()
LİSAN (Toplam puan 9)			
a) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut)			()
b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn tut) 1 puan.....			()
c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen" Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan.....			()
d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan)			
"GÖZLERİNİZİ KAPATIN" (arka sayfada).....			()
e) Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan).....			()
f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (arka sayfada) (1 puan)			()



Şekil 2.Minimental Test formu

3.2.2 Sol hemisfer fonksiyonunu ölçen testler

3.2.2.1 Sayı Dizisi Öğrenme Testi (SDLT): Bu test öğrenme yeteneği ve kısa süreli hafızayı ölçer. Mezial temporal lob, hipokampus ve diğer limbik sistem yapılarının hasarı için hassastır.

3.2.2.2 Boston İsimlendirme Testi (BNT): Objeleri tanıma ve isimlendirmeyi değerlendirir. Test çok iyi bilinen nesnelerden giderek zor tanınabilir nesnelere kadar değişen resimlerden oluşur. Hastadan resme bakarak, resmin ne olduğunu söylemesi istenir. Doğru tanınanlar 1 puan olarak kaydedilir.

BOSTON İSİMLENDİRME TESTİ KISA FORMU

Sözcük	İp ucu	Doğru Yanıt	Uyarıcı ip ucuyla	Fonemik ip ucuyla
1. Makas	Kesmek için kullanılır.			
2. Ağaç	Dışarıda yetişir.			
3. Kalem	Yazı yazmak için kullanılır.			
4. Tarak	Karışık saçları açmak için kullanılır.			
5. Elbise askısı	Elbiseleri takarız.			
6. Diş fırçası	Dişlerimizi temizleriz.			
7. Testere	Marangozlar kullanılır.			
8. Ev	Bir bina türü.			
9. Çiçek	Bahçede yetişir.			
10. Deve	Bir hayvan türü.			
11. Karyola (Yatak)	Bir eşya.			
12. Süpürge	Temizlik yaparken kullanılır.			
13. Huni	Bir şeyi başka bir kabın içine boşaltmada kullanılır.			
14. Döğük	Üflenerek çalınır.			
15. Bank	Oturmak için kullanılır.			
16. Sandal (Kayık)	Deniz taşıtı			
17. Helikopter	Hava yolculuğunda kullanılır.			
18. Küre (Dünya)	Bir tür harita.			
19. Mantar	Bir yiyecek.			
20. Pergel	Çizim için kullanılır.			
21. Hamak	Uyumak, dinlenmek için kullanılır.			
22. Salyangoz (Sümüklü böcek)	Bir hayvan			
23. Tekerlekli sandalye	Tekerlekli sandalye			
24. Maşa	Bir mutfak aleti			
25. Kaktüs	Bir bitki.			
26. Maske	Bir kostüm.			
27. Volkan	Bir dağ türü.			
28. Boyunduruk	Hayvanlara takılır.			
29. Akordeon	Bir müzik aleti.			
30. Mızıka	Bir müzik aleti.			
31. Meşe palamutu (fındık)	Ağaçlarda bulunur.			
32. Pelikan	Bir kuş.			
33. Raket	Spor yaparken kullanılır.			
34. İletki (Gönye, açıcı)	Açıları ölçmek için kullanılır.			
35. Palet	Ressamlar kullanır.			
36. Kunduz	Kemirgen hayvan			

Şekil 3. Boston İsimlendirme testi kısa formu

3.2.3 Sağ hemisfer fonksiyonunu ölçen testler

3.2.3.1 Benton Çizgi Yönünü Belirleme Testi (BJLOT): Görsel-mekansal

algılama, nesneleri tanıma, isimlendirme, yön algısı, yönelim ve mekana ilişkin üst düzey düşünme süreçlerini içerir. Bu test görsel-mekânsal algılama ve oryantasyonu ölçer. Sağ hemisfer ve sağ parietal lob fonksiyonunu ölçer. Çizgi Yönünü Belirleme Testinde hastaya referans olarak belirli bir açı ile yerleştirilmiş

11 çizgi gösterilir ve hastadan belirli açılarla yerleştirilmiş iki çizginin referansa göre hangilerinin olduğunu göstermesi istenir. Teste başlamadan önce 5 deneme uygulaması yapılır. Test bölümü 30 maddeden oluşur ve çizgiler üstten ya da alttan kısaltılarak algının güçleşmesi sağlanır. Referansa bakarak cevaplanması istenilen çizgiler çiftler halinde gösterildiğinden, değerlendirmede doğru cevaplanan çiftler puanlandırılır. Testten en fazla 30 puan alınabilir. Çizgilerin yönünü belirleme testinin Türkiye’deki standardizasyon çalışması Sibel Karakaş ve ark. tarafından tamamlanmıştır .

ÇİZGİLERİN YÖNÜNÜ BELİRLEME TESTİ

Deneme Maddeleri

A) 1 - 6 B) 4- 8 C) 4 - 10 D) 7 – 8 E) 2 -4
1 - 6 4-8 4 – 10 7 – 8 2 – 4

Test Maddeleri

Madde no	Doğru cevap	Madde no	Doğru cevap
1	5-10 DD	16	10-11 OD
2	5-6 İİ	17	2-5 Dİ
3	6-7 İD	18	1-4 OO
4	1-2 İİ	19	1-9 İİ
5	2-11 OO	20	2-9 İİ
6	1-7 DD	21	9-11 DD
7	1-10 DD	22	6-10 İİ
8	1-7 OO	23	3-11 İİ
9	7-9 OO	24	8-9 İİ
10	1-3 OO	25	3-8 DD
11	5-11 OO	26	7-10 İİ
12	4-5 DD	27	3-4 İO
13	7-8 OO	28	3-10 Dİ
14	2-6 DD	29	5-8 DO
15	3-5 DD	30	8-11 DD

Şekil 4. Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi değerlendirme çizelgesi

3.2.3.2 *Saat Çizme Testi*: Hastaya, yaklaşık 8 cm'lik bir daire verilerek saatin rakamlarını yerleştirmesi istenir. Rakamları önce 12-6 ve 3-9 olarak yazdıktan sonra aralarını doldurmak, iyi bir planlama becerisini gösterir. 12'den başlayıp sırayla yazması da, rakamları doğru olarak yerleştirmesi de olabilir. Frontal etkilenmesi olan hastalar rakamları ya sıkışık olarak yazarlar ve saatin içinde boşluk bırakırlar, ya da çok aralıklı yazarak başlarlar, saatin sol tarafını da doldurup 12'ye yaklaştıklarında ise diğer rakamları yazacakları yer kalmaz. Bunun haricinde rakamların düzgün şekilde karşılıklı gelmesi de bozulmuş olabilir. Rakamları bitirdikten sonra saatin kollarını, saat 11'i 10 geçecek şekilde yerleştirmesi istenilir. Değerlendirmede Freedman ve ark.'nın belirlediği 13 itemden oluşan puanlama sistemi kullanılmıştır. Bu ölçütler şunlardır:

- 1'den 12'ye kadar tüm rakamların varlığı, eksik ya da fazla rakamın olmaması,
- Sayıların bilinen rakam sembolleriyle belirtilmiş olması (romen rakamı ya da kelime şeklinde değil),
- Sayıların doğru sırada yazılmış olması,
- Çizim esnasında kâğıdın döndürülmemiş olması,
- Sayıların doğru yerleştirilmiş olması (sayının dairenin içindeki yerinin saatteki yerine uygun olması),
- Tüm sayıların dairenin içinde olması,
- Saatin iki kolunun veya iki işaretinin olması,
- Kollardan ya da işaretlerden birinin 11'i gösteriyor olması,

- Diğer kolun ya da işaretin 2'yi gösteriyor olması,
- Kolların oranının doğru olması (2'yi gösteren kolun 11'i gösterenden en az ölçülebilir miktarda uzun olması),

- Fazladan, özensiz çizgi ya da işaretlerin olmaması,
- Kolların kesişmiş olması,
- Saatin gerçek merkeze uyan bir merkezinin olması.

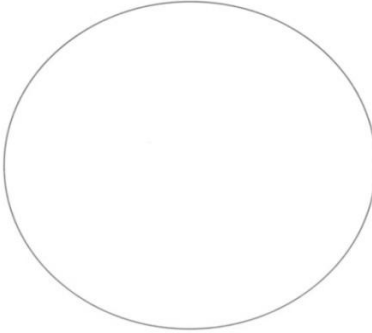
SAAT TESTİ

Hastanın Adı, Soyadı:

Tarih: Protokol No: Yaşı:

Başlangıç Puanı: 1. Ay: 2. Ay: 3. Ay:

Lütfen bir saat çiziniz.



Saatinizde gösterdiğiniz zamanı, rakamla yazınız.

Referans:
1. Alzheimer Hastalığı'nın Tanı ve Değerlendirme Rehberi, Uluslararası Psikiyatri Derneği (IPA) tarafından, Kasım 1996 tarihinde Cenevre'de düzenlenmiş olan "Alzheimer Hastalığı Uygulamalı Tanı ve Değerlendirme Konferansı"nda ele alınan konulardan geliştirilerek hazırlanmış ve Prof. Dr. Murat Emre tarafından yayınlanmıştır.

Şekil 5. Saat Çizme testi formu

3.2.4 Frontal bölge fonksiyonunu ölçen testler

3.2.4.1 Stroop Testi (SIT): Test bilgi işleme hızı, otomatik süreçlerin bozucu etkisine karşı koyabilme ve dikkat edilen uyarıcılarla, dikkat edilmeyen uyarıcıları paralel olarak işleme yeteneğini ölçmektedir. Sol frontal lob ve orbitofrontal korteks hasarı için duyarlıdır. Stroop testi 1935’de Stroop tarafından geliştirilmiştir. Daha sonraları testin çeşitli formları oluşturulmuştur. Kelimenin yazılımında kullanılan renk ile kelimenin ifade ettiği renk farklı olduğunda “Stroop etkisi” elde edilir. Stroop bozucu etkisi olarak da bilinen enterferans renk isimlerini söylemenin renkleri ifade eden kelimeleri okumadan daha uzun zaman almasından kaynaklanır. Stroop Testi algısal kurulumu, değişen talepler doğrultusunda ve bir bozucu etki altında değiştirebilme becerisini; alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğini, odaklanmış dikkati ve bilgi işleme hızını ölçmektedir. Bu test uygunsuz uyaran inhibisyonunun en seçici değerlendirildiği test olarak kabul edilir ve sol frontal lob, özellikle de orbitofrontal korteks hasarına duyarlıdır. Çeşitli lokalizasyonlardaki prefrontal lezyonların Stroop performansına olan etkisini araştıran çalışmalarda, sağ lateral prefrontal ve sol dorsolateral prefrontal korteks aktivasyonunun hata puanlarıyla yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sol medial frontal korteksin ise süre puanlarıyla ilişkili olan bozucu etki üzerine etkili olduğu ortaya konmuştur. 1984’de Posner ve ark.’nın yaptığı bir araştırmada Stroop performansından sol parietal lobun sorumlu olduğu ortaya çıkmıştır. Fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında, anterior cingulat aktivasyonunun Stroop renk-kelime bozucu etkisinde ortaya çıktığı; bunu kelime anlamlarının

işlenmesinin etkisiyle sol temporoparietal korteks aktivasyonunun izlediği ileri sürülmüştür[63].

3.2.5 Depresyon değerlendirme ölçekleri

(Bu testler ile ekarte edilmesi planlanan depresyon değerlendirilecektir.)

3.2.5.1 Hamilton depresyon ölçeri: Hastalardaki depresyonun şiddetini ölçmek için kullanabilecekleri 17 soruluk bir testtir. Max Hamilton tarafından 1960'ta yayımlanmıştır ve hala depresyon'un derecesini ölçmek için en yaygın olarak kullanılan yöntemdir. Son bir hafta içerisinde yaşanılan depresyon semptomlarını sorgulayan 17 maddeden oluşur. Ölçeğin uykuya dalma güçlüğü, gece yarısı uyanma, sabah erken uyanma, somatik semptomlar, genital semptomlar, zayıflama ve içgörü ile ilgili maddeleri 0-2, diğer maddeleri 0-4 arasında derecelendirilmiştir. En yüksek 53 puan alınır. 0-7 puan depresyon olmadığını, 8-15 puan arası hafif derecede depresyonu, 16-28 arası orta derecede depresyonu, 29 ve üzeri ağır derecede depresyonu göstermektedir. Ölçeğin geçerlilik ve güvenilirliği Akdemir ve arkadaşları (1996) tarafından da test edilmiştir[64].

Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği

1. DEPRESİF DUYGUDURUM (Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)

0= Yok.
1= Sadece sorulan yanıtların anlaşılıyor.
2= Hasta bu durumları daha açık şekilde söylüyor.
3= Depresyona söz konusu belirtileri açıkça gösteriyor (postür, yüz ifadesi, ses, ağlama).
4= Hasta bu durumları birinin kendisinde bulunduğu, söz ve söz olmayan yolla açıkça belirtiyor.

2. SUÇLULUK DUYGUSU

0= Yok.
1= Kendini suçlu bularak, insanları suçladığını hissediyor.
2= Çirkinliği hatalar veya günahları için suçluluk duyguları var.
3= O anki hastalığı bir ceza olarak kabul ediyor, suçluluk sanılıyor var.
4= Suçluluğu veya itiham edici sesler duyuyor ve/veya tehdit edici gördü varsamılar görüyor.

3. İNTİHAR

0= Yok.
1= Hayatın yaşamaya değmeyeceğini hissediyor.
2= Ölmüş olmayı arzuluyor veya kendini için olan her türlü ölümlü düşünüyor.
3= Ölmüş olmayı arzuluyor veya davranış var.
4= İntihar girişimi (herhangi bir ciddi girişim 4 puan olarak değerlendirilir).

4. UYKUYA DALMA GÜÇLÜĞÜ ŞEKLİNDE UYKUSUZLUK

0= Uykuya dalma herhangi bir güçlük çekmiyor.
1= Son üç gecenin en az birinde uykuya dalmadan önce, yarım saatten daha uzun süreyi yatağa geçiriyor.
2= Son üç gecenin içinde de uykuya dalmadan önce, yarım saatten daha uzun süreyi yatağa geçiriyor.

5. GECE YARISI UYANMA ŞEKLİNDE UYKUSUZLUK

0= Yok.
1= Son üç gecenin en az birinde, gece boyunca huzursuz ve rahatsız olmaktan yakınıyor.
2= Her gece uyanıyor (türalet gerektirimi dışında her yataktan kalkış 2 puan olarak değerlendirilir).

6. SABAH ERKEN UYANMA ŞEKLİNDE UYKUSUZLUK

0= Yok.
1= Sabahın erken saatlerinde uyanıyor, fakat tekrar uyuyor.
2= Yataktan kalkıştan sonra tekrar uyanıyor.

7. İŞ VE AKTİVİTELER

0= Sorun yok.
1= Aktiviteleriyle, işiyle ya da hobileriyle ilgili olarak kendini yeterli hissediyor.
2= Aktivite, hobiler veya işe dâhil olmak için kaybolmasın - hasta bunu doğrudan kendi söyler veya dolaylı olarak kayıpsızlık ve karesizlik ile gösterir.
3= Aktiviteyle ilgili zamanda veya üretkenlikte azalma. Hastane değerlendirilmesinde, diğer hasta en az üç saatlik aktiviteye (hastane işi veya hobileri) ayrılmışsa 3 puan verilir.
4= O anki hastalığı nedeniyle çalışmaya zorlanma. Hastanede, hasta servis üleri dışında hiçbir aktiviteye katılmıyorsa veya yardım almadan servis ülerini yapmıyorsa, 4 puan ile değerlendirilir.

8. RETARDASYON
(Düşünme ve konuşmada yavaşlama; konsantrasyon yeteneğinin azalması; motor aktivitenin azalması).

0= Normal konuşma ve düşünme.
1= Görüşme sırasında hafif retardasyon gözleniyor.
2= Görüşme sırasında açıkça retardasyon gözleniyor.
3= Görüşme yapamama güçlüğü çekiyor.
4= Tam stupor.

9. AİTASYON

0= Yok.
1= Sürekli veya hafif ajitasyon.
2= Eller, ayaklar vb. ile oynama.
3= Ayakta dolaşma, sakin oturmama.
4= Etileni ovuşturma, tırnak yeme, saç çekme, dudak yeme.

10. PSİŞİK ANKSİYETE

0= Yok.
1= Subjektif gergin ve iritabilite.
2= Kaçış ya da kaçma isteği.
3= Yüzde veya konuşmada belirgin endişe ifadesi.
4= Yaşamın belirgin olarak etkileyen sıkıntı ve korkuları anlatıyor.

11. SOMATİK ANKSİYETE
Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik belirtiler:
• Gastrointestinal - ağrı, kusma, gaz çıkarma, hazımsızlık, diyare, krampiz, göğüs ağrısı.
• Kardiyovasküler - palpasyonlar, baş ağrısı.
• Solunumla ilgili hiperventilasyon, iç çekme.
• Sek idrar gırtlama.
• Terleme.

0= Yok. 1= Hafif. 2= Orta. 3= Şiddetli. 4= Çok şiddetli.

12. SOMATİK SEMPTOMLAR - GASTROİNTESTİNAL

0= Yok.
1= İhtiyaç, ancak hastane personelinin tavsiyesiyle yiyor. Karnada şişkinlik.
2= Hastane personeli tarafından yemeye zorlanıyor. Gıda alımı azalıyor. Kabızlıktan yakınıyor.

13. SOMATİK SEMPTOMLAR - GENEL

0= Yok.
1= Ekstremitelerde, omuz veya bacak ağrısı hissi. Sert ağrıları, baş ağrıları ve kas ağrıları. Enerji kaybı ve yorgunluk hissi.
2= Açıkça ve sürekli yorgun ve etkilenmiş veya belirgin bir yorgunluk var.

14. GENİTAL SEMPTOMLAR
(Libido kaybı, menstrüel bozukluklar gibi semptomlar).

0= Yok. (Cinsel ilgi ve aktivite her zamanki gibidir).
1= Hafif. (Cinsel ilişki ve zevk orta derecede azalmıştır).
2= Şiddetli. (Cinsel ilişki ve zevk açıkça yoktur).

15. HİPOKONDRIASİS

0= Yok.
1= Vücut semptom ve işlevleriyle her zamankinden biraz daha fazla meşguldir.
2= Fiziksel sağlığından belirgin olarak kaygılanmaktadır.
3= Bütün semptomlarını açıkladıkları bir fiziksel hastalığı olduğundan eminidir (örneğin beyin tümörü, kanser vb.). Ancak santral düzeyde değildir, izlenilebilir.
4= Hipokondriksiz düşünceler santral düzeydedir.

16. KİLO KAYBI
(A veya B değerlendirilmesi yapılır).

A. Anamnez göre değerlendirilmez:
0= Kilo kaybı yok.
1= Belirli hastalığı bağlı olan kilo kaybı.
2= Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.
B. Hafiflik ölçiminde (doktor veya sağlık personeliyle yapılan).
Gerekli vücut ağırlığı değişiklikten ölçülür.
0= Hafiflik 0.5 kg'dan daha az kilo kaybı.
1= Hafiflik 0.5 kg'dan fazla kilo kaybı.
2= Hafiflik 1 kg'dan fazla kilo kaybı.

17. İÇİŞİ

0= Depresif ve hasta olduğundan farkında.
1= Hastalığı farkında, fakat bunu kendi güdüler, iklim, ağır çalışma, virüs, diyetten ihtiyaç gibi nedenlere bağlar.
2= Hasta olduğuna tümüyle reddediyor.

TOPLAM PUAN
0-7= Depresyon yok. 8-15= Hafif depresyon. 16 ve üstü= Majör depresyon.

Şekil 6. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği formu

3.2.5.2 Beck depresyon envanteri: Duygudurum ve affekt, klinik gözlem ve standart bazı ölçekler yardımıyla değerlendirilmektedir. 1961 yılında Beck tarafından geliştirilen Beck Depresyon Ölçeği, depresyonu kapsamlı, geçerli ve güvenilir bir biçimde değerlendiren ve yaygın olarak kullanılan ölçeklerden biridir. Türkiye’de Dr. Buket Teğin tarafından geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Beck Depresyon Ölçeği, depresyonun derecesini objektif olarak değerlendirmektedir. Ölçek 21 kategoriden oluşur: duygudurum, kötümserlik, başarısızlık hissi, doyumsuzluk, suçluluk duygusu, cezalandırılma duygusu, kendinden nefret etme, kendini suçlama, kendini cezalandırma arzusu, ağlama

nöbetleri, sinirlilik, içedönüklük, kararsızlık, beden imgesi, çalışabilirliğin ketlenmesi, uyku bozuklukları, yorgunluk-bitkinlik, iştahın azalması, kilo kaybı, somatik yakınmalar, cinsel istek kaybı.0-9 minimal, 10-16 hafif, 17-29 orta, 30-63 ciddi depresyon olarak değerlendirilir[63].

BECK DEPRESYON ENVANTERİ

Aşağıda kişilerin ruh durumlarını ifade ederken kullandıkları bazı cümleler verilmiştir. Her madde bir çeşit ruh durumunu anlatmaktadır. Her maddede o ruh durumunun derecesini belirleyen 4 seçenek vardır. Lütfen bu seçenekleri dikkatle okuyunuz. Son bir hafta içindeki (su an dahil) kendi ruh durumunuzu göz önünde bulundurarak size en uygun olan ifadeyi bulunuz. Daha sonra o maddenin yanındaki harfi yuvarlak içine alınız.

- (a) Kendimi üzgün hissetmiyorum.
(b) Kendimi üzgün hissediyorum.
(c) Her zaman için üzgünüm ve kendimi bu duygudan kurtaramıyorum.
(d) Öylesine üzgün ve mutsuzum ki dayanamıyorum.
- (a) Gelecekte umutsuz değilim.
(b) Geleceğe biraz umutsuz bakıyorum.
(c) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
(d) Benim için bir gelecek yok ve bu durum düzelmeyecek.
- (a) Kendimi başarısız görmüyorum.
(b) Çevremdeki birçok kişiden daha fazla başarısızlıklarım oldu sayılır.
(c) Geriye dönüp baktığımda, çok fazla başarısızlığım olduğunu görüyorum.
(d) Kendimi timiyle başarısız bir insan olarak görüyorum.
- (a) Her şeyden eskisi kadar zevk alabiliyorum.
(b) Her şeyden eskisi kadar zevk alamıyorum.
(c) Artık hiçbir şeyden gerçek bir zevk alamıyorum.
(d) Bana zevk veren hiçbir şey yok. Herşey çok sıkıcı.
- (a) Kendimi suçlu hissetmiyorum.
(b) Arada bir kendimi suçlu hissettiğim oluyor.
(c) Kendimi çoğunlukla suçlu hissediyorum.
(d) Kendimi her an için suçlu hissediyorum.
- (a) Cezalandırıldığımı düşünmüyorum.
(b) Bazı şeyler için cezalandırılmalıyacağımı hissediyorum.
(c) Cezalandırılmayı bekliyorum.
(d) Cezalandırıldığımı hissediyorum.
- (a) Kendinden hoşnudum.
(b) Kendinden pek hoşnut değilim.
(c) Kendinden hiç hoşlanmıyorum.
(d) Kendinden nefret ediyorum.
- (a) Kendimi diğer insanlardan daha kötü görmüyorum.
(b) Kendimi zayıflıklarım ve hatalarım için eleştiriyorum.
(c) Kendimi hatalarım için çoğu zaman suçluyorum.
(d) Her kötü olayda kendimi suçluyorum.
- (a) Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.
(b) Bazen kendimi öldürmeyi düşünüyorum, fakat bunu yapmam.
(c) Kendimi öldürebilmeyi isterdim.
(d) Bir fırsatı bulsam kendimi öldürürdüm.
- (a) Her zamankinden daha fazla ağladığımı sanmıyorum.
(b) Eskisine göre şu sıralarda daha fazla ağlıyorum.
(c) Şu sıralarda her an ağlıyorum.
(d) Eskiden ağlayabiliyordim, ama şu sıralarda istesem de ağlayamıyorum.
- (a) Her zamankinden daha sinirli değilim.
(b) Her zamankinden daha kolayca sinirleniyor ve kızıyorum.
(c) Çoğu zaman sinirliyim.
(d) Eskiden sinirlendiğim şeylere bile artık sinirlenemiyorum.
- (a) Diğer insanlara karşı ilgimi kaybetmedim.
(b) Eskisine göre insanlara daha az ilgiliyim.
(c) Diğer insanlara karşı ilgimin çoğunu kaybettim.
(d) Diğer insanlara karşı hiç ilgim kalmadı.
- (a) Kararlarımı eskisi kadar kolay ve rahat verebiliyorum.
(b) Şu sıralarda kararlarımı veremeyi erteliyorum.
(c) Kararlarımı vermekte oldukça güçlük çekiyorum.
(d) Artık hiç karar veremiyorum.
- (a) Dış görünüşümün eskisinden daha kötü olduğunu sanmıyorum.
(b) Yaşlandığımı ve çekiciliğimi kaybettiğimi düşünüyorum ve üzülüyorum.
(c) Dış görünüşümde artık değiştilmesi mümkün olmayan olumsuz değişiklikler olduğunu hissediyorum.
(d) Çok çirkin olduğumu düşünüyorum.
- (a) Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.
(b) Bir işe başlayabilmek için eskisine göre kendimi daha fazla zorlamam ger
(c) Hangi iş olursa olsun, yapabilmek için kendimi çok zorluyorum.
(d) Hiçbir iş yapamıyorum.
- (a) Eskisi kadar rahat uyuyabiliyorum.
(b) Şu sıralarda eskisi kadar rahat uyuyamıyorum.
(c) Eskisine göre 1 veya 2 saat erken uyanıyor ve tekrar uyumakta zorluk çe
(d) Eskisine göre çok erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.
- (a) Eskisine kıyasla daha çabuk yorulduğumu sanıyorum.
(b) Eskisinden daha çabuk yoruluyorum.
(c) Şu sıralarda neredeyse herşey beni yoruyor.
(d) Öyle yorgunum ki hiç birşey yapamıyorum.
- (a) İştahım eskisinden pek farklı değil.
(b) İştahım eskisi kadar iyi değil.
(c) Şu sıralarda iştahım epey kötü.
(d) Artık hiç iştahım yok.
- (a) Son zamanlarda pek fazla kilo kaybettiğimi sanmıyorum.
(b) Son zamanlarda istemediğim halde üç kilodan fazla kaybettim.
(c) Son zamanlarda istemediğim halde beş kilodan fazla kaybettim.
(d) Son zamanlarda istemediğim halde yedi kilodan fazla kaybettim.
Daha az yemeye çalışarak kilo kaybetmeye çalışıyorum. Evet () Hayır ()
- (a) Sağlığım beni pek endişelendirmiyor.
(b) Son zamanlarda ağrı, sızi, mide bozukluğu, kabızlık gibi sorunlarım var.
(c) Ağrı, sızi gibi bu sıkıntılarım beni epey endişelendirdiği için başka şeyler düşünmek zor geliyor.
(d) Bu tür sıkıntılar beni öylesine endişelendiriyor ki, artık başka hiç bir şey düşünemiyorum.
- (a) Son zamanlarda cinsel yaşamımda dikkatimi çeken birşey yok.
(b) Eskisine oranla cinsel konularla daha az ilgileniyorum.
(c) Şu sıralarda cinsellikle pek ilgili değilim.
(d) Artık, cinsellikle hiçbir ilgim kalmadı.

Şekil 7. Beck Depresyon Envanteri Formu

3.3 İstatistik yöntemleri

İstatistik yöntemi olarak kategorik değişkenler için Ki-kare ve Fischer kesin ki-kare testi kullanıldı. Sayısal veriler için, parametrik dağılım varsa student t test, nonparametrik dağılım gösteriyorsa Mann-Whitney-U veya Kruskal Wallis testi kullanıldı. Sayısal veriler ortalama olarak standard sapmaları ile gösterilmiştir. Parantez içinde maksimum ve minimum değerleri bulunmaktadır. İstatistiksel olarak anlamlı p değeri $<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Hastaların demografik ve sosyokültürel özellikleri

Primer Sjögren Sendromu tanı kriterlerini karşılayan ve çalışma dışlama kriterlerine sahip olmayan 20 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastaların tümünün cinsiyeti kadındı. Hastaların yaşları ortalama $47,75 \pm 9,59$ (34-62) olarak bulunmuştur. Hastaların öğrenim süreleri ortalaması $9,05 \pm 3,37$ (5-15) yıldır. Halen sigara içen hasta sayısı 5 (%25,0) olarak bulunmuştur. Çalışmaya alınan hastalarda daha önce sigara içip, bırakmış olan hasta bulunmamaktadır. Sigara içen hastaların ortalama $21,80 \pm 16,70$ (2-42) paketyıl sigara içimi bulunmaktadır. Onbir hasta (%55,0) ev hanımıdır. Tablo 2’de hastaların meslek özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 2. Hastaların meslek özellikleri

Meslek	Sayı	Yüzde
Ev hanımı	11	%55,0
Memur	6	%30,0
İşçi	2	%10,0
Öğretmen	1	%5,0

4.2 Hastaların tıbbi özellikleri

Hastaların Sjögren Sendromu tanı süreleri ortalama $24,75 \pm 25,89$ (0-99) ay olarak tespit edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların ilk semptomlarından itibaren geçen süre ortalama $5,0 \pm 3,18$ (1-10) yıldır. Onaltı (%80,0) hastada, ilk semptom eklem şikayetleridir. Hastaların ilk semptomları Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3. Hastaların ilk semptomları

Semptom	Sayı	Yüzde
Eklemler şikayetleri	17	%85
Ağız kuruluğu	1	%5,0
Oral aft	1	%5,0
Raynauld fenomeni	1	%5,0
Semptom yok	1	%5,0

Onbir (%55,0) hastanın Sjögren sendromu dışında ek bir hastalığı bulunmamaktadır. Tip 2 diabetes mellitus en sık eşlik eden hastalıktır. Dört (%20,0) hasta, Tip 2 diabetes mellitus tanısı almıştır. Hastaların, Sjögren Sendromu dışındaki hastalıkları için en çok kullandığı ilaç grubu oral antidiabetiklerdir. Dört (%20) hasta, oral antidiabetik kullanmaktadır.

Hastaların, 15(%75,0)'inde Sjögren Sendromu tanı kriterlerinden 5'i bulunurken, 5 (%25,0)'inde ise 4'ü bulunmaktadır.Sjögren Sendromu tanı kriterleri ve hastalarda bulunma özellikleri Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Sjögren Sendromu tanı kriterlerinin hastalarda bulunma özellikleri

Kriter	Pozitif Hasta Sayısı	Yüzde(%)
Oküler belirtiler	20	100
Oral belirtiler	19	95,0
Histopatoloji	19	95,0
Objektif oküler tutulum	14	70,0
Otoantikörler	12	60,0
Tükürük bezi tutulumu	0	0

Bir hasta dışı tüm hastalarda, tükürük bezi biopsisinde Sjögren sendromu ile uyumlu histopatolojik bulgular elde edilmiştir. Tükürük bezi biopsisinde yedi (%35,0) hastada fokus skoru 2, yedi (%35,0) hastada fokus skoru 1 ve beş (%25,0) hastada ise fokus skoru 3 olarak bulunmuştur. Çalışmaya alınan hastaların 18'inde SSA ve SSB testleri yapılmıştır. Beş (%25,0) hastada SSA testi pozitif iken 7 (%35,0) hastada ise hem SSA hem de SSB testleri pozitif olarak bulunmuştur.

Çalışmaya katılan hastaların 17 (%85,0)'sinde subjektif unutkanlık şikayeti bulunmaktadır.

Tüm hastalar, tanı sonrası hidroksiklorokin tedavisi kullanmışlardır. Test sırasında, iki (%10,0) hastanın yan etki nedeni ile hidroksiklorokin tedavisine devam etmediği gözlenmiştir. Hidroksiklorokin tedavisini kullanma süresi ortalama 22,55±21,99 (0-87) ay olarak bulunmuştur. Hastaların hiçbirisi test sırasında steroid tedavisi almamaktadır. İki (%10,0) hasta, hastalık seyri boyunca

ekzokrin bez dışı organ tutulumu nedeni ile düşük doz kortikosteroid tedavisi almıştır. Hastalardan sadece biri (%5,0) steroid ve hidroksiklorokin dışı hastalığa yönelik tedavi almıştır. Bu hasta, metotreksat tedavisi kullanmaktadır.

Çalışmaya katılan hastaların ikisinde (%10,0), ekzokrinbez dışı organ tutulumu bulunmaktadır. Bu hastaların birinde karaciğer diğerinde ise akciğer tutulumu tespit edilmiştir.

4.2 Hastaların laboratuvar özellikleri

Çalışmaya katılan 20 hastada antinükleer antikor testi yapılmıştır. Bu testin yapıldığı tüm hastalarda pozitif sonuç bulunmuştur. On (%50) hastada ince granüler boyanma tespit edilmiştir. Tablo 5’de Antinükleer antikor boyanma özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 5. Antinükleer antikor boyanma özellikleri

Boyanma Özelliği	Hasta Sayısı	Yüzde(%)
İnce granüler	10	50,0
Nükleer dots	3	15,0
Kromozomal	2	10,0
Sitoplazmik	2	10,0
Anti sentromer	1	5,0
Homojen	1	5,0
İnce granüler ve benekli	1	5,0

Yedi (%35,0) hastada antinükleer antikor boyanması 3 pozitif kuvvetinde bulunmuştur. Tablo 6’da Antinükleer antikor boyanma kuvvetleri gösterilmiştir.

Tablo 6. Antinükleer antikor boyanma kuvvetleri

Boyanma Kuvveti	Hasta Sayısı	Yüzde(%)
3 pozitif	7	35,0
1 pozitif	6	30,0
2 pozitif	4	20,0
Zayıf pozitif	3	15,0

Hastaların 17'sinde bakılmış olan anti-jo1,anti-SM,anti-SM-RNP,anti-scl70 testleri negatif bulunmuştur.Sadece bir (%5,8) hastada anti-dsna testi pozitif olarak saptanmıştır. Altı hastada antifosfolipidlerin Ig/M ve antikardiyolipin Ig G/M testlerine bakılmıştır. Tüm hastalarda bu testler negatif olarak saptanmıştır.

Romatoid faktör, 19 hastada bakılmıştır.Bu hastaların 14 (%73,7)'ünde romatoid faktör pozitif olarak bulunmuştur.Onbeş hastada kompleman 4 değerine bakılmıştır. Hastaların üçünde(%15,0) kompleman 4 değeri düşük olarak bulunmuştur.

Tüm hastaların karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tam kan ölçümleri ve akut faz değerleri, test öncesi bir ay içinde bakılmıştır. Tüm hastaların karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ile trombosit sayıları normal sınırlarda bulunmuştur.İki (%10,0) hastada kronik hastalık anemisi saptanmıştır.Dört (%20,0) hastanın beyaz küre değeri normal sınırların altında tespit edilmiştir. Ondört (%70,0) hastanın sedimentasyon değerleri yüksek bulunurken, altı (%30,0) hastada ise C-reaktif protein değerleri yüksek olarak gözlenmiştir.

4.3 Kognitif Fonksiyon testleri

Hastalara ayrıntılı kognitif testler uygulanmadan önce minimal test yapılmıştır. Hastaların hepsinin minimal test skoru 24 değerinin üzerinde bulundu. Hastaların minimal test skoru ortalaması $29,10 \pm 1,21(26-30)$ olarak tespit edilmiştir. Beck depresyon envanteri ve Hamilton depresyon skalası ile değerlendirilen hastaların hiçbirinde duygudurum bozukluğu saptanmamıştır.

Sol hemisferden kaynaklanan sözel öğrenme ve hafıza özelliklerini ölçen sayı dizisi öğrenme testi skorları, 5-11 yıl eğitim görmüş olan 20-54 yaş arası 13 hastada $6,69 \pm 6,10$ iken aynı özellikteki kontrol grubunda ise $12,50 \pm 7,30$ olarak bulunmuştur. Aynı eğitim süresini görmüş ve 55-65 yaş arasındaki dört hastada ise $2,50 \pm 5,00$ iken kontrol grubunda $7,72 \pm 6,68$ olarak tespit edilmiştir. 12 yıl ve üstü eğitim görmüş hastalarda ise 20-54 yaş arası iki hastada skor $18,00 \pm 5,65$ iken kontrol grubunda ise skor $17,58 \pm 4,95$ bulunmuştur. Sayı dizisi öğrenme testi skorları 12 yıl ve üstü eğitim görmüş, 55-65 yaş arası bir hastada test skoru 6 iken aynı özellikteki kontrolde 8 olarak tespit edilmiştir. Bu test sonucunda, sadece 20-54 yaş arasında, eğitim süresi 5-11 yıl olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde, kontrol grubuna göre sayı dizisi öğrenme testi skorları düşük bulunmuştur($p=0,037$). Tablo 7’de sayı dizisi öğrenme testi skorları bulunmaktadır.

Tablo 7. Sayı dizisi öğrenme testi skorları

	20-54 yaş		p	55-65 yaş		p
	Hasta (n=15)	Kontrol (n=15)		Hasta (n=5)	Kontrol (n=5)	
Eğitim (yıl)						
5-11	6,69±6,10	12.50 ± 7.30	0,037	2,50±5,00	7.72 ± 6.68	0,250
>12	18,00±5,65	17.58 ± 4.95	0,94	6,00	8,00	

Sağ hemisferden kaynaklanan sözel öğrenme ve hafıza özelliklerini değerlendiren, kognisyon planlama ve yapılandırma alanlarının fonksiyonlarını gösteren saat çizme testinde hastaların ortalama skorları $6,40 \pm 0,8$ (4,00-7,00) bulunmuştur. Saat çizme testinden beş ve altında puan alan hastalarda test başarısız olarak kabul edilmektedir. İki (%10) hastada saat çizme testi, başarısız bulunmuştur. Bu iki hastadan biri 51 yaşında ve 6 yıl eğitim görmüş. Diğeri ise 62 yaşında ve 11 yıl eğitim görmüştür.

Sağ hemisfer kaynaklı sözel öğrenme ve hafıza özelliklerini değerlendiren, çizgi yönünü belirleme testinde, hasta ve kontrol skorları eğitim süresi ve yaşa göre değerlendirildiğinde; Eğitim süresi 5-8 yıl olan, 20-54 yaş arası sekiz hastada test skoru $21,37 \pm 2,82$ iken kontrol grubunda 20.03 ± 4.58 bulunmuştur. 55-65 yaş arası iki hastada ise $9,50 \pm 12,02$ iken kontrol grubunda 19.81 ± 4.00 olarak tespit edilmiştir. Eğitim süresi 9-11 yıl olan 20-54 yaş arası beş hastada test skoru $21,00 \pm 4.69$ iken kontrol grubunda $22.46 \pm 4,52$ olarak gözlenmiştir. 55-65 yaş grubundaki iki hastada bu skorlar $17,50 \pm 2,12$ iken kontrol grubunda $21,18 \pm 4,82$ olarak bulunmuştur. 12 yıl ve üstü eğitim süresi gören 20-54 yaş arası iki hastada $26,50 \pm 2,12$ iken kontrol grubunda 25.37 ± 3.51 bulunmuştur. 55-65 yaş

arasındaki hasta grubunda bir kişinin test skoru 25,00 olarak bulunmuş iken kontrol grubundaki hastada 23 olarak tespit edilmiştir.Çizgi yönünü belirleme testinde hasta grupları ile kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tablo 8’de çizgi yönü belirleme skorları gösterilmiştir.

Tablo 8. Çizgi yönü belirleme testi skorları

	20-54 yaş		p	55-65 yaş		p
	Hasta (n=15)	Kontrol (n=15)		Hasta (n=5)	Kontrol (n=5)	
Eğitim (yıl)						
5-8	21,37±2,82	20.03 ± 4.58	0,49	9,50 ± 12,02	19.81 ± 4.00	0,37
9-11	21,00 ± 4.69	22.46 ± 4.52	0,62	17,50 ±2,12	21.18 ± 4.82	0,15
>12	26,50 ± 2,12	25.37 ± 3.51	0,73	25,00	23.00	

Boston isimlendirme testi, sol hemisfer kaynaklı sözel öğrenme ve hafıza özelliklerini değerlendirmektedir. 5 ile 8 yıl arası eğitim görenlerde 30’un üstü, 9 yıl ve üzeri eğitim görenlerde 33’ün üstü normal kabul edilmektedir.Bu çalışmada Boston isimlendirme testi ortalama değeri 33,40 ± 2,04 bulunmuştur. Altı (%31,6) hastada test sonuçları anormal bulunmuştur. 5-8 yıl arası eğitim gören iki (%20), 9 yıl ve üzeri eğitim gören dört (%44,4) hastada bu test bozuk tespit edilmiştir.

Frontal lob fonksiyonlarından dikkati değerlendiren Stroop testinde eğitim süresi ve yaşa göre 4 ayrı bölümün tamamlama süreleri değerlendirilmiştir.On dokuz hastaya Stroop testi yapılmıştır. Tüm hastalarda stroop testinin en az bir bölümünde bozukluk tespit edilmiştir. Tablo 9’da Stroop test tamamlama süreleri gösterilmiştir.

Tablo 9. Stroop test tamamlama süreleri

	20-54 yaş		p	55-65 yaş		p
Bölüm 1						
Eğitim (yıl)	Hasta (n=14)	Kontrol (n=14)		Hasta (n=5)	Kontrol (n=5)	
5-8	34,12±9,69	12,13 ± 6.29	0,003	34,33±2,51	13,51 ± 5.49	0,039
>9	31,33±10,42	8.81 ± 1.76	0,001	31,08±5,92	10,09 ± 3.71	0,006
Bölüm 2						
5-8	35,93±14,47	17,46±9,60	0,015	43,39±2,59	24,45±13,36	0,187
>9	40,94±10,0	12,32±2,71	0,0001	43,06±7,63	15,93±4,06	0,005
Bölüm 3						
5-8	33,85±4,97	13,61±7,41	0,0001	37,10±7,71	16,47±6,76	0,104
>9	30,69±10,09	9,43±2,52	0,0002	30,53±5,80	11,63±5,41	0,014
Bölüm 4						
5-8	72,22±12,04	40,57±24,4	0,99	85,48±9,86	47,93±20,82	0,14
>9	74,39±20,23	26,38±12,29	0,0002	86,36±26,48	35,96±16,23	0,048

On beş (%75) hastada en az bir ader sözel öğrenme ve hafızayı gösteren testde bozukluk saptanmıştır.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada bilinen ve gözlenen nörolojik tutulumu olmayan, metabolik olarak kognitif disfonksiyon yapabilecek durumların ekarte edildiği, duygudurum bozukluklarının Beck depresyon envanteri ve Hamilton depresyon skalası testleri ile değerlendirildiği ve dışlandığı, 20 primer Sjögren hastası ile yaş ve cinsiyumlu 20 kontrol hastası değerlendirilmiştir. Bu hastaların, sözel öğrenme ve hafıza için saat çizme, çizgi yönü belirleme, Boston isimlendirme ve sayı dizisi öğrenme testi; dikkat fonksiyonlarının incelenmesi içinde stroop testi yapılmıştır. Tüm hastalarda frontal lob kaynaklı dikkati ölçen stroop testinde bozukluk ve hastaların %75'inde ise sözel öğrenme ve hafızayı gösteren testlerden en az birinde bozukluk saptanmıştır. Sağ hemisfer kaynaklı sözel öğrenme ve hafızayı değerlendiren çizgi yönünü belirleme testinde hiçbir hastada patoloji saptanmamıştır.

Spezialetti ve arkadaşlarının çalışmasında, 131 hasta psikiyatrik ve kognitif fonksiyonlar açısından değerlendirilmiştir. Bu hastaların 91'i primer Sjögren, 34'ü sekonder Sjögren ve 6'sı ise neonatal lupus hastasıdır. Çalışmanın asıl amacı antiribozomal p ve antinöronal antikorlar ile nöropsikiyatrik hastalıkların, Sjögren hastalarında ilişkisinin saptanmasıdır. Hastalarda kognitif disfonksiyon alt tipleri değerlendirilmeden, sadece disfonksiyon varlığı incelenmiştir. Hastaların %80,0'inde kognitif veya nörolojik bozukluklar saptanırken, %60,0 'ında ise her iki bozukluk beraber tespit edilmiştir. Çalışılan otoantikorlar ile nöropsikiyatrik bozukluklar arasında ilişki saptanmamıştır[53]. Çalışmamızda ise tüm hastalarda kognitif bozukluk saptanmıştır. Ancak duygudurum bozukluklarının ekarte

edildiği düşünülürse, kognitif bozukluk sıklığı, Spezialetti ve arkadaşlarının çalışmasında bulunan göre daha fazla oranda gözlenmiştir.Çalışmaya alınan 20 hastanın 17(%85)'sinde subjektif unutkanlık semptomu bulunmaktadır.Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalarda, unutkanlık semptomunun sık olması, kognitif fonksiyon sıklığının yüksek çıkmasına yolaçmış olabileceği düşünülmektedir.

Lafitte ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada, 25 nörolojik tutulumu olmayan ve 11 nörolojik komplikasyonu bulunan pimer Sjögren hastası nörolojik tutulum özellikleri açısından değerlendirilmiştir. Otuzaltı hastanın sekizinde en az bir tip kognitif bozukluk tespit edilmiştir. Nörolojik tutulumu olmayan 25 hastanın beşinde, nörolojik komplikasyonu olan 11 hastanın ise üçünde kognitif bozukluk saptanmıştır.Çalışmada hem kortikal fonksiyonlardan, dikkat kontrol bozukluğu ve frontal fonksiyonlarda bozukluk; hem de kortikosubkortikal tutulum olarak entellektüel gerileme ve enstrumantal yetenekte bozulma gözlenmiştir[52].Lafitte ve arkadaşlarının bu çalışmasında da çalışmamızda olduğu gibi duygudurum bozuklukları ve metabolik nedenler ekarte edilmiştir. Spesifik laboratuvar testleri ve radyolojik görüntüleme yöntemleri ile kognitif bozukluklar arasında ilişki saptanmamıştır.Lafitte ve arkadaşlarının çalışması öncelikli olarak kognitif fonksiyonu değerlendiren bir çalışma değildir. Nörolojik tutulumu olan hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir. Genel nörolojik komplikasyonlar içinde kognitif fonksiyonlar sınırlı bir şekilde değerlendirilmiştir.Her iki çalışmada da frontal fonksiyonlardan dikkat problemi tespit edilmiştir.Ek olarak çalışmamızda, hafıza ve sözel öğrenme problemi de gözlenmiştir. Ancak Lafitte ve arkadaşlarının çalışmasında nörolojik tutulumu

bulunan hastaların da olması, nedeniyle sonuçların genel Sjögren sendromlu popülasyonu değerlendirmek için uygun olmayacağı düşünülmektedir. Çalışmamızda ise nörolojik problem, dışlama kriteridir. Bu açıdan çalışmamızın, genel Sjögren popülasyonunda, kognitif fonksiyon özelliklerinin değerlendirilmesi açısından daha anlamlı olabileceği düşünülmektedir. Lafitte ve arkadaşlarının çalışmasına göre de çalışmamızda kognitif fonksiyon sıklığı daha fazla bulunmuştur.

Belin ve arkadaşlarının, 14 Sjögren hastası üzerinde yaptığı bir çalışmada, tüm hastalarda frontal lobu ve hafızayı etkileyen kognitif bozukluklar saptanmıştır. Bu çalışmada duygudurum bozukları değerlendirilmemiştir. Ayrıca hastaların yapılan magnetik rezonans görüntüleme ve HMPAO-SPECT görüntülemelerinde disfonksiyon ile ilişkilendirilebilecek bir patoloji saptanmamıştır[4]. Kognitif fonksiyon bozuklukları alt tipi, çalışmamız ile benzerdir. Ayrıca Belin ve arkadaşlarının çalışmasında da tüm hastalarda en az bir tip kognitif bozukluk bulunmaktadır.

Malinow ve arkadaşlarının çalışmasında ise nöropsikiyatrik semptomları olan 40 Sjögren hastası değerlendirilmiştir. Bu hastalardan 16'sında kognitif testler yapılmıştır. Yedi hastada hafif hafıza, dikkat ve konsantrasyon bozukluğu saptanmıştır[38]. Ancak hastalarda duygudurum bozukluğu da bulunmaktadır. Yazarlar duygudurum bozukluklarını, nörolojik tutulumla bağlamıştır, kognitif disfonksiyonun da duygudurum bozukluklarına yolaçabileceğini belirtmişlerdir. Çalışmamıza katılmayı kabul eden ve işleme kriterlerine sahip hastaların hiçbirinde duygu durum bozukluğu tespit edilmemiştir. Bu açıdan tüm

hastalarda en az bir kognitif fonksiyon açısından bozukluk olması, Malinow ve arkadaşlarının, yorumu ile uyuşmamaktadır. Her ne kadar Malinow ve arkadaşlarının çalışmasında duygudurum bozukluğu olan hastalar bulunsada kognitif disfonksiyon özellikleri iki çalışmada benzer olarak bulunmuştur. Malinow ve arkadaşlarının çalışmasında da kognitif disfonksiyon sıklığı, çalışmamıza göre daha az bulunmuştur.

Primer Sjögren sendromlu hastalarda ağır kognitif disfonksiyon ve demans saptanan hastalarda bulunmaktadır. 48 yaşındaki bir Sjögren hastasında, subkortikal demans bulguları ve magnetik rezonans görüntülemesinde subkortikal ve periventriküler beyaz cevherde hasar saptanmıştır[59]. Caselli ve arkadaşlarının bildirdiği iki Sjögren hastasında ise, klinik olarak Alzheimer hastalığı olarak tanı almalarına rağmen, beyin biopsisinde lenfositik inflamatuvar tutulum saptanmıştır[60]. Creange ve arkadaşlarının bildirdiği iki Sjögren hastasında da demans saptanmış ve hastaların biri steroid tedavisine dramatik yanıt vermiştir[58]. Literatürde, Sjögren hastalarında, az sayıda vakada, ağır kognitif bozukluk veya demans vakası bildirilmiştir. Bu çalışmada ağır kognitif disfonksiyon saptanan hasta bulunmamaktadır.

Lass ve arkadaşlarının, nöropsikiyatrik semptomları olan, Sjögren hastalarında 99Tcm-HMPAO beyin SPET ile beyin kan akımlarını değerlendirdiği çalışmada, %29,0 hastada diffüz frontal hipoperfüzyon gözlenmiştir[54]. Chang ve arkadaşlarının çalışmasında ise nöropsikiyatrik semptomları bulunan 32 hastanın %56,3'ünde parietal hipoperfüzyon tespit edilmiştir[55]. Kao ve arkadaşlarının yine aynı teknikle değerlendirdiği, 38 nöropsikiyatrik semptomu

bulunan primer Sjögren hastasında ise talamus ve bazal gangliyonda hipoperfüzyon gözlenmiştir[57].Çalışmamızda ise tüm hastalarda frontal bölgenin fonksiyonlarından dikkat özelliğinde bozukluk bulunmuştur.İki hastada hem sağ hem sol hemisferde, 13 hastada ise sadece sol hemisferde fonksiyon bozukluğu saptanmıştır. Çalışmamızdaki fonksiyon bozukluğu olan beyin bölgeleri, Lass ve arkadaşlarının çalışmasındaki frontal bölge hipoperfüzyonu ile uyumlu bulunmuştur.

Literatürdeki kognitif disfonksiyon bildirilen vakalarda, daha çok hafif seviyede bozukluklar gözlenmektedir. Frontal lob fonksiyonları, dikkat, hafıza ve konsantrasyonda bozukluklar gözlenmektedir.Bu çalışmalardan sadece Belin ve arkadaşlarının yaptığında, çalışmamızda olduğu gibi duygudurum bozuklukları ve diğer metabolik nedenler ekarte edilmiştir.Hatta diğer çalışmalarda duygu durum bozuklukları ve kognitif bozukluklar aynı grupta değerlendirilmiştir. Literatürde kognitif fonksiyonların değerlendirmesinde kontrol grubunun bulunduğu çalışma bulunmamaktadır.Bu açıdan çalışmanın, gerek kognitif fonksiyonlara odaklanması ve ayrıntılı kognitif fonksiyon testleri içermesi, gerekse kognitif bozukluğa yolaçabilecek tüm muhtemel etkenlerin ekarte edilmesi ve kontrol grubu bulunması ile diğer çalışmalardan farklıdır.

Çalışmanın kısıtlılıkları, tamamen kadın hastalar yapılması, kontrol grubunun immünolojik parametrelerinin bilinmemesi, hastaları yaş ve eğitim gruplarına bölünce, gruplara düşen hasta sayılarının az olması, çalışmanın kesitsel olması nedeni ile Sjögren hastalığı seyrinde ne zaman fonksiyon bozukluklarının açığa çıktığının tespit edilememesi ve disfonksiyonların progresyonu hakkında

bilgi verilememesidir. Prognoz, etyoloji, tedavinin etkisi veya rolü ve diğer organ tutulumlarının kognitif disfonksiyon ile ilişkisi tespit edilememiştir.

Sonuç olarak, Sjögren sendromunda hafif seviyede kognitif disfonksiyon görülmesi ile sık karşılaşılmaktadır. Bu çalışmada da literatüredesine benzer olarak özellikle frontal lob fonksiyonlarından dikkat ile her iki hemisferde temsil edilen sözel hafıza ve öğrenmede bozukluk tespit edilmiştir. Bu bozuklukların muhtemel bölgesel beyin kan akımı değişimleri ile ilgili olduğu düşünülebilir. Çalışmamızda literatürden farklı olarak kognitif disfonksiyon sıklığı daha yüksek oranda bulunmuştur. Bu bulgu, hastaların çoğunda unutkanlık şikayetinin olması nedeni ile çalışmaya katılmayı kabul etmesi eğiliminde olmaları ile açıklanabilir. Sjögren sendromunda kognitif disfonksiyonun, etyolojisi, prognozu ve tedavisi ile ilgili ileri çalışmaların yapılmasının yararlı olacağı düşünülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Primer Sjögren Sendromlu hastalarda kognitif fonksiyonun değerlendirildiği bu çalışmada, aşağıdaki sonuçlar ve önerilere ulaşılmıştır:

- 1) Tüm hastalarda frontal lobda temsil edilen dikkat fonksiyonlarında, hastaların %75'inde ise her iki hemisfer kaynaklı sözel öğrenme ve hafıza fonksiyonlarında bozukluk saptanmıştır.
- 2) Hastaların kognitif disfonksiyonlarının hiçbiri ağır seviyede bulunmamaktadır.
- 3) Kognitif disfonksiyonun etyolojisinin tespiti için, sistemik lupus eritematosus başta diğer bağ dokusu hastalıklarında kognitif fonksiyon bozukluklarına yolaçtığı tespit edilmiş otoantikorların, kognitif disfonksiyonlu hastalarda incelenmesi önerilmektedir.
- 4) Kognitif disfonksiyon alt tipleri ile kognitif fonksiyon bozukluklarına yolaçtığı tespit edilmiş otoantikorların ilişkisinin değerlendirmesi önerilmektedir.
- 5) Beynin fonksiyonel görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilerek, yapısal faktörlerin kognitif disfonksiyondaki etkisinin değerlendirilmesi önerilmektedir.
- 6) İmmunsupressif ve/veya immunomodulator tedavinin kognitif disfonksiyon üzerine tedavi edici veya önleyici etkisinin incelenmesi uygun olabilir.
- 7) Prospektif çalışmalarla yeni tanı konmuş Sjögren hastalarının kognitif disfonksiyon açısından takibinin yapılması, disfonksiyon alt tiplerinin

gelişmesinde çevresel, immünolojik etkiler ve tedavi süreçlerinin ilişkisinin saptanması ve sonuçlar doğrultusunda önleyici yöntemlerin geliştirilmesi uygun olabilir.

- 8) Kognitif disfonksiyonu olan hastaların, prospektif çalışmalar ile izlenerek, diğer kognitif bozukluk tiplerinin eklenme durumunun değerlendirilerek, önleyen veya yolaçan faktörlerin tespitinin yapılması
- 9) Egzokrin bez dışı organ tutulumu ile kognitif disfonksiyon arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi
- 10) Hasta sayısının arttırılması ile genel Sjögren sendromu popülasyonunu temsil gücü daha yüksek bulgulara ulaşılabilceğı düşünölmektedir.

7. REFERANSLAR

1. Fox, R.I., *Sjogren's syndrome*. Lancet, 2005. **366**(9482): p. 321-31.
2. Delalande, S., et al., *Neurologic manifestations in primary Sjogren syndrome: a study of 82 patients*. Medicine (Baltimore), 2004. **83**(5): p. 280-91.
3. Utset, T.O., et al., *Depressive symptoms in patients with systemic lupus erythematosus: association with central nervous system lupus and Sjogren's syndrome*. J Rheumatol, 1994. **21**(11): p. 2039-45.
4. Belin, C., et al., *Central nervous system involvement in Sjogren's syndrome: evidence from neuropsychological testing and HMPAO-SPECT*. Ann Med Interne (Paris), 1999. **150**(8): p. 598-604.
5. Vitali, C., et al., *Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group*. Ann Rheum Dis, 2002. **61**(6): p. 554-8.
6. Bowman, S.J., et al., *Estimating the prevalence among Caucasian women of primary Sjogren's syndrome in two general practices in Birmingham, UK*. Scand J Rheumatol, 2004. **33**(1): p. 39-43.
7. Tapinos, N.I., et al., *Sjogren's syndrome. Autoimmune epithelitis*. Adv Exp Med Biol, 1999. **455**: p. 127-34.
8. Xanthou, G., et al., *"Lymphoid" chemokine messenger RNA expression by epithelial cells in the chronic inflammatory lesion of the salivary glands of Sjogren's syndrome patients: possible participation in lymphoid structure formation*. Arthritis Rheum, 2001. **44**(2): p. 408-18.

9. Ma-Krupa, W., et al., *Activation of arterial wall dendritic cells and breakdown of self-tolerance in giant cell arteritis*. J Exp Med, 2004. **199**(2): p. 173-83.
10. Santiago-Raber, M.L., et al., *Type-I interferon receptor deficiency reduces lupus-like disease in NZB mice*. J Exp Med, 2003. **197**(6): p. 777-88.
11. Konttinen, Y.T. and L. Kasna-Ronkainen, *Sjogren's syndrome: viewpoint on pathogenesis. One of the reasons I was never asked to write a textbook chapter on it*. Scand J Rheumatol Suppl, 2002. **116**: p. 15-22.
12. Pflugfelder, S.C., *Differential diagnosis of dry eye conditions*. Adv Dent Res, 1996. **10**(1): p. 9-12.
13. Konttinen, Y.T., et al., *Peptide-containing nerves in labial salivary glands in Sjogren's syndrome*. Arthritis Rheum, 1992. **35**(7): p. 815-20.
14. Beroukas, D., et al., *Up-regulation of M3-muscarinic receptors in labial salivary gland acini in primary Sjogren's syndrome*. Lab Invest, 2002. **82**(2): p. 203-10.
15. Bergdahl, J. and M. Bergdahl, *Environmental illness: evaluation of salivary flow, symptoms, diseases, medications, and psychological factors*. Acta Odontol Scand, 2001. **59**(2): p. 104-10.
16. Belafsky, P.C. and G.N. Postma, *The laryngeal and esophageal manifestations of Sjogren's syndrome*. Curr Rheumatol Rep, 2003. **5**(4): p. 297-303.
17. Yousem, D.M., M.A. Kraut, and A.A. Chalian, *Major salivary gland imaging*. Radiology, 2000. **216**(1): p. 19-29.

18. Ramos-Casals, M., et al., *Cutaneous vasculitis in primary Sjogren syndrome: classification and clinical significance of 52 patients*. Medicine (Baltimore), 2004. **83**(2): p. 96-106.
19. Roguedas, A.M., et al., *Cutaneous manifestations of primary Sjogren's syndrome are underestimated*. Clin Exp Rheumatol, 2004. **22**(5): p. 632-6.
20. Pease, C.T., et al., *The arthropathy of Sjogren's syndrome*. Br J Rheumatol, 1993. **32**(7): p. 609-13.
21. Lindvall, B., et al., *Subclinical myositis is common in primary Sjogren's syndrome and is not related to muscle pain*. J Rheumatol, 2002. **29**(4): p. 717-25.
22. Quismorio, F.P., Jr., *Pulmonary involvement in primary Sjogren's syndrome*. Curr Opin Pulm Med, 1996. **2**(5): p. 424-8.
23. Constantopoulos, S.H., E.V. Tsianos, and H.M. Moutsopoulos, *Pulmonary and gastrointestinal manifestations of Sjogren's syndrome*. Rheum Dis Clin North Am, 1992. **18**(3): p. 617-35.
24. Gyongyosi, M., et al., *Cardiac manifestations in primary Sjogren's syndrome*. Ann Rheum Dis, 1996. **55**(7): p. 450-4.
25. Andonopoulos, A.P., et al., *Autonomic cardiovascular neuropathy in Sjogren's syndrome. A controlled study*. J Rheumatol, 1998. **25**(12): p. 2385-8.
26. Gamron, S., et al., *Mesangial nephropathy in Sjogren's syndrome*. Scand J Rheumatol, 2000. **29**(1): p. 65-7.

27. Siamopoulos, K.C., M. Elisaf, and H.M. Moutsopoulos, *Hypokalaemic paralysis as the presenting manifestation of primary Sjogren's syndrome*. *Nephrol Dial Transplant*, 1994. **9**(8): p. 1176-8.
28. Fulop, M. and M. Mackay, *Renal tubular acidosis, Sjogren syndrome, and bone disease*. *Arch Intern Med*, 2004. **164**(8): p. 905-9.
29. Leppilahti, M., et al., *Interstitial cystitis-like urinary symptoms among patients with Sjogren's syndrome: a population-based study in Finland*. *Am J Med*, 2003. **115**(1): p. 62-5.
30. Beroukas, D., et al., *Subcellular distribution of aquaporin 5 in salivary glands in primary Sjogren's syndrome*. *Lancet*, 2001. **358**(9296): p. 1875-6.
31. Sheikh, S.H. and T.A. Shaw-Stiffel, *The gastrointestinal manifestations of Sjogren's syndrome*. *Am J Gastroenterol*, 1995. **90**(1): p. 9-14.
32. Tektonidou, M.G., et al., *Presence of systemic autoimmune disorders in patients with autoimmune thyroid diseases*. *Ann Rheum Dis*, 2004. **63**(9): p. 1159-61.
33. Kassan, S.S., et al., *Increased risk of lymphoma in sicca syndrome*. *Ann Intern Med*, 1978. **89**(6): p. 888-92.
34. Royer, B., et al., *Lymphomas in patients with Sjogren's syndrome are marginal zone B-cell neoplasms, arise in diverse extranodal and nodal sites, and are not associated with viruses*. *Blood*, 1997. **90**(2): p. 766-75.
35. Grant, I.A., et al., *Peripheral neuropathy associated with sicca complex*. *Neurology*, 1997. **48**(4): p. 855-62.

36. Rosler, D.H., et al., *Ischemic optic neuropathy and high-level anticardiolipin antibodies in primary Sjogren's syndrome*. *Lupus*, 1995. **4**(2): p. 155-7.
37. Pender, M.P., *Recent progress in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis*. *J Clin Neurosci*, 1999. **6**(5): p. 367-372.
38. Malinow, K.L., et al., *Neuropsychiatric dysfunction in primary Sjogren's syndrome*. *Ann Intern Med*, 1985. **103**(3): p. 344-50.
39. Griffin, J.W., et al., *Ataxic sensory neuropathy and dorsal root ganglionitis associated with Sjogren's syndrome*. *Ann Neurol*, 1990. **27**(3): p. 304-15.
40. Mataro, M., et al., *Magnetic resonance abnormalities associated with cognitive dysfunction in primary Sjogren syndrome*. *J Neurol*, 2003. **250**(9): p. 1070-6.
41. van Dam, A.P., et al., *Psychiatric symptoms before systemic lupus erythematosus is diagnosed*. *Rheumatol Int*, 1994. **14**(2): p. 57-62.
42. Fox, R.I., et al., *Treatment of primary Sjogren's syndrome with hydroxychloroquine: a retrospective, open-label study*. *Lupus*, 1996. **5 Suppl 1**: p. S31-6.
43. Kruize, A.A., et al., *Hydroxychloroquine treatment for primary Sjogren's syndrome: a two year double blind crossover trial*. *Ann Rheum Dis*, 1993. **52**(5): p. 360-4.

44. Price, E.J., et al., *A double blind placebo controlled trial of azathioprine in the treatment of primary Sjogren's syndrome*. J Rheumatol, 1998. **25**(5): p. 896-9.
45. Fox, R.I., *Sjogren's syndrome: current therapies remain inadequate for a common disease*. Expert Opin Investig Drugs, 2000. **9**(9): p. 2007-16.
46. Gross, W.L., *New concepts in treatment protocols for severe systemic vasculitis*. Curr Opin Rheumatol, 1999. **11**(1): p. 41-6.
47. Crick, F. and C. Koch, *Consciousness and neuroscience*. Cereb Cortex, 1998. **8**(2): p. 97-107.
48. Cummings, J.L., *Frontal-subcortical circuits and human behavior*. Arch Neurol, 1993. **50**(8): p. 873-80.
49. Goldman-Rakic, P.S., *The prefrontal landscape: implications of functional architecture for understanding human mentation and the central executive*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 1996. **351**(1346): p. 1445-53.
50. McGaugh, J.L., *Memory--a century of consolidation*. Science, 2000. **287**(5451): p. 248-51.
51. Thompson, R.F. and J.J. Kim, *Memory systems in the brain and localization of a memory*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1996. **93**(24): p. 13438-44.
52. Lafitte, C., et al., *Neurological complications of primary Sjogren's syndrome*. J Neurol, 2001. **248**(7): p. 577-84.

53. Spezialetti, R., et al., *Neuropsychiatric disease in Sjogren's syndrome: anti-ribosomal P and anti-neuronal antibodies*. Am J Med, 1993. **95**(2): p. 153-60.
54. Lass, P., et al., *Cerebral blood flow in Sjogren's syndrome using 99Tcm-HMPAO brain SPET*. Nucl Med Commun, 2000. **21**(1): p. 31-5.
55. Chang, C.P., et al., *Abnormal regional cerebral blood flow on 99mTc ECD brain SPECT in patients with primary Sjogren's syndrome and normal findings on brain magnetic resonance imaging*. Ann Rheum Dis, 2002. **61**(9): p. 774-8.
56. Alexander, E.L., et al., *Magnetic resonance imaging of cerebral lesions in patients with the Sjogren syndrome*. Ann Intern Med, 1988. **108**(6): p. 815-23.
57. Kao, C.H., et al., *Technetium-99m-HMPAO brain SPECT in Sjogren's syndrome*. J Nucl Med, 1998. **39**(5): p. 773-7.
58. Creange, A., et al., *[Dementia disclosing primary Gougerot-Sjogren syndrome]*. Rev Neurol (Paris), 1992. **148**(5): p. 376-80.
59. Kawashima, N., R. Shindo, and M. Kohno, *Primary Sjogren's syndrome with subcortical dementia*. Intern Med, 1993. **32**(7): p. 561-4.
60. Caselli, R.J., et al., *Chronic inflammatory meningoencephalitis should not be mistaken for Alzheimer's disease*. Mayo Clin Proc, 1993. **68**(9): p. 846-53.
61. Martinez, S., et al., *Is there progressive cognitive dysfunction in Sjogren Syndrome? A preliminary study*. Acta Neurol Scand. **122**(3): p. 182-8.

62. Folstein, M.F., S.E. Folstein, and P.R. McHugh, "*Mini-mental state*". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res, 1975. **12**(3): p. 189-98.
63. Kandemir, D.M., *İnfratentoriyal inmelerde kognitif ekilenme*, 2008.
64. Akdemir A, Ö.S., Dağ İ ve ark, *Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeğinin (HDDÖ) geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı*. Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi, 1996. **4**: p. 251-9.

8. ÖZET

Primer Sjögren Sendromlu Hastalarda Kognitif Fonksiyonların değerlendirilmesi

Primer Sjögren Sendromu, nörolojik tutulum da dahil ekzokrin bez dışı sistemik tutulumlarla da gidebilen bir hastalıktır. Hastalarda unutkanlık ve benzeri kognitif problemler sık gözlenmektedir. Bu çalışmada amaç, Primer Sjögren Sendromlu hastalarda kognitif fonksiyonların değerlendirilmesidir. Çalışmaya, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları-Romatoloji polikliniğinde takip edilen veya yeni tanı konmuş 20 primer Sjögren hastası ve 20 (yaş ve cinsiyumlu) sağlıklı kontrol alınmıştır. Tüm hastalarda duygudurum bozukluğu olmadığı teyid edilmiştir. Sözel öğrenme, hafıza ve dikkat fonksiyonlarını ölçen kognitif testler hastalara uygulanmıştır. Hastaların tümünde frontal lobda temsil edilen dikkat bozukluğu ve 15 (%75)'inde ise her iki hemisfer kaynaklı sözel öğrenme ve hafıza fonksiyonlarında hafif bozukluk tespit edilmiştir. Mevcut kognitif disfonksiyon tipleri literatür ile uyumlu bulunmuştur. Ancak kognitif fonksiyon bozukluğu sıklığı literatürden daha fazla olarak gözlenmiştir.

Anahtar sözcükler: Sjögren Sendromu, Kognitif disfonksiyon, Unutkanlık

9. SUMMARY

Evaluation of Cognitive Dysfunction in Primary Sjogren Syndrome

Sjögren syndrome is a multisystemic disease with manifestations of extraglandular disease including neurologic involvement. Most of the patients with Sjögren syndrome has symptoms of memory impairment and other cognitive complaints. In this study, we aimed to evaluate the cognitive functions of patients with primary Sjögren syndrome. Twenty patients diagnosed with Sjögren syndrome at the Internal Medicine-Rheumatology Clinic of Gazi University Faculty of Medicine and 20 age- and sex-matched healthy controls were included. None of our patients had any mood disorder. All of the patients had mild attention problem and 15 (75 %) of them had mild verbal learning and memory problems. These findings were compatible with current literature. However, the frequency of cognitive dysfunction in Primary Sjögren Syndrome was found higher than other studies.

Keywords: Sjögren Syndrome, Cognitive Dysfunction, Memory impairment

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Mehmet Engin TEZCAN
Doğum Tarihi : 26.12.1978
Doğum Yeri : Ankara
Yabancı Dil : İngilizce (Mart 2008 ÜDS puanı 87.700)

EĞİTİM DURUMU

1984-1989 : Ankara Kavaklıdere İlkokulu
1989-1996 : Ankara Gazi Anadolu Lisesi
1996-2002 : Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (Türkçe)
2002 : Tıp Doktoru
2003-2008 : Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Araştırma Görevlisi
2008 : İç Hastalıkları Uzmanı

YAYINLAR VE POSTERLER

Yurtiçi posterler:

1. Hipotiroidi Yaşlılarda Bilişsel Yetileri Gerçekten Bozuyor Mu? Hacettepe Deneyimi. Kadriye Aydın, **Mehmet Engin Tezcan**, Burcu Balam Yavuz, Meltem Halil, Zekeriya Ülger, Mustafa Cankurtaran, Servet Arıoğul. 7. Ulusal Geriatri Kongresi, Haziran 2008, İzmir
2. Nadir ve Komplike Bir Sendrom: Paraganglioma. Kadriye Aydın, **Mehmet Engin Tezcan**, Mehlika Işıldak, Gaye Tezel, Faruk Ünal, Miyase Bayraktar.

31. Türkiye **Endokrinoloji ve Metabolizma** Hastalıkları Kongresi, Ekim 2008, Antalya
3. Katetere Bağlı Breakthrough Candida Parapsilosis Fungemisi Gelişen Bir Febril Nötropeni Olgusu. **Mehmet Engin Tezcan**, Gülşen Şahin Özkaya, Murat Akova. 7. Febril Nötropeni Sempozyumu, Şubat 2006, Ankara
4. İdiopatik aortit vakasında karın ağrısı sahneye hakim olursa: Bir olgu sunumu. **Mehmet Engin Tezcan**, Mehmet Akif Öztürk, Ali Yusuf Öner, Mehmet Derya Demirağ, Tayfun Akalın, Arif Kaya. 10. Ulusal Romatoloji Kongresi, Kasım 2009, Antalya

Yurtdışı posterler:

1. Nocardiosis In An Immunocompromised Patient : From Treatment To Diagnosis When Your “Hands And Feet Are Tied Up” With Thrombocytopenia. Aydın K, **Tezcan ME**, Durusu Tanrıöver M, Sain Guven G, Uzun Ö. Second International Congress of central Asia Infectious Diseases. March 2008, Almaty-Kazakhstan.
2. Posterior Reversible Leukoencephalopathy Syndrome associated With Familial Mediterranean fever: endothelial dysfunction at the crossroads? Aydın K, **Tezcan ME**, Durusu Tanrıöver M, Yasavul Ü. 7th Congress Of European Federation of Internal Medicine, May 2008, Rome-Italy.

Yurtiçi makaleler:

1. Aydın K, **Tezcan ME**, Kılıçarslan A, Nutrasötikler: Osteoartritte gerçekten işe yarıyor mu?. Turkish Journal Of Internal Medicine. 2008;15(2):90-93.

Yurtdışı makaleler:

1. Ozen M, Karaahmet F, **Tezcan ME**, Bulut N, Altundag K, Estrogen or testosterone may be effective agents in the management of both multiple myeloma and Alzheimer's disease..Med Hypotheses. 2007;68(1):231-2. Epub 2006 Sep 8.
2. Altundag K, **Tezcan ME**, Ozen M, Karaahmet F, Bulut N, Intraductal trastuzumab treatment may be effective in the management of ductal

- carcinoma in situ of the breast with HER-2 overexpression. *Med Hypotheses*. 2007;68(1):235. Epub 2006 Aug 14.
3. Yavuz BB, Ozkayar N, Halil M, Cankurtaran M, Ulger Z, **Tezcan E**, Gurlek A, Ariogul S, Free testosterone levels and implications on clinical outcomes in elderly men. *Aging Clin Exp Res*. 2008 Jun;20(3):201-6.
 4. Altundag K, Bulut N, **Tezcan E**, Ozen M, Purnak T. Tooth extraction: Is it inciting event or sequela of osteonecrosis of the jaws associated with intravenous bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007 Jan;65(1):154.
 5. **Tezcan ME**, Oztürk MA, Oner AY, Demirağ MD, Akalin T, Kaya A. Abdominal pain may dominate the scene of idiopathic aortitis. *Rheumatol Int*. 2009 Nov
 6. **Tezcan ME**, Teksut TK, Onal AB, Oztürk MA. Reactivated varicella zoster virus may cause peripheral arterial thrombosis. *J Rheumatol*. 2010 Aug 1;37(8):1785-6
 7. Akalin T, Demirag MD, **Tezcan ME**, Ozturk MA. Scleritis and sudden hearing loss associated with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Jul-Aug;28(4 Suppl 60):S103-4. Epub 2010 Sep 24.
 8. Tufan A, **Engin Tezcan M**, Kaya A, Mercan R, Oner Y, Ozturk MA. Aortitis in a patient with psoriatic arthritis. *Mod Rheumatol*. 2011 Dec 6.
 9. Oztürk MA, Kaya A, Senel S, Dönmez S, Balkarlı A, Cobankara V, Erhan C, Sayarlioglu M, Ugan Y, Tunç SE, Pehlivan Y, Kısacık B, Tufan A, Onat AM, **Tezcan E**, Yıldırım Çetin G, Pamuk ON. Demographic and clinical features of gout patients in Turkey: a multicenter study. *Rheumatol Int*. 2012 May 16.