

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

**SJÖGREN SENDROMLU HASTALARDA SİSTOLİK VE DİASTOLİK
KALP FONKSİYONLARININ KLASİK VE DOKU DOPPLER
EKOKARDİYOGRAFI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Uzm.Dr. MEHMET DERYA DEMİRAĞ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. BERNA GÖKER**

**ANKARA
2009**

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	ii
TEŞEKKÜR	iii
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
1. SJÖGREN SENDROMU.....	2
1.1. Tarihçe ve tanım.....	2
1.2. Epidemiyoloji.....	3
1.3. Etyoloji ve patogeneze.....	5
1.3.1. Genetik yatkınlık.....	5
1.3.2. Viral etkenler.....	6
1.3.3. Patofizyoloji.....	8
1.4. Klinik belirti ve bulgular.....	13
1.4.1. Egzokrin bez ile ilişkili belirti ve bulgular.....	13
1.4.2. Egzokrin bez dışı belirti ve bulgular.....	14
1.5. Laboratuvar incelemeleri.....	17
1.5.1. Genel laboratuvar incelemeleri.....	17
1.5.2. Özel laboratuvar testleri.....	19
1.6. Tanı ve sınıflama.....	20
1.7. Tedavi.....	22
2. İNFLAMASYON, ROMATİZMAL HASTALIKLAR VE KALP.....	24
2.1. İnflamasyon ve kalp.....	24
2.2. Romatizma ve kalp.....	26
3. EKOKARDİYOĞRAFI VE KLİNİK KULLANIMI.....	27
3.1. Sistolik fonksiyonların değerlendirilmesi.....	29
3.2. Diastolik fonksiyonların değerlendirilmesi.....	29
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	33
Hasta ve kontrol grupları.....	33
Kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi.....	34
İstatistiksel analiz.....	36
BULGULAR.....	37
Hasta ve kontrol gruplarına ait özellikler.....	37
Sol ventrikül fiziksel ölçümlerinin değerlendirilmesi.....	38
Sistolik fonksiyonların değerlendirilmesi.....	39
Diastolik fonksiyonların değerlendirilmesi.....	40
Miyokard performansının değerlendirilmesi.....	42
Doğrusal regresyon analizi sonuçları.....	43
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	44
ÖZET.....	50
SUMMARY.....	51
KAYNAKLAR.....	52

KISALTMALAR

A: Geç diastolik transmitral doluş hızı
AAKG: Avrupa-Amerika konsensus grup
ANA: Anti nükleer antikor
BAFF: B lenfosit aktive edici faktör
CRP: C reaktif protein
DZ: Deselerasyon zamanı
E: Erken zirve transmitral diastolik doluş hızı
EBV: Epstein Barr virüsü
EF: Ejeksiyon fraksiyonu
ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı
EZ: Ejeksiyon zamanı
HCV: Hepatit C virüsü
HLA: İnsan lökosit antijen
HTLV: İnsan T lenfotropik virüs
IFN: İnterferon
Ig: İmmünoglobulin
IKZ: İzovolümetrik kontraksiyon zamanı
IL: İnterlökin
İRZ: İzovolümetrik relaksasyon zamanı
m: mitral kapak
MHC: Doku uygunluk kompleksi
MMP: Matriks metalloproteinaz
MPİ: Miyokard performans indeksi
RA: Romatoid artrit
RF: Romatoid faktör
SLE: Sistemik lupus eritematozus
SS: Sjögren sendromu
SS-A: Sjögren sendromu A
SS-B: Sjögren sendromu B
Sm: Mitral kapağa ait sistolik hız
Th: yardımcı T hücresi
TLR: Toll benzeri reseptör
TNF: Tümör nekroze edici faktör

TEŞEKKÜR

Yan dal ihtisas eğitimin boyunca, bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime yapmış oldukları yoğun katkılarından dolayı sayın hocalarım Prof.Dr. Berna Göker, Prof.Dr. Şeminur Haznedaroğlu ve Doç.Dr. Mehmet Akif Öztürk’e,

Tezime vermiş olduğu yoğun destek ve yardımlarından dolayı sayın Doç.Dr. Yusuf Tavil’e,

Her zaman yanımda olan ve manevi desteklerini esirgemeyen eşim Dr. Aytül Demirağ ve aileme,

Çalışma arkadaşlarım Uzm. Dr. Tayfun Akalın, Uzm.Dr. Engin Tezcan, Uzm.Dr. Arif Kaya ve Uzm. Dr. Abdurrahman Tufan’a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

GİRİŞ

Sjögren sendromu (SS) egzokrin bezlerin kronik lenfositik infiltrasyonu ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Sıklıkla ağız ve göz kuruluğu ile kendini ortaya koyan hastalık, ayrıca bir çok organ ve sistemde egzokrin bez dışı sistemik belirti ve bulguları da sergileyebilmektedir. Günümüzde SS'ye ait etyopatogenetik mekanizmalar halen açıklığa kavuşmamıştır. Genetik yatkınlık zemininde tetikleyici bir faktörün hastalığı başlattığı düşünülmektedir (1) .

İnflamasyon ve ateroskleroz gelişimi arasında anlamlı bir ilişki söz konusudur. C-reaktif protein (CRP), gelecekte oluşabilecek kardiyovasküler olayları güçlü bir biçimde öngörebilme kabiliyetine sahiptir (2). Hatta CRP'nin ateroskleroz oluşumuna bizzat katıldığına dair önemli veriler mevcuttur (3, 4). Romatoid artrit (RA) ve sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi inflamatuvar romatizmal hastalıklarda hızlanmış ateroskleroz söz konusu olup, bu duruma bağlı olarak kardiyovasküler hastalık sıklığı artmıştır (5, 6). Ayrıca bu hastalıklarda sol ventrikülde diastolik fonksiyonların bozulduğunu gösteren veriler de mevcuttur (7-9).

Yapılan çalışmalar diğer inflamatuvar romatolojik hastalıklarda olduğu gibi SS'de de hızlanmış aterosklerozun varlığını ortaya koymuştur (10, 11). Tıbbi literatür incelendiğinde, SS'nin kalp fonksiyonları üzerine olan etkisini inceleyen bir çalışma yoktur. Bu nedenle, SS'li hastalarda sol ventrikül fonksiyonlarını incelemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

1. SJÖGREN SENDROMU

1.1 Tarihçe ve tanım

Ağız kuruluğu, keratit ve tükürük bezlerinde şişlik gibi çeşitli klinik durumlar 1800'lü yıllarda Hadden, Leber ve Mikulicz tarafından ilk kez tanımlanmış olsalar da, bu klinik belirtilerin sistemik bir hastalık ile ilişkilerinin gündeme gelmesi 1925 yılında Guogerot ile olmuştur. Takiben 1933 yılında İsveçli bir oftalmolog olan Sjögren, göz bulgularının sistemik bir hastalığın lokal bulguları olarak ortaya çıktığını tanımlamıştır. 1953 yılında Morgan ve Castelman parotis bezindeki yoğun ve fokal bir lenfositik infiltrasyonun varlığını göstermişlerdir. SS ile ilişkili antikorların gösterilmesi ise 1960'lı yıllarda gerçekleşmiştir (1).

Günümüzde SS, özellikle egzokrin bezleri tutan, yavaş ilerleyen inflamatuvar otoimmün bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Egzokrin bezlerin lenfositik infiltrasyonu karakteristik histopatolojik bulgusu olup, bu durum otoimmün epitelit olarak tanımlanmakta ve egzokrin bezlerin fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanmaktadır. Hastalık her hangi bir otoimmün hastalığa eşlik etmiyor ise primer SS olarak tanımlanır. RA, SLE veya sistemik skleroz gibi inflamatuvar romatolojik hastalıkların seyrinde gelişmiş ise sekonder SS olarak tanımlanmaktadır (1).

1.2 Epidemiyoloji

Sjögren sendromu kadınlarda erkeklere oranla daha sıktır. Ülkemiz verilerine göre kadınlarda yaklaşık olarak 7.5 kat daha sık görülmektedir (12). Yapılan çalışmalarda hastalığın prevalansı açısından farklılıklar söz konusudur. Bu farklılıkların temel nedenleri, toplumlar arasındaki genetik yatkınlık zemini ve bunun yanı sıra prevalans hesabı için dizayn edilen ve toplum temelli çalışmalarda kullanılan sınıflama kriterleridir. Bu konu ile ilgili bir çok sınıflama kriteri geliştirilmiş olmakla beraber, en sık kullanılan iki kriter seti 1993 Avrupa kriterleri (13) ve 2002 Amerika-Avrupa konsensus grup (AAKG) kriterleridir (14) (Bakınız Bölüm 1.6). 1993 Avrupa kriterlerine göre kaba prevalans oranı % 0.35 – 0.60 arasında bildirilmektedir (12, 15, 16). Her iki cinsiyet için ayrı ayrı incelendiğinde, prevalans kadınlar için % 0.41- 1.56 arasında iken (12, 15-17), erkekler için % 0 – 0.25 arasında saptanmıştır (12, 15, 16). Farklı çalışmalardan elde edilen sonuçların detayları Tablo 1 ile özetlenmiştir.

Ülkemizde SS prevalansının saptanmasını amacı ile yapılmış olan iki ayrı çalışma söz konusudur. Kabasakal ve arkadaşlarının yaptığı ve sadece kadın popülasyonunu inceleyen çalışmada SS prevalansı 1993 Avrupa kriterlerine göre % 1.56 iken, 2002 Amerika-Avrupa konsensus grup kriterlerine göre % 0.72 olarak saptanmıştır (17). İkinci çalışma Birlik ve arkadaşları tarafından yapılmış olup, bu çalışmada 1993 Avrupa kriterlerine göre SS prevalansı kadınlarda %0.58, erkeklerde %0.08, Amerika-Avrupa konsensus kriterlerine göre ise total prevalans %0.21 iken, kadınlarda %0.38 olarak tespit edilmiştir (12).

Hastalık sıklığı kentlerden kırsal bölgelere gittikçe azalma eğilimindedir. Yunanistan’da romatizmal hastalıkların prevalansını inceleyen oldukça geniş bir çalışmada (ESORDIG), SS sıklığı kentlerde yaşayanlarda %0.26, kent çevrelerinde %0.15 ve kırsal alanda ise %0.07 olarak tespit edilmiştir (18).

Hastalık insidansı ile ilgili bilgiler yetersiz olmakla beraber, Slovenya verilerine göre yıllık insidans 100.000’ de 3.9 olarak saptanmıştır (19). Yunanistan’dan yapılan bir başka çalışmada ise yaşa göre düzeltilmiş yıllık insidans oranı 100.000’de 5.3 olarak bildirilmiştir. Her iki cinsiyet için ayrı ayrı olarak hesaplandığında, bu oran kadınlar için yılda 100.000’de 10.1 iken, erkekler için 100.000’de 0.5 olarak saptanmıştır (20). Hastalık kadınlarda en sık 5.-6. dekadlar arasında, erkeklerde ise 4.-5. dekadlar arasında ortaya çıkmaktadır (20). Genel olarak incelendiğinde, her iki cinsiyet için hastalığın ortaya çıkışının 4.-7. dekadlar arasında yoğunlaştığı dikkati çekmektedir (12, 20).

Tablo 1. Çeşitli ülkelerden bildirilmiş olan Sjögren sendromu prevalansları

Ülke	Prevalans (%)			Kriter seti	Yaş aralığı	Kaynak
	Toplam	Kadın	Erkek			
Türkiye	0.35	0.58	0.08	Avrupa	≥ 18	(12)
Türkiye	-	1.56	-	Avrupa	18-75	(17)
İngiltere	0.35	0.41	0.25	Avrupa	18-75	(15)
Slovenya	0.60	1.10	<0.01	Avrupa	20-84	(16)
Yunanistan*	0.15	-	-	Avrupa	≥ 19	(21)
Türkiye	0.21	0.38	0	AAKG	≥ 18	(12)
Türkiye	-	0.72	-	AAKG	18-75	(17)
Yunanistan*	0.15	0.29	-	AAKG	≥ 19	(18)
Yunanistan*	0.09	0.18	0.008	AAKG	≥ 16	(20)

* Yaşa göre düzeltilmiş prevalans

1.3 Etyoloji ve patogeneze

Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi, günümüzde halen SS'ye neden olan etyopatogenetik mekanizma açıklanabilmiş değildir. Genel olarak, otoimmünitenin oluşumu için genetik yatkınlık zemininde tetiği çekecek bir çevresel faktörün varlığı yaygın kabul görmüş bir hipotezdir (22). O halde incelenen hastalığa özgün patogenetik yapıyı tanımlayabilmek için, o hastalığa yatkınlık oluşturabilecek genlerin tanımlanmasına ihtiyaç vardır. Bir çok gen türü otoimmün hastalıkların fizyopatolojisi içerisinde suçlanmakla beraber, bunların en önemlileri doku uygunluk kompleksi (major histocompatibility complex, MHC) olarak tanımlanan genlerdir. MHC moleküllerinin temel görevleri çeşitli peptid yapıdaki antijenleri T hücrelerine sunmaktır. İnsan lökosit antijen (Human leucocyte antigen = HLA) allelleri ile otoimmün hastalıklar arasında var olan ilişki uzun yıllardır bilinmekte olup, bu bilgi T hücrelerinin de bu hastalıklarda önemli roller aldıklarını ortaya koymaktadır (22).

1.3.1 Genetik yatkınlık:

Maalesef günümüzde halen SS'ye özgün, yatkınlık yaratacak tek bir gen tanımlanmış değildir. Bununla birlikte HLA allelleri üzerine yapılmış çalışmalar ile anlamlı bir takım ilişkiler ortaya konulabilmektedir. Üç farklı etnik gruba ait SS hasta topluluğu üzerinde yapılmış bir çalışmada, Amerikalı beyazlarda HLA-DRB1*0301-DRB3*0101-DQA1*0501-DQB1*0201, Japonlar'da HLA-DRB1*0405-DRB4*0101-DQA1*0301-DQB1*0401 ve Çinliler'de HLA-DRB1*0803-DQA1*0103-DQB1*0601 haplotipleri hastalığa yatkınlık ile ilişkili

bulunmuştur. Ayrıca bu üç ayrı etnik grupta HLA-DQB1' in ilk kısmında yer alan 59.- 69. pozisyonlar arasında oluşan aminoasit motifinin (EYWNSQKDILE) ortak olduğu tespit edilmiştir (23). HLA-DQB1*0201 ilk kısmındaki aynı aminoasit diziliminin Avrupalı SS hastalarında Sjögren sendromu B (SS-B) antijenine karşı gelişen otoimmün yanıt ile ilişkili olduğu bulunmuştur (24). Bu motif alfa heliks yapısının antijen bağlayan oluğunda lokalize olması bakımından dikkat çekicidir (23, 24). Ayrıca, Avrupalı SS'li hastalarda bu paylaşılan aminoasit motifine ek olarak DQA1*501'in SS-B antijenine karşı oluşan immün yanıtla ilişkili olduğu belirtilmektedir (24). Bir başka çalışmada DRB1*0301, DQA1*0501, ve DQB1*0201 allelini taşıyan SS'li hastaların yüksek seviyede CD45RO müspet delta/gamma T hücre reseptörü taşıyan hücrelere sahip oldukları ve bunun yanı sıra, bu hastalarda Sjögren sendromu A (SS-A) ve SS-B antijenlerine karşı oluşan antikorlarının daha yüksek seviyelerde olduğu ileri sürülmüştür (25). HLA allelleri ile ilgili çalışmalar, bu genlerin hem hastalığa yatkınlıkta hem de patofizyolojik süreç içerisinde etkin roller üstlendiklerini düşündürse de, her hangi bir allelin kesin rolü konusunda fikir yürütmek şu aşamada zor görünmektedir.

1.3.2. Viral etkenler:

Genetik yatkınlık zemininde çevresel faktörlerin etkisi incelendiğinde, üzerinde en çok çalışılan konu virüslerin bir etyolojik faktör olarak SS patogeneğinde rol oynayıp oynamadıklarıdır. SS için üzerinde en çok çalışılan virüs Epstein Barr virüsüdür (EBV). Bir DNA virüsü olan EBV'nin genomunun

hem lakrimal bezde (26) hem de tükürük bezlerinde yüksek seviyede olduğu gözlenmiştir (26, 27). Özellikle EBV'nin tükürük bezi epitelinde saptanmış olması, bu virusun epitel hücrelerine yerleşerek otoimmün olayın tetiğini çektiği görüşüne neden olmuştur (27). Hatta lakrimal bezdeki epitel hücrelerinin yanı sıra, lenfositlerin çoğaldıkları alanlarda da EBV DNA sıklığında bir artış tespit edilmiştir (28). Bütün bu bulgulara rağmen yapılan çalışmalar çoğunlukla az sayıda hastayı içermekte ve tatminkar sonuçlar verememektedir. Anlamlı ilişkiler gösteren bu bilgilere zıt sonuçlar içeren, EBV ile SS arasında ilişki olmadığını öne süren çalışmalar da mevcuttur (29, 30).

Sjögren sendromu etyopatogenezi içerisinde, insan T lenfotropik virüs-1 (Human T lymphotropic virus, HTLV-1) üzerinde yoğun olarak çalışılan bir diğer virüstür. Endemik bölgelerde, HTLV-1 seroprevalansının SS hastalarında anlamlı şekilde yüksek olduğu bildirilmektedir (31). Benzer şekilde, endemik bölgelerde görülen HTLV-1 ile ilişkili miyelopati hastalarında da SS sıklığında artış söz konusudur (32). HTLV-1 antikoru müspet olan SS'li hastalar ve sağlıklı bireylerde, periferik kan mononükleer hücrelerinin kendiliğinden çoğalımı, HTLV-1 antikoru menfi olanlara göre anlamlı düzeyde artmıştır (33). HTLV-1 antikoru müspet olan SS hastalarının tükürük bezlerinde tespit edilen viral yük, periferik kan mononükleer hücrelerde ölçülenden daha yüksektir. Ancak, tükürük bezindeki bu birikim epitel hücrelerinde olmayıp esas olarak T hücrelerindedir. Epitelde viral birikim bulunmaması, bu virüsün tükürük bezindeki hasar mekanizmasındaki rolünün bir soru işareti olarak kalmasına yol açmaktadır (34).

Hepatit C virüsü (HCV) etyolojide adı geçen diğer bir virüstür. HCV ile enfekte kronik hepatit veya siroz hastalarının tükürük bezi biopsilerinde SS için tipik fokal lenfositik infiltrasyonlara rastlanmaktadır (35). Ayrıca kronik HCV enfeksiyonu sırasında da en sık görülen otoimmün hastalık SS'dir (36). Ancak, günümüzde HCV enfeksiyonunun SS'yi taklit mi ettiği, yoksa hastalığın tetiğini mi çektiği konusu tartışmalıdır. Kronik HCV enfeksiyonuna sahip bireylerde gözlenen SS bazı özellikleri ile primer SS'den farklılıklara sahiptir. Örneğin daha ileri yaşta görülür, kadın/erkek oranı nispeten daha düşüktür, anti-SS-A ve anti-SS-B antikor sıklıklarına daha az rastlanır. Bu nedenle HCV enfeksiyonu seyrinde ortaya çıkan SS, HCV ile ilişkili SS veya HCV enfeksiyonuna sekonder SS şeklinde tanımlanabilmektedir (37). Ayrıca en son geliştirilmiş olan AAKG sınıflama kriterlerinde kronik HCV enfeksiyonu bir dışlama kriteri olarak yer almaktadır (14).

1.3.3. Patofizyoloji:

Patofizyolojik sürecin işleyişi genel olarak şu şekilde tanımlanabilmektedir. Genetik olarak yatkın bir bireyde, tetikleyici bir faktörün sebep olduğu hücresel harabiyet (nekroz) ve apoptoz, hastalığın patofizyolojik başlangıç noktası olarak kabul edilebilir. Böyle bir başlangıç noktasını, oluşan apoptoza bağlı yeni antijen oluşumu (neoantijen), bu yeni antijenlere karşı oluşan daimi otoimmün yanıt ve neticede oluşan doku hasarı izler (1). SS'li hastalarda en iyi bilinen oto antijenler SS-A (Ro) ve SS-B (La) proteinleridir. SS'li hastaların tükürük bezi biopsilerinde hem 60 kD SS-A (Ro-60) hem de SS-B'nin artmış

sunumları söz konusudur. Her iki antijeninde duktal hücrelerde artmış olan sunumları dikkat çekicidir. Bu bulgular dokuya özgün immün yanıt olarak yorumlanmaktadır. 52 kD SS-A'da (Ro-52) ise benzer özellik söz konusu değildir (38). Farklı olarak, Ro-52 apoptotik hücrelerde antikor bağlamak için hücre yüzeyinde bulunmaz (39). İnterferon α (IFN- α) ile uyarılmış apoptoz modelinde, olayın başlangıç aşamasında Ro-52 miktarında bir artış gözlenir ve bu artışı takiben Ro-52'nin stoplazmadan nükleusa doğru (Ro-60 ve SS-B'nin tersine) göç ettiği gözlenmektedir. Bu göçün apoptoz gelişmeden önce olması bu proteinin anti-proliferatif ve proapoptotik bir etkisinin olabileceğini akla getirmektedir (40). Diğer iki antijene karşı oluşan antikorlardan anti-Ro60 özgün olarak erken apoptotik hücrelere bağlanmakla birlikte, erken ve geç apoptoz evrelerinin her ikisinde de hücre yüzeyinde tespit edilebilmektedir. Anti-SS-B ise sadece geç apoptotik hücrelere bağlanmaktadır (39). Önemli bir diğer bulgu, deneysel olarak SS'li hastalardan elde edilmiş olan immunoglobulin (Ig) G tipi antikorların apoptoza aracılık ediyor olmasıdır. Bu antikorlar DNA'da hasar oluşturabilmekte ve kaspaz sistemini (kaspaz 3, 8, ve 9) uyarabilmektedir. Bu bulgu SS'de kaspaz aracılı apoptozun önemli bir göstergesidir (41).

Yeni antijenlerin oluşumunu takiben gelişen olaylar, antijenin sunulması ve lenfositlerin olay yerine olan iştirakleridir. SS hastalarında tükürük bezi epitelinin antijen sunucu hücre görevi üstlendiği yönünde önemli bulgular vardır (42, 43). SS'li hastalarda tükürük bezi epitelinde HLA-DR sunumunda anlamlı bir artış söz konusudur. Bu sunum hem asiner hem de duktal epitelde meydana gelmektedir (42, 43). HLA DR müspet olan bu epitel hücreleri, büyük kısmı

yardımcı T hücre tipindeki lenfositler tarafından oluşturulan infiltratların etrafındaki epitel hücreleridir (43). Epitel hücrelerinin antijen sunumunda aktif görev üstlendikleri yönündeki bir diğer önemli bulgu ise, SS'li hastaların tükürük bezinde CD80 ve CD86 yüzey belirteçlerinin saptanmış olmasıdır. Bu bulguya esas olarak duktal hücrelerde rastlanır (42, 44). Yardımcı uyarı (ko-stimülasyon) olayında görevli olan bu moleküller normal tükürük bezlerinde izlenmezler. Her iki molekülün sunumu tükürük bezindeki inflamasyonun derecesi ile orantılı olarak artmakta, ciddi sialoadeniti bulunan SS'li hastalarda ise CD80 ve CD86'nın birlikte sunulduğu izlenmektedir (44).

Oluşan bu olaylar neticesinde meydana gelen immün yanıtı ortama inflamatuvar hücrelerin göçü izlemektedir. SS'li hastaların tükürük bezlerinde ektopik olarak gelişen bir lenfogenez (germinal merkez benzeri oluşum) söz konusudur (45). Bu germinal merkez benzeri yapılar esas olarak T hücreleri, B hücreleri, endotel hücreleri, foliküler dentritik hücreler ve Ki-67 (+) çoğalan hücrelerden oluşur (46). Yoğun lenfoid birikimler içerisinde, özellikle de oluşan bu germinal merkez benzeri yapılara yakın bölgelerde, intersellüler adezyon molekülü 1, vasküler sellüler adezyon molekülü ve bu adezyon moleküllerinin ligantlarının artmış sunumları izlenmektedir. Bu bulgu adezyon moleküllerinin bölgeye olan lenfosit göçüne katkısını göstermektedir (46). SS'li hastaların tükürük bezleri incelendiğinde hücrelerin büyük çoğunluğunun T hücreleri tarafından oluştuğu görülmektedir. Genel olarak T hücre sayısı, B hücre sayısının 2.5 katı kadardır. Bu hücrelerin çoğunluğu da yardımcı/uyarıcı T hücrelerdir (47). Bezdeki lenfositik infiltrasyonlar infiltrasyonun yoğunluğuna göre

derecelendirildiğinde düşük dereceli infiltratlar çoğunlukla T hücrelerden oluşurken, infiltrasyonun derecesi arttıkça T lenfositlere ek olarak B lenfositlerinde olaya iştirak ettiği dikkati çekmektedir (45). Lenfositik infiltrasyonun bu olgunlaşma sürecine kemokinlerin, özellikle de CXCL13 ve CCL21'in katkısı önemlidir (45, 48). Her iki kemokinin sunumunda infiltrasyonun derecesi ile doğru orantılı bir artış gözlenmektedir (45). Ayrıca her iki kemokinin de lenfosit infiltrasyonu içerisinde meydana gelen B ve T hücre ayrışmasında önemli roller üstlendikleri ve böylece lenfosit infiltrasyonunun başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulundukları düşünülmektedir (45). Önemli bir nokta da, germinal merkez benzeri yapılar içerisinde anti-SS-A ve anti-SS-B müspet hücre sıklıklarının artmış olmasıdır. Aynı zamanda, anti-Ro52 ve anti-SS-B antikorlarının serum seviyeleri ile tükürük bezinde tespit edilen üretimleri arasında güçlü bir ilişki vardır (46).

Patofizyolojik süreç içerisinde bir çok sitokin olaya iştirak ettiği gözlenmektedir. Tükürük bezi ve salgısında yapılan incelemelerde interlekin (IL) 1 α , IL-6, IL-10, tümör nekroze edici faktör (TNF) α ve IFN- γ gibi sitokinlerin yüksek seviyelerde olduğu tespit edilmiştir (49). Özellikle epitel hücrelerinin, antijen sunumunda olduğu gibi aktif inflamatuvar süreçte de etkin bir rol üstlendikleri izlenmektedir. Minör tükürük bezi örneklerinde epitel hücrelerinin IL-1, IL-6 (50) ve TNF- α (49, 50) ürettikleri gözlenmektedir. Ayrıca yine tükürük bezini infiltre eden CD4 (+) T hücreler tarafından IL-2, IFN- γ ve IL-10 salgılanmaktadır (49). IL-1 β ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler de T hücreleri tarafından salgılanan diğer sitokinlerdir (50). Mevcut sitokin trafiği

içerisinde yardımcı T hücre (T hepler, Th) 1 veya 2 tipi sitokin ayırımı yapmak güçtür. Th1 ve Th2 tipinde sitokinlerin sunumları özellikle B hücre birikiminin yoğun olduğu bölgelerde gözlenmektedir. Th1 sitokin sunumu sıklıkla CD80 sunumu ile beraberken, Th2 sitokin sunumunun ise CD86 ile beraber olduğu dikkat çekici bir olaydır (42). Bu sebeple CD80 ve 86'ya paralel olarak, Th1 sitokinlerin hastalığın başlamasında ve ilerlemesinde, Th2 sitokinlerin ise daha çok hastalığın ilerlemesinde rol aldıkları düşünülebilir.

Hastalığın başlaması, ilerlemesi ve otoimmün yanıtın daimi hale gelmesinde önemli rol oynayan bir diğer önemli faktör B hücre aktive edici faktör (B cell activating factor = BAFF) dır. SS'li hastaların tükürük bezlerinde (51) ve serumlarında (52) BAFF seviyeleri kontrol gruplarına göre anlamlı düzeyde yüksektir. Tükürük bezlerindeki BAFF kaynağı hücreler duktal epitel hücreleri, T lenfositler ve B lenfositlerdir. B lenfositler tarafından üretilen BAFF'ın otokrin etkiye sahip olduğu düşünülmektedir (51). Deneysel modellerde hem Toll benzeri reseptör-3 aracılığı ile (Toll like receptor = TLR), hem de çift sarmallı RNA virüsü ile uyarım sonucunda BAFF'a ait mRNA seviyelerinde artış gözlenmektedir (53). Yine deneysel modellerde, SS'li hastalardan elde edilen tükürük bezi kültürlerinde duktal hücrelerin IFN- α ile uyarımı sonucunda BAFF mRNA seviyelerinde anlamlı düzeyde artışlar saptanmıştır (54). BAFF'ın otoimmün yanıtın daimi hale gelmesindeki rolü, BAFF sunumunun izlendiği hücrelerde apoptozda azalma olması ile açıklanmaktadır (55). Ayrıca serum BAFF seviyelerinin serum gamma globulin, anti-SS-A ve romatoid faktör (RF) seviyeleri ile anlamlı ilişki içerisinde olduğu saptanmıştır. Anti-SS-A, anti-SS-B

ve RF açısından müspet olan SS'li hastalardaki serum BAFF düzeyleri, bu antikörler açısından menfi olan hastalara göre daha yüksek seviyededir. Bu durum BAFF'ın otoreaktif B hücre aktivasyonunda ve antikör üretiminde önemli roller üstlendiği şeklinde yorumlanmaktadır (52).

Bütün bu inflamatuvar sürecin sonunda egzokrin bezde ciddi hasar gelişir. Yapılan çalışmalarda oluşan bu hasarda, başta matriks metalloproteinaz (MMP) 9 olmak üzere MMP'lerin (56, 57), oksidatif hasarın (58) ve ayrıca hücrel lizozomal enzimler olan glukozidaz ve proteazların (59) önemli rolleri olduğuna dair bulgular mevcuttur. Minör tükürük bezi biopsi örneklerinde hem bazal laminada hem de stromada artmış bir proteolitik aktivite söz konusudur. Ayrıca bu yapısal değişiklikler hem asiner hem de duktal hücrelerde izlenmekte, ek olarak tükürük salınımında azalma ile paralel bir özellik göstermektedir (57).

1.4. Klinik belirti ve bulgular

1.4.1. Egzokrin bez ile ilişkili belirti ve bulgular:

Sjögren sendromlu hastalarda en sık görülen iki belirti ağız ve gözde kuruluktur (60, 61). Ağızda acı ya da yanma hissi, tat alma hissindeki değişiklikler ve yutma güçlüğü oldukça sık görülen diğer oral belirtilerdir. Benzer şekilde gözde kuruluk dışında gözde kaşıntı, kum ya da yabancı cisim varlığı hissi, gözde yorgunluk ve ışığa tahammülsüzlük sık olarak hastalar tarafından tarif edilebilmektedir (61). SS'li hastaların bulber konjonktivalarından alınan örneklerde elektron mikroskopik incelemeler ile ciddi epitel değişikliklerine rastlanmıştır. Bu değişiklikler, mikrovillusların sayısında azalma,

mikrovilluslarda yassılaşıma ve sekretuvar veziküllerin sayısında anlamlı azalma şeklinde sıralanabilir (62).

Parotis bezinde şişlik özellikle genç yaşta tanı konulan hastalarda önemli bir belirti olup sıklığı yaş ilerledikçe azalmaktadır (60). Özellikle çocukluk çağı SS'de parotis bezlerinde oluşan aralıklı şişlik şeklinde ortaya çıkış oldukça karakteristiktir ve bu hastaların büyük çoğunluğunda ilk belirti olarak ortaya çıkar (63). Yutma güçlüğü hastaların en azından dörtte birinde görülür (61). Yutma güçlüğü en sık faringeal bölge ve özofagus üst kısmında hissedilir. Yutma güçlüğüne neden olan gıdalar arasında en sık ekmek ve benzeri unlu gıdalar yer almaktadır. Hastalar sıvı gıdalarla bu durumu gidermeye çalışırlar. Yutma güçlüğüne temel nedeni tükürük salgısında azalma ve ayrıca manometrik olarak tespit edilen özofagustaki peristaltik hızda azalmadır (64).

Egzokrin bez ile ilişkili belirtiler içerisinde incelenebilecek bir diğer belirti vajinal kuruluştur. Sorgulandığı zaman hastaların % 40'ına yakınında vajinal kuruluk olduğu saptanabilir (61). Buna bağlı olarak ağrılı cinsel ilişki bu hastalar için önemli bir problemdir (65).

1.4.2. Egzokrin bez dışı belirti ve bulgular:

1. Kas ve iskelet sistemi: SS'li hastalarda eklem semptomları sık gözlenmekle beraber, bu semptomların tanısal açıdan özgünlüğü ve duyarlılığı oldukça düşüktür (66). Hastalardaki eklem ağrılarının çoğunluğu saf artralji şeklinde olmak üzere artrit de izlenebilmektedir. Yaklaşık olarak hastaların üçte ikisi artraljiden yakınırken, bu hastalardaki artrit oranı sadece beşte birdir.

Hem alt hem de üst ekstremitelerde büyük ve küçük eklemler etkilenebilmekte ve ek olarak simetrik artrit gelişebilmektedir (67).

Kas iskelet ağrılarının değerlendirilirken hastalarda fibromiyalji varlığı mutlaka dikkate alınmalıdır. SS'li hastalarda fibromiyalji sıklığında orta derecede bir artış söz konusudur. SS'li hastalarda izlenen fibromiyalji, klasik fibromiyalji ile oldukça benzer özelliklere sahiptir. Fibromiyaljili hastalara benzer şekilde, kronik yorgunluk, anksiyete ve depresyon oranlarının fibromiyaljili SS hastalarında da artmış olması dikkat çekici bir özelliktir (68).

2. Cilt: SS seyri boyunca cilt ile ilgili olarak çok çeşitli belirti ve bulgular ile karşılaşılabilir. En sık rastanılan cilt belirtisi kuruluştur. Ayrıca dudak köşelerinin ve göz kapaklarının dermatitleri diğer sık görülen bulgulardır. Hastalarda nadiren anüler eritem gelişebilir. Kutanöz vaskülit nadir olmayıp vakaların üçte birinde ortaya çıkmakta, lezyonların büyük çoğunluğu palpe edilebilen purpura şeklinde gelişmektedir (69).

3. Böbrek: Aslında sessiz seyrettiğinden dolayı böbrek bulguları sıklıkla gözden kaçabilmektedir. Genel olarak bakıldığında, hastaların üçte birinde tübüler ve/veya glomerüler bir anormallik olduğu gözlenir. Hastaların % 20 sinde değişik derecelerde proteinüriye rastlanmaktadır. Bunların sadece % 5 inde günde 1,5 gr'ın üzerinde bir proteinüri söz konusudur. Hastaların yarısından fazlasında sabah ölçülen idrar osmolaritesinin normalden düşük olduğu saptanır. Belirgin distal renal tübüler asidoz gelişim oranı % 5 olarak bildirilmektedir. Özellikle belirgin distal renal tübüler asidozu olanlarda hipokalemi gelişimi açısından

dikkatli olunmalıdır. Renal biopsi örnekleri sıklıkla tübülointerstisyel hastalığı ortaya koysa da, glomerüler hastalığa da rastlanabilmektedir (70).

4. Pulmoner: SS'li hastalarda pulmoner tutulum sıklığı yaklaşık olarak % 10-15 arasında bildirilmiştir (60, 61, 66). Çoğu hastada akciğer tutulumuna bağlı dispne ve öksürük gelişmektedir. Akciğer tutulum tipi sıklıkla interstisyel ya da küçük hava yolu tutulumu şeklindedir. Bilgisayarlı tomografi incelemelerinde iki taraflı buzlu cam alanları, konsolidatif, retiküler veya nodüler opasiteler izlenebilir. Lezyonların histopatolojik görünümleri nonspesifik interstisyel pnömoni, kronik bronşiolit ve lenfositik interstisyel pnömoni şeklindedir (71, 72). Pulmoner tutulumu olan hastalarda en sık rastlanan muayene bulgusu inspiryumda duyulan rallerdir (72). SS'li hastalarda nadir de olsa pulmoner hipertansiyon geliştiği bildirilmektedir (73).

5. Nörolojik: Santral sinir sistemi tutulumuna dair veriler yeterli değildir. Nörolojik tutulum santral veya periferik tutulum şeklinde gelişebilir. Fokal veya multifokal beyin tutulumları, spinal kord tutulumu, optik nörit ve bilişsel fonksiyonlarda bozulma santral sinir sisteminde görülebilen bozukluklardır. Santral sinir sistemi tutulumu beyin, spinal kord ve optik sinir düzeyinde multipl sklerozu taklit edebilir. Spinal kord tutulumları akut ya da subakut transvers miyelit şeklinde ortaya çıkabilir. Periferik sinir sistemi tutulumu distal aksonal sensörimotor nöropati, saf sensörial nöropati, ve multipl nöropati tarzında olabilmektedir (74).

6. Tiroid ve Karaciğer: SS'li hastalarda tiroid fonksiyon bozuklukları % 20 civarında bildirilmektedir. SS'li hastalar içerisinde Hashimoto tiroiditi sıklığı normal popülasyona göre anlamlı derecede daha sıktır (75).

Sjögren sendromlu hastaların yaklaşık olarak % 9 unda karaciğer fonksiyonlarında kolestatik tipte bozukluk söz konusudur. Bu hastalarda anti-mitokondrial antikor M2 bandı pozitif ise, bu bozukluğun primer bilier siroz ile ilişkili olma ihtimali oldukça yüksektir. SS'li hastalarda karaciğer biopsisi ile primer biliyer siroz sıklığı % 6.6 olarak bildirilmiştir (76).

7. Lenfoma ve Kanser: SS'li hastalarda Hodgkin dışı lenfoma gelişim riski normal popülasyonla kıyaslandığında anlamlı derecede artmıştır (77-79). Lenfoma dışı solid organ tümörlerinde ise artmış bir risk söz konusu değildir (77, 79). SS'li hastalarda lenfoma gelişimi için risk faktörü olarak öne sürülen faktörler, purpura ve/veya ciltte vaskülit varlığı, kompleman C3 ve C4 seviyelerinde düşüklük, CD4(+) T lenfosit sayısında azalma, CD8 T lenfosit sayısında artma, CD4/CD8 oranında düşüklük olarak sayılabilir (79).

1.5. Laboratuvar incelemeleri

1.5.1. Genel laboratuvar incelemeleri

Hastalarda anemi ve lökopeni görülebilmekle birlikte sık değildir. Hastaların büyük çoğunluğunda hemoglobin değerleri normal sınırlardadır. 11 gr/dl'nin altındaki hemoglobin konsantrasyonlarının sıklığı % 20 iken, 9 gr/dl'nin altında bir hemoglobin saptanma oranı ise sadece % 4 dür. Gelişen anemi sıklıkla normokrom normositik özellik gösterir. $4000/mm^3$ ve aşağısında bir lökosit

sayımının görülme sıklığı ise % 15 olup, her üç seride birlikte düşüş saptanma sıklığı %1'dir (80).

Sjögren sendromlu hastalarda en sık tespit edilen otoantikorlar anti nükleer antikor (ANA), RF, anti-SS-A ve anti-SS-B antikorlarıdır (60). Antikorların, hastalığın klinik ve immünolojik özellikleri üzerine etkili oldukları düşünülmektedir. ANA müspet SS'li hastalarda, ANA menfi hastalara göre Raynaud fenomeni, artralji, RF, anti-SS-A ve anti-SS-B antikor müspetliğine daha sık rastlanmaktadır. RF müspet hastalarda, kriyoglobulinemi ve vaskülit sıklığı daha yüksektir. Ayrıca anti-SS-A ve anti-SS-B müspet hastalarda hastalığın daha erken yaşta başlamasının yanı sıra, parotis sintigrafisi ve tükürük bezi biopsilerinde anlamlı bulgu saptanma oranları, Raynaud fenomeni, periferik nöropati, trombositopeni ve RF sıklıkları da antikor negatif hastalardan daha yüksektir (60). SS'de tespit edilen Ig M tipi RF seviyeleri hastalık aktivitesinden bağımsız olarak hastalık süresince değişkenlik gösterebilmektedir (81).

Sjögren sendromlu hastaların serumlarında gama globulin düzeylerinde artış gözlenebilir (80). Gamma globulin artışları hastalığın henüz erken dönemlerinde saptanabilir ve bu artış özellikle Ig G1 alt tipinde belirgindir (82). Benzer şekilde monoklonal immünoglobulin artışı da söz konusu olabilir ve artış IgG kappa ve IgG lambda tarzındadır. Nadir olarak serbest hafif zincir artışı gözlenebilmektedir (80).

Bir diğer önemli bulgu SS'li hastalarda kriyoglobulinemi varlığıdır. Bu artışın çoğunluğu mikst tipte monoklonal IgM kappa/poliklonal IgG tarafından oluşturulmaktadır (83). SS'de izlenen kriyoglobulinemi lökositoklastik vaskülit,

kompleman seviyelerinde düşüklük ve HCV infeksiyonu varlığı ile sıkı ilişki içerisinde. Bu sebeple kriyoglobulin düzeyi yüksek SS'li hastalarda anti-HCV antikorunun araştırılması önerilmektedir (83).

1.5.2. Özel testler

Sjögren sendromunun tanısında çoğu kez bir takım özel testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Göz kuruluğunun tespitinde kullanılanlar testler: Schirmer testi, Rose bengal testi, göz yaşı kırılma zamanı testidir. Anestezisiz yapılan Schirmer testinin 5 dk'da 5 mm'nin altında olması ve Rose bengal skorunun 4 ve üzerinde olması SS için anlamlıdır (13, 14). Ağız kuruluğu objektif olarak sialometri ile ölçülmektedir. Tükürük salgısının toplanması şeklinde, uyarılı ya da uyarısız şekilde yapılabilir (1). Uyarısız tükürük salgısının 15 dakikada 1,5 ml'nin altında saptanması anlamlıdır (13, 14). Tükürük bezlerinin değerlendirilmesi çeşitli şekillerde yapılabilir. Tükürük bezi kanallarının anatomik olarak değerlendirilmesi sialografi ile yapılır. Sialografide ana tükürük kanallarında herhangi bir tıkanıklık olmaksızın benekli, kaviter ya da destrüktif tarzda yaygın sialektazi varlığı SS için anlamlıdır (14). Fonksiyonel değerlendirme ise nükleer sintigrafi aracılığı ile yapılmaktadır. Tükürük sintigrafisinde radyonüklitin tükürük bezi içerisine alımında gecikme, bez içerisinde yoğunlaşmasında azalma ve/veya atılımında gecikme SS için anlamlı bulgular olarak kabul edilmektedir (14). Histopatolojik değerlendirme alt dudaktan alınan tükürük bezi biopsisi ile yapılır. Normal görünümlü alt dudak mukazası altından alınan tükürük bezinde, 4 mm²'lik alandaki mononükleer hücre odaklarının (fokus) sayısı değerlendirilir.

Fokus, en az 50 mononükleer hücrenin bir araya toplanmasına verilen isimdir. Fokus skorunun 1 ve üzerinde olması SS için anlamlı kabul edilir (13, 14).

1.6. Tanı ve sınıflama

Sjögren sendromunun tanısı, hastada mevcut olan klinik ve laboratuvar bulguların bir arada varlığı ile konulur. Bugüne kadar yayınlanmış olan kriterler yapılacak çalışmalarda belirli standartların yakalanması amacı ile oluşturulmaktadır. Tanı amaçlı olmadıklarından dolayı bu kriterler sınıflandırma kriterleri olarak adlandırılır. Ancak tanısal yaklaşım için yol gösterici olmaları açısından önemlidirler. Çalışmalarda yaygın olarak kullanılan ve en son geliştirilmiş olan 2 kriter grubu 1993 Avrupa ve 2002 AAKG kriterleridir (13, 14).

1993 Avrupa kriterleri (Tablo 2) (13) bir ön kriter tarzında olup, bu kriter grubunda otoantikör kriteri için RF ve ANA dikkate alınmayıp, yalnızca anti-SS-A veya anti-SS-B varlığı serolojik kriter olarak kabul edildiğinde, 6 kriterden 4 kriterin bulunması SS sınıflaması için daha yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip olduğu belirtilmiştir (özgüllük % 94, duyarlılık % 93,5).

2002 AAKG kriterleri (14) temelde aynı kriterler üzerinden düzenlenmiştir. AAKG kriterlerinin Avrupa kriterlerinden farklılıkları şu şekilde sıralanabilir:

1. Otoantikör olarak sadece anti-SS-A ve/veya anti-SS-B varlığı serolojik kriter olarak tavsiye edilmiştir.

2. Histopatolojik (tükürük bezi biopsisinde fokus skoru ≥ 1) veya serolojik kriterlerden (Anti-SS-A ve/veya anti-SS-B) birinin olması şartı ile 6 kriterden 4'ünün varlığı kesin SS olarak sınıflandırılmıştır (özgüllük % 95.2, duyarlılık % 89.5). Ayrıca 4 objektif kriterden (3.-6. kriterler) (Tablo 2) üçünün bulunması da kesin SS olarak sınıflandırılmıştır (özgüllük % 95.2, duyarlılık %84.2).

3. 1993 Avrupa kriterlerindeki dışlanma kriterlerine ek olarak HCV enfeksiyonu, geçmişe ait baş veya boyuna radyoterapi ve antikolinerjik ilaç tedavileri birer dışlanma kriteri olarak eklenmiştir (14).

Tablo 2. 1993 Avrupa SS sınıflama kriterleri

1.Okuler semptomlar : 3'ünden en az bir tanesinin varlığı

- a) Üç aydan uzun süredir, her gün olan dirençli göz kuruluğu
- b) Aralıklı oluşan gözde kum varlığı hissi
- c) Günde 3 defadan fazla yapay göz yaşı kullanımı ihtiyacı

2. Oral semptomlar: 3'ünden en az bir tanesinin varlığı

- a) Üç aydan uzun süredir her gün olan ağız kuruluğu hissi
- b) Erişkin çağda oluşan aralıklı ya da dirençli tükürük bezi şişliği
- c) Kuru gıdaları yutabilmek için sık su içme ihtiyacı

3. Okuler bulgular: Aşağıdaki 2 testten en az 1 tanesinde olumlu sonuç

- a) Schirmer I testi (5 dk'da 5 mm'nin altı)
- b) Rose bengal skoru (van Bijsterveld skora sistemine göre 4 ve üstü)

4. Histolojik özellikler

Minör tükürük bezi biopsisinde fokus skorunun 1 ve üzerinde olması (Fokus en az 50 adet mononükleer hücrenin bir araya toplanması olup, fokus skoru 4 mm²'lik alandaki fokus sayısıdır)

5. Tükürük bezi tutulumu: Aşağıdaki 3 testten en az birinde olumlu sonuç

- a) Tükürük sintigrafisi
- b) Parotis sialografisi
- c) Uyarısız tükürük salgısı (15 dk'da 1.5 ml'nin altı)

6. Otoantikorlar: Aşağıdaki otoantikorlardan en az bir tanesinin varlığı

- a) anti-ssA ve anti-ssB
- b) Anti nükleer antikor
- c) Romatoid factor

Dışlanma kriterleri: Eşlik eden lenfoma, kazanılmış immün yetmezlik sendromu, sarkoidoz, graft versus host hastalığı

2002 AAKG kriterlerinde “olası SS” tanımlaması yapılmamıştır. 1993 Avrupa kriterlerinde, 6 kriterden 3’ünün bulunması oldukça yüksek bir duyarlılığa (% 99.1) sahip iken, özgüllük oranı (% 57.8) ise düşük bulunmuştur. Bu sebeple, 6 kriterden 3’üne sahip hastaların “olası SS” olarak sınıflandırılması önerilmektedir (13).

Epidemiyolojik veriler incelendiğinde, 1993 Avrupa kriterlerine göre saptanan prevalans oranlarının, 2002 AAKG kriterlerine göre saptanan prevalans oranlarından yaklaşık olarak 1.5 - 2 kat daha fazla olduğu gözlenmektedir (12, 17). Özgüllük ve duyarlılık verileri göz önüne alındığında, 1993 Avrupa kriterlerinin özgüllüğünün AAKG kriterlerine benzer, duyarlılığının ise daha yüksek olduğu gözlenmektedir(13, 14).

1.7. Tedavi

Sjögren sendromunda oluşan ağız ve göz kuruluğunda yapay göz yaşı kullanımı ve bazen de yapay tükürük preparatlarının kullanımı dışında, egzokrin bezlerin uyarımı ile semptomatik fayda sağlayan ilaçlar da kullanılabilir. Örneğin pilokarpin, tükürük bezi üzerindeki muskarinik 3 reseptörlerine bağlanarak tükürük salgısının artmasını sağlar. Günde 4 defa 5 mg dozunda oral yolla alınan pilokarpin ağız ve göz kuruluğu semptomlarının azalmasında etkindir. Bununla birlikte cilt kuruluğu, vajinal kuruluk ve nazal kurulukta da düzelme sağlayabilmektedir. En sık görülen yan etkileri terleme ve yüzde ateş basması ve kızarıklıktır (84). Bir diğer muskarinik agonist cemiveline’dir. Muskarinik asetil kolin reseptörleri aracılığı ile etkisini gösterir. 30 mg, günde 3

defa alınan dozda pilokarpine benzer şekilde kuruluk semptomlarını giderebilme özelliğine sahiptir. En sık izlenen yan etkileri baş ağrısı, terleme artışı, karın ağrısı ve bulantıdır (85).

Günümüzde SS'de hastalığın seyrini değiştirebilecek bir tedavi henüz bulunamamıştır. Hastalığın tedavisinde sıklıkla kullanılan hidroksiklorokin ile ilgili veriler çelişkilidir. Oldukça az hastayı içeren prospektif, çift kör, plasebo kontrollü ve çapraz dizaynli bir çalışmada, günde 400 mg dozunda verilen hidroksiklorokinin klinik ve laboratuvar olarak etkinliği gösterilememiştir (86). Ancak başka bir çalışmada günde 200 mg dozundaki hidroksiklorokinin eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), IgA, IgG ve RF düzeylerinde anlamlı düşüş sağlandığı ve bu şekilde lenfoproliferasyon üzerinde etkili olabileceği öne sürülmüştür (87).

Kortikosteroidler ile ilgili veriler de son derece yetersizdir. Serum Ig düzeyine göre doz ayarlaması yapılmış bir çalışmada, 10, 20 ve 30 mg dozunda prednisolon tedavisinin azalan dozlarda uygulanmasını takiben, tükürük salgısında artış sağlandığı, Ig ve antikor düzeylerinde ise anlamlı azalmalar elde edildiği belirtilmektedir. Bu bulguların yanı sıra, ağız kuruluğu ve çok su içme ihtiyacı gibi subjektif yakınmalarda da anlamlı düzelmeler olduğu belirtilmektedir (88). Aslında kortikosteroid tedavisi özellikle de yüksek dozlarda, hastalık ile ilişkili organ tutulumlarının tedavisinde daha sıklıkla başvurulmuş bir yöntem olarak bilinmektedir. Örnek olarak SS seyri esnasında açığa çıkan interstisyel nefrit (89), miyelopati (90) veya sistemik vaskülit (91) gibi durumlarda pulse metil prednisolonun siklofosfamid ile birlikte veya yalnız başına kullanıldığı olgu sunumları ile bildirilmiştir.

İmmunosüpresif bir ilaç olan azathioprine ile yapılmış küçük çaplı plasebo kontrollü bir çalışmada, azathioprine'in SS'de etkinliği gösterilememiştir (92). IFN ile ilgili birkaç çalışma ile olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Parenteral uygulanan IFN α ile tükürük salgısında artış (93), oral olarak uygulanan IFN α ile de hem tükürük salgısında artış hem de kuruluğa ait semptomlarda düzelme elde edilebilmiştir (94). Ayrıca oral IFN α tedavisi sırasında yapılmış olan seri tükürük bezi biopsilerinde lenfosit infiltrasyonunun azaldığı belirtilmektedir (95). TNF α inhibitörlerinden etanercept (96, 97) ve infliksimab (98) ile yapılan çalışmalarda, bu ilaçların SS'de etkin olmadıkları belirtilmektedir.

2. İNFLAMASYON, ROMATİZMAL HASTALIKLAR ve KALP

2.1. İnflamasyon ve kalp

Günümüzde kardiyovasküler olaylar ile CRP arasında önemli bir ilişkinin varlığı oldukça iyi bilinmektedir. Gelecekte oluşabilecek kardiyovasküler olayları öngörebilmesi bakımından CRP oldukça güçlü bir göstergedir (2). Ayrıca CRP'nin bu özelliğinin çok düşük dansiteli lipoproteine atfedilenden daha güçlü olduğu saptanmıştır. CRP seviyesindeki artış ve kardiyovasküler olaylar arasında saptanan önemli ilişki, Framingham risk skorunda kullanılan klasik kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız bir biçimde ön plana çıkmaktadır (2). CRP'nin ateroskleroz oluşumunda da aktif rol aldığına dair bulgular mevcuttur. Bunlardan bir tanesi, köpüksü hücre oluşumunda CRP'nin aktif aracılığıdır. CRP ile çok düşük dansiteli lipoprotein arasında gerçekleşen seçici bir bağlanmanın varlığı deneysel olarak saptanmış bir bulgudur (4). Yine deneysel

olarak makrofajların makropinositoz yolu ile çok düşük yoğunluklu lipoproteini hücre içerisine alımında CRP ye ihtiyaç duyduğu gösterilmiştir. CRP yoğunluğunun düşük seviyelerde olması ile makrofajlar içerisinde çok düşük yoğunluklu lipoprotein veziküllerinin oluşumunda önemli ölçüde azalma olduğu tespit edilmektedir (3).

CRP dışında, serum IL-1 β , IL-8 ve TNF- α seviyelerinin de, kararsız anginalı hastalarda erken dönemde yüksek seviyelerde olduğu tespit edilmiştir (99). Ayrıca IL-6 düzeyleri hem kararlı hem de kararsız anginalı hastalarda kontrol gruplarına göre daha yüksek seviyelere ulaşmaktadır (100). Kararsız anginalı hastalarda ve ayrıca ölüme neden olan ya da ölümcül olmayan miyokard infarktüsü gelişen hastalarda, antiinflamatuvar özellikte bir sitokin olan IL-10 seviyelerinin daha düşük, proinflamatuvar bir sitokin olan IL-8'in ise daha yüksek seviyelerde olduğu tespit edilmiştir (101). Bu durum inflamasyonun kronik bir süreç içerisinde kardiyovasküler hastalıklara yol açmasının yanında, akut olarak da kardiyovasküler olay gelişiminde önemli roller üstlendiğini göstermektedir. Benzer şekilde, geniş çaplı araştırmalar ile akut miyokard infarktüsünün kış mevsimlerinde yaz mevsimlerine kıyasla daha fazla izlendiği gösterilmiştir (102). Bu bulguyu destekler tarzda, influenza virüsüne karşı yapılan aşılama miyokard infarktüsü gelişiminde risk azalması ile ilişkili bulunmuştur (103). Akut enfeksiyonların miyokard infarktüsü riskinde geçici bir artış yarattığı öne sürülmektedir. Sistemik solunum yolu enfeksiyonu geçiren hastalarda, enfeksiyonun ilk 3 gününde miyokard infarktüsü riski yaklaşık olarak 5 kat artmakta ve ilerleyen haftalar içerisinde bu risk giderek azalmaktadır (104).

Otopsi örneklerinde, akut infeksiyon tanılı hastaların aterosklerotik koroner arterlerinde, adventisyada makrofaj ve T hücre sayıları, aterosklerotik plak içerisinde de dendritik hücre sayılarının artmış olduğu gösterilmiştir (105).

2.2. Romatizma ve kalp

Romatoid artrit ve SLE, kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından üzerinde yoğun olarak çalışılmış olan 2 önemli inflamatuvar romatizmal hastalıktır. RA ve SLE'li hastalarda, özellikle hızlanmış ateroskleroza bağlı olarak kardiyovasküler hastalık ve ölüm sıklığı artmıştır (5, 6). SLE'li genç kadınlarda, aynı yaş grubu ile kıyaslandığında hastaneye yatış riskleri, akut miyokard infarktüsü için 2.3 kat, kalp yetmezliği için 3.8 kat ve serebrovasküler olay için 2 kat daha fazladır (6). RA'lı kadınlarda miyokard infarktüsü geçirme riski normal topluma göre 2 kat artmıştır (5). Genç ve orta yaştaki RA'lı kadın hastalarda endotel fonksiyon bozukluğunun bir göstergesi olan akım aracılıklı vazodilatasyonda bozulma söz konusudur (106). Benzer durum menopoza girmemiş olan SLE hastaları için de geçerlidir (107). RA'da oturmuş hastalığı olanlarda, koroner arter kalsifikasyonun sıklık ve şiddeti erken hastalığı olanlara göre daha fazladır. Bu durum uzamış hastalık süresinin ateroskleroz sürecinde etkin roller üstlendiğinin bir göstergesi olabilir (108). RA'lı hastalarda yoğun inflamatuvar sürece ek olarak, vaskülit ve akciğer hastalığı gibi eklem dışı tutulumlar kardiyovasküler ölüm için önemli bağımsız risk faktörleri olarak öne sürülmektedir (109). Şiş eklem sayısının dahi RA'da kardiyovasküler ölümü öngörmede bağımsız bir belirteç olduğu öne sürülmüştür (110). Toplum temelli

Çalışmalardaki bulgulara benzer şekilde, inflamatuvar poliartritli hastalarda da başlangıç CRP değerleri kardiyovasküler ölümleri öngörmeye anlamlı bir belirteç olarak karşımıza çıkmaktadır. CRP'ye atfedilen bu değerin diğer hastalık aktivitesi belirteçlerinden bağımsız olması, kardiyovasküler hastalık patogeneğinde direkt olarak rol aldığını düşündürmektedir (111). Bu bulguları destekler nitelikte, zaman içerisinde hastalık seyrini değiştiren ilaçların RA tedavisinde kullanım sıklığının artması ile kardiyovasküler ölüm oranlarında da anlamlı bir azalmanın meydana geldiği izlenmektedir (112).

Konjestif kalp yetmezliği, RA'lı hastalarda normal topluma göre daha yüksek sıklıklarda gözlenmektedir. Toplum temelli bir çalışmada RA'lı hastalarda RA'sı olmayan bireylere göre konjestif kalp yetmezliği riskinin, iskemik kalp hastalığı ve klasik kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız bir biçimde yaklaşık olarak 2 kat arttığı saptanmıştır. Yine aynı çalışmada 30 yıllık takip sonucunda RA'lı hastaların üçte birinde konjestif kalp yetmezliği geliştiği bildirilmektedir (113). Yüksek duyarlıklı CRP, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile birlikte kalp yetmezlikli hastalarında kötü sonuçları öngörmeye anlamlı bir belirteç olarak saptanmaktadır. Bu durum kalp yetmezliğinin şiddetinin belirlenmesinde inflamasyonun katkısının önemini vurgulamaktadır (114).

3. EKOKARDİYOĞRAFI VE KLİNİK KULLANIMI

Ekokardiyografi ses dalgaları üzerinden elde edilen kayıtlar sayesinde kalbi yapısal ve fonksiyonel olarak değerlendirebilen bir görüntüleme yöntemidir. Günümüzde ekokardiyografi olmazsa olmaz kabul edilen bilgiler sunmakta ve bu

özelliği nedeniyle kardioloji pratiğinde elektrokardiyografiden sonra en sık kullanılan ikinci tanısal araç olarak kendisine yer bulmaktadır (115)

Günümüzde 2 boyutlu ekokardiyografi M-mod ekokardiyografinin yerini almış olsa da, halen M-mod ekokardiyografi tam bir ultrasonografik değerlendirme açısından oldukça kullanışlıdır. Hem 2 boyutlu hem de M-mod ekokardiyografi, kalbin yapı ve hareketleri bakımından ayrıntılı bilgiler vermektedir, ancak bu yöntemler ile kan akımı hakkında doğrudan bilgi elde edilmesi mümkün değildir. İki boyutlu ekokardiyografi ile, kan akımı ile ilgili saptanabilecek patolojilerin (örneğin kapaklara ait kaçaklar, kalp içi şantlar gibi) ancak dolaylı bulguları saptanabilir. Ekokardiyografi için son derece önemli eksiklik yaratan bu durum, Doppler görüntülerin kullanımı ile giderilebilmiştir. Doppler tekniği, ilk olarak bir fizikçi olan Johann Christian Doppler tarafından tanımlanmıştır. Prensip olarak eritrositlerden yansıyan ses dalgalarının frekanslarındaki değişimleri ölçen bu yöntem ile kan akımının yönü ve hızı hesaplanabilmektedir (115). Ekokardiyografinin gelişim süreci içerisindeki bir diğer yenilik ise, doku düzeyinde Doppler kayıtlarının elde edilebilir oluşudur. Aslında klasik Doppler görüntüleme ile doku Doppler görüntüleme teknikleri benzer prensip üzerinden çalışmaktadır. Klasik Doppler ile eritrositlerden elde edilen yüksek frekanslı ve düşük şiddetteki sinyaller ölçülürken, doku Doppler ile miyokardial dokudan elde edilen düşük frekanslı ve yüksek şiddetteki sinyaller ölçülmektedir (116).

3.1. Sistolik fonksiyonların değerlendirilmesi:

Bu amaçla Ejeksiyon fraksiyonu (EF) oldukça sık kullanılan bir ölçümdür. Sol ventrikülün sistolik ve diastolik hacimleri üzerinden hesaplanır. $EF = (\text{Diastol sonu hacim} - \text{sistol sonu hacim} / \text{diastol sonu hacim}) \times 100$ formülü ile hesaplanmaktadır (117).

Doku Doppler ekokardiyografi ile sistolik fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan ölçüm ise mitral kapağa ait sistolik hızdır (S_m). Bu ölçüm kalp kateterizasyonu ile elde edilen sistolik fonksiyon ölçümleri ile güçlü korelasyona sahiptir (118). Sistol esnasında mitral kapak hareketinden elde edilen hız (mitral kapak kapanması) 7.5 cm/sn'nin üzerinde olduğunda, sol ventrikül fonksiyonlarının normal olduğu tahmin edilebilmektedir (% 79 duyarlılık ve % 88 özgüllük) (119).

3.2. Diastolik fonksiyonların değerlendirilmesi:

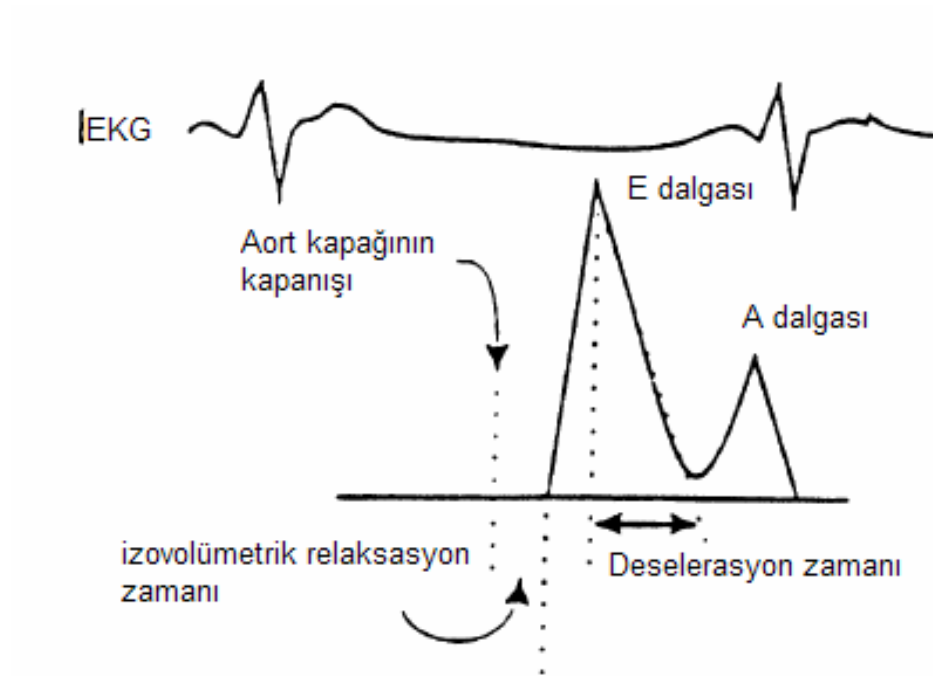
M-mod ve 2 boyutlu ekokardiyografi incelemeleri ile elde edilebilen bir takım bulgular ışığında diastolik fonksiyon bozukluğundan sadece şüphe edilebilir. Bu incelemelerde diastolik fonksiyon bozukluğundan kuşkulandıracak bulgular arasında sol ventrikül hipertrofisi, sol ventrikül kavitesinde genişleme ve segmenter duvar hareket bozuklukları sayılabilir. Bunlarla ilave olarak, sol ventrikül hacmi, kütlesi ve fonksiyonunun hem nitelik hem de nicelik olarak değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Bu anlamda interventriküler septum kalınlığı, posterior duvar kalınlığı ve sol ventrikülün diastol sonu çapı ölçülmelidir. Örneğin mitral kapakta kaçak ya da darlık olmayan hastalarda, sol

atrium çapında saptanacak bir genişleme, sol ventrikül doluş basıncındaki kronik bir genişlemenin ve dolayısı ile de diastolik fonksiyon bozukluğunun bir belirtisi olabilmektedir (120).

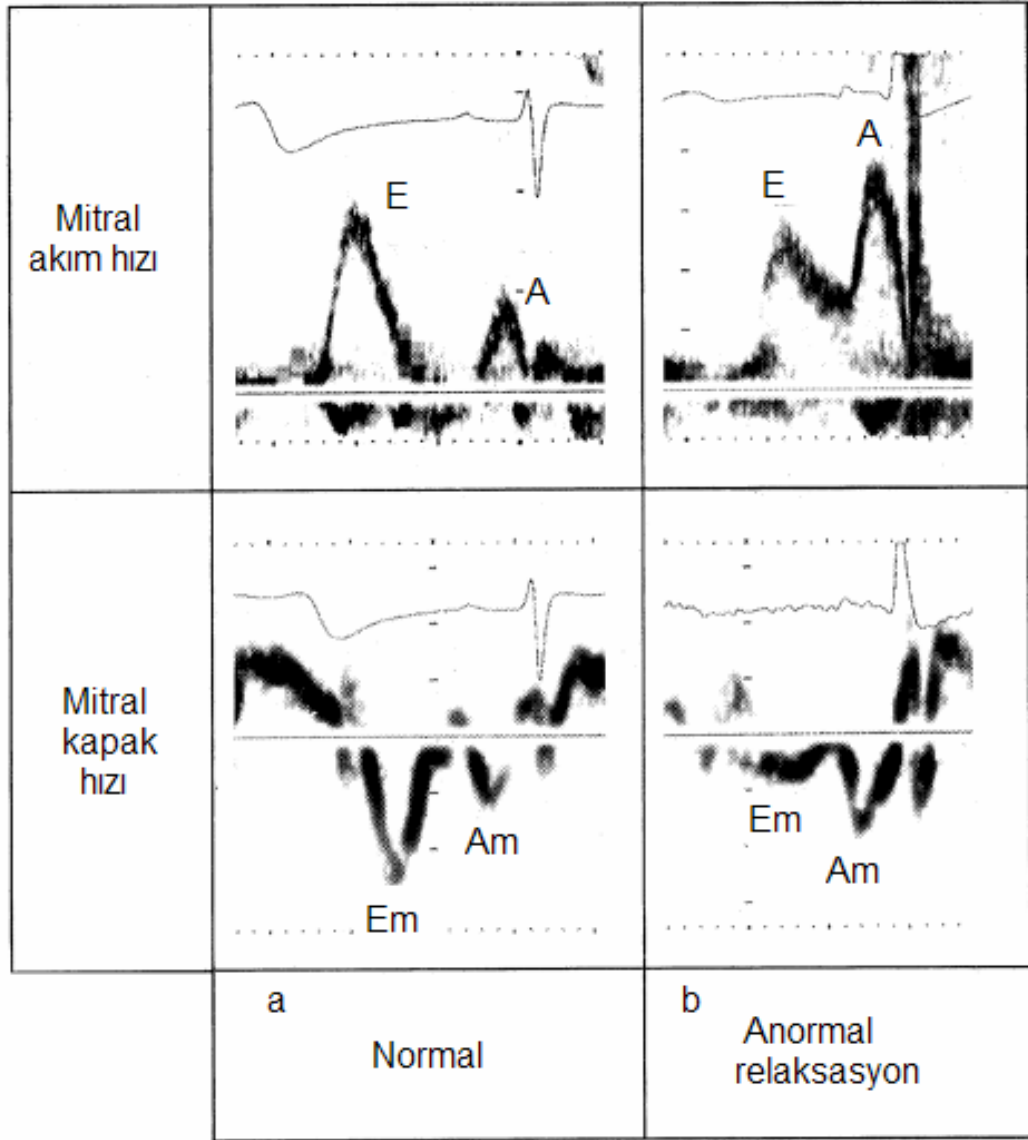
Diastolik fonksiyonları Doppler ekokardiyografi ile değerlendirirken, mitral kapaktan geçen akım üzerinden elde edilen kayıtlar esas alınır. E dalgası (E) erken zirve diastolik transmitral doluş hızının ölçümü olup, sol ventrikülün hızlı doluş döneminin doppler kaydıdır. Sol ventrikül basıncının artması ile E dalgasında ilerleyici bir azalma izlenir. Bu hızdaki azalma periyodu E dalgasının yavaşlama zamanı (deselerasyon zamanı = DZ) olarak ifade edilmekte olup, E dalgasının zirve yaptığı nokta ile yine E dalgasının sıfır noktasına indiği nokta arasında geçen zamandır. A dalgası (A) ise atrial sistolün Doppler kaydı olup, geç diastolik transmitral doluş hızını ifade eder. (Resim 1). Normal koşullar altında sağlıklı bireylerde E/A oranı 1 den büyüktür (120). E/A oranının 1 den küçük olması diastolik fonksiyonlarda bozulmanın göstergesi olarak kabul edilmektedir (Resim 2) (121). Ancak yaş artışı ile birlikte izovolümetrik relaksasyon zamanı ( RZ) uzamakta, DZ ve E/A oranında ise azalma meydana gelmektedir (122, 123).

Doku Doppler ekokardiyografi ile diastolik fonksiyonlar değerlendirilirken sol ventrikül doluşu esnasında oluşan mitral kapağın (m) hareketinden elde edilen Doppler kayıtları kullanılır. Doppler ekokardiyografide olduğu gibi, sol ventrikülün erken doluş döneminde elde edilen dalga Em dalgası, diastol n geç döneminde oluşan atrial kontraksiyona bağlı oluşan dalga ise Am dalgası olarak ifade edilmektedir. Normal bireylerde Em dalgası 8 cm/sn'den

daha büyüktür. Bu değer 8 cm/sn'nin altına indiğinde sol ventrikül relaksasyonunda bir bozukluk olduğundan söz edilir (Resim 2) (120).



Resim 1. Doppler ekokardiyografide mitral kapaktan geçen akım hızlarının şematik gösterimi. E dalgası: Erken zirve diastolik transmitral doluş hızı, A dalgası: Atrial sistol ile oluşan geç diastolik transmitral doluş hızı (120)



Resim 2. Klasik ve doku Doppler ekokardiyografi traseleri (120).

a. Normal görünüm ($E > A$).

b. Anormal relaksasyon ($E < A$).

Klasik ve doku Doppler ekokardiyografi karşılaştırıldığında, doku Doppler ekokardiyografinin diastolik fonksiyon bozukluğunun tespiti ve derecesinin belirlenmesinde daha duyarlı bir yöntem olduğu bildirilmiştir (124).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hasta ve kontrol grupları

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı tarafından SS tanısı ile takip edilen ve tümü kadınlardan oluşan 28 hasta alındı. Bu hastaların 2 yıldan uzun süredir takip edilmelerine rağmen, SS dışında bir romatolojik tanı almadıkları gözlemlendi. 20 hasta AAKG kriterlerine (14) göre “kesin SS” olarak sınıflandırıldı. Sekiz hasta ise 1993 Avrupa kriterlerine göre “olası SS” olarak sınıflandırıldı (13). Olası SS olarak sınıflandırılan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 3. Olası SS hastalarına ait klinik ve laboratuvar özellikler

Hasta	Oral semptom	Oküler semptom	Schirmer testi	ANA	Anti- SS-A	Anti- SS-B	RF	Tükürük bezi biopsisi
1	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)
2	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
3	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)
4	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)
5	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)
6	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)
7	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)
8	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)

Sistolik ve/veya diastolik kalp fonksiyonlarını etkileyebileceğinden dolayı aşağıdaki durumları taşıyan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bu durumlar;

1. Diabetes mellitus varlığı
2. Hipertansiyon varlığı
3. Tanı konulmuş aterosklerotik kalp hastalığı, geçirilmiş akut koroner sendrom varlığı
4. Klinik olarak kalp yetmezliği varlığı
5. Hipertansiyon olmayıpta başka nedenlerle, örneğin Raynaud fenomeni gibi bir durum sonucu kalsiyum kanal blokeri , anjitenin dönüştürücü enzim inhibitörü ya da aritmi nedeniyle beta bloker tedavilerinden herhangi birini alıyor olmak.

Kontrol grubu için tümü kadınlardan oluşan, herhangi bir kardiyak şikayet tariflemeyen ve elektrokardiyografi incelemesi tamamen normal olan 28 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi.

Kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi

Hem hasta hem de kontrol grubu, sistolik ve diastolik kalp fonksiyonları açısından, ekokardiyografi konusunda deneyimli tek bir kardiyolog tarafından ayrıntılı ekokardiyografi ile değerlendirildi. Ekokardiyografik değerlendirme transtorasik olarak yapıldı. İki boyutlu, renkli akım, spektral ve pulsed dalga Doppler ekokardiyografi incelemeleri ve ayrıca doku Doppler ekokardiyografi incelemeleri çalışma içerisine dahil edildi. Tüm ekokardiyografik incelemeler 2.5-

3.5 MHz dönüştürücü proba sahip GE-Vingmed Vivid 7 sistem (GE-Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norvay) ekokardiyografi cihazı ile gerçekleştirildi. İncelemeler yan yatış pozisyonunda iken yapıldı. M-mod traseler 50 mm/sn hızında, Doppler traseleri ise 100 mm/sn hızında kaydedildi. Her bir değişken için 3 kardiyak döngüye ait ölçümlerin ortalaması alındı. Kalp boşluklarının çapları ve duvar kalınlıkları parasternal uzun aks görüntüleme ile elde edilen M-mod kayıtlarından ölçülerek elde edildi (125). Sol ventrikül sistolik fonksiyonunun değerlendirilmesi için M-mod kayıtları kullanılarak, sol ventrikül EF (125) ve ayrıca doku Doppler görüntüleme ile lateral mitral kapakçıktan Sm ölçümü yapıldı (126). Sol ventrikül diastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde, apikal 4 boşluk görüntüleme ile Doppler kayıtları esas alındı ve ölçümler mitral kapakçıkların uç kısımlarından geçen kan akımı üzerinden yapıldı. Bu şekilde diastolik fonksiyon ölçütleri olarak; E, A, DZ ve İRZ ölçümleri elde edildi. Doku Doppler incelemede ise yine aynı şekilde apikal 4 boşluk görüntüleme ile mitral lateral kapakçıktan Em ve Am, ve IRZm değerleri elde edildi (121). Tüm ekokardiyografik ölçümler için gözlemci-içi değişkenlik oranı % 5'in altında idi (127). Ek olarak hem klasik hem de doku doppler görüntüleme ile sol ventrikül sistolik ejeksiyon zamanı (EZ ve EZm) ve izovolumetrik kontraksiyon zamanları (İKZ ve İKZm) elde edilerek her bir hasta için bir miyokardial performans indeksi (MPI) ve Tei indeksleri hesaplandı. MPI hesabında $(a-b)/b$ formülü kullanıldı. Buradaki a değişkeni İKZm, EZm ve İRZm toplamı olup, b değişkeni ise Sm'yi ifade etmektedir (128). Tei indeksi hesabında ise İKZ ile İRZ toplamlarının EZ'ye olan oranı kullanıldı (128).

İstatistiksel analiz:

Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma (ort $\pm$ SS) veya ortanca (alt ve üst değerler) olarak verildi. Kesin SS ve kontrol grupları arası karşılaştırmalarda, eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) hariç sürekli değişkenlerin tümü normal dağılıma uyduğu için, tüm karşılaştırmalarda Student t testi kullanıldı. ESH ise, normal dağılıma uymadığından dolayı gruplar arasında Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. E/A oranı < 1 olan denek sıklığının kesin SS ve kontrol grubu arasında karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Bu iki grup arasında bağımsız değişken ilişkilerinin incelenmesinde doğrusal regresyon analizi kullanıldı. Olası SS ve kontrol grubu karşılaştırmalarında ise, olası SS grubundaki hasta sayısının az olması nedeniyle sürekli değişkenlerin tümünün karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Bu iki grupta E/A oranı < 1 olan denek sıklıkları Fisherin exact testi kullanılarak karşılaştırıldı. Olası SS grubunda hasta sayısının az olması sebebi ile verilerin normal dağılıma uygun olmadığı düşünülerek, bu grupta bağımsız değişken ilişkilerinin incelenmesinde doğrusal regresyon analizi uygulanmadı. 0.05'in altında tespit edilen p değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu kabul edildi.

BULGULAR

1. Hasta ve kontrol gruplarına ait özellikler

Hem kesin SS hem de olası SS grupları, kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında, gruplar arasında yaş, sistolik ve diastolik kan basınçları açısından anlamlı fark saptanmadı. ESH ise, hem kesin hem de olası SS grubunda, kontrol grubuna oranla anlamlı düzeyde daha yüksekti. Sonuçlar Tablo 4’de verilmiştir.

Tablo 4. Kesin SS, olası SS ve kontrol gruplarına ait özellikler

Ort ± SS	Kesin SS (20)	Kontrol (28)	p
Yaş (yıl)	48 ± 11	46 ± 10	0.47
ESH (mm/saat)*	17 (4-74)	8 (2-21)	<0.001
Sistolik kan basıncı (mmHg)	111 ± 11	115 ± 12	0.21
Diastolik kan basıncı (mmHg)	74.8 ± 8	74 ± 8	0.96
Ortanca (alt – üst değer)	Olası SS (n: 8)	Kontrol (n: 28)	p
Yaş (yıl)	46 (32-55)	45 (29-64)	0.86
ESH (mm/saat)	15 (9-68)	8 (2-21)	<0.01
Sistolik kan basıncı (mmHg)	120 (100-130)	120 (90-130)	0.81
Diastolik kan basıncı (mmHg)	80 (60-80)	80 (60-85)	0.87

*ESH değeri kesin SS ve kontrol grupları arasındaki karşılaştırmada ortanca (alt – üst değer) olarak verilmiştir

Kesin ve olası SS gruplarına ait diğer klinik ve laboratuvar özellikler Tablo 5’de verilmiştir.

Tablo 5: Kesin ve olası SS gruplarına ait laboratuvar ve klinik özellikler (veriler n (%) olarak verilmiştir).

Kesin SS grubu (n=28)			
Oral semptom	19 (95)	ANA testi (+)	19 (95)
Oküler semptom	18 (90)	RF testi (+)	11 (55)
Artralji	16 (80)	Anti-SS-A testi (+)	15 (75)
Artrit	4 (20)	Anti-SS-B testi (+)	8 (40)
Raynaud fenomeni	7 (35)	Schirmer testi (+)*	17 (85)
Vaskülit	0	Biopsi (Fokus skoru ≥ 1)	16 (80)
Organ tutulumu	0		
Olası SS grubu (n=8)			
Oral semptom	7 (87.5)	ANA testi (+)	8 (100)
Oküler semptom	3 (37.5)	RF testi (+)	6 (75)
Artralji	7 (87.5)	Anti-SS-A testi (+)	4 (50)
Artrit	4 (50)	Anti-SS-B testi (+)	1 (12.5)
Raynaud fenomeni	5 (62.5)	Schirmer testi (+)*	3 (37.5)
Vaskülit	0	Biopsi (Fokus skoru ≥ 1)	3 (37.5)
Organ tutulumu	0		

* Schirmer testinde 5mm / 5 dk’nın altındaki değerler müspet olarak kabul edildi.

2. Sol ventrikül fiziksel ölçümlerinin değerlendirilmesi

M-Mod ekokardiyografi ile elde edilen fiziksel ölçümler Tablo 6’da verilmiştir. Kesin SS grubunda, ortalama arka duvar kalınlığı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha büyüktü. Ortalama sistol sonu çap ve septum kalınlığı kesin SS grubunda daha büyük bulunmakla birlikte, aradaki farklar istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı. Ortalama diastol sonu çap ve sol ventrikül kütlesi ise kesin SS ve kontrol grupları arasında

benzerdi. Olası SS grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, ortanca sistol sonu çap olası SS grubunda daha büyüktü, ancak aradaki fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı. Diğer bulgular ise, olası SS ve kontrol grupları arasında benzerdi.

Tablo 6. Kesin SS, olası SS ve kontrol gruplarına ait M-mod ekokardiyografi bulguları.

(Ort±SS)	Kesin SS (n:20)	Kontrol (n:28)	P
Diastol sonu çap (mm)	45.8±2.9	45±3.9	0.47
Sistol sonu çap (mm)	29.1±2.7	27.6±2.9	0.07
Septum kalınlığı (mm)	10±1.6	9.3±0.8	0.06
Arka duvar kalınlığı (mm)	9.3±1.7	8.3±1.2	0.03
Sol ventrikül kütlesi (gr)	163.2±31	156.5±38.9	0.53
Ortanca (alt - üst değer)	Olası SS (n: 8)	Kontrol (n: 28)	P
Diastol sonu çap (mm)	46 (41-53)	46 (3 -51)	0.24
Sistol sonu çap (mm)	30 (26-33)	27.5 (20-35)	0.07
Septum kalınlığı (mm)	9 (8-11)	9.5 (8-10)	0.95
Arka duvar kalınlığı (mm)	8 (7-11)	8 (6-10)	0.59
Sol ventrikül kütlesi (gr)	163 (126-293)	158 (85-221)	0.29

3. Sistolik fonksiyonların değerlendirilmesi:

Sistolik fonksiyon ölçütleri olan EF ve Sm değerleri Tablo 7’de verilmiştir. Ortalama EF, kesin SS grubunda kontrol grubuna oranla daha düşüktü, ancak aradaki fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı. Ortalama Sm iki grup arasında benzerdi. Olası SS ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise, her iki sistolik fonksiyon ölçütü de gruplar arasında benzerdi.

Tablo 7. Kesin SS, olası SS ve kontrol gruplarında sistolik fonksiyon bulguları

(Ort±SS)	Kesin SS (n:28)	Kontrol (n:28)	P
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	71.8±7.7	75.5±7.0	0.09
Sm (cm/sn)	10.1±1.9	10.2±1.8	0.83
Ortanca (alt - üst değer)	Olası SS (n: 8)	Kontrol (n: 28)	P
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	76 (59-81)	75.5 (61-89)	0.55
Sm (cm/sn)	10 (6-14)	10 (7-13)	0.43

4. Diastolik fonksiyonların değerlendirilmesi

Klasik Doppler ekokardiyografi diastolik fonksiyon bulguları:

Klasik Doppler ekokardiyografi diastolik fonksiyon ölçütleri Tablo 8’de verilmiştir. Ortalama E değeri ve E/A oranı, kesin SS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük bulundu. Ortalama A değeri, DZ ve İRZ ise bu iki grup arasında benzer saptandı. E/A oranı <1 olan denek sıklığı, kesin SS grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı düzeyde daha yüksekti. Olası SS grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, ortanca E değeri olası SS grubunda anlamlı düzeyde daha düşüktü. Ortanca E/A oranı ise olası SS grubunda, kontrol grubuna oranla daha düşük olmakla beraber, gruplar arasında saptanan fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı. Ortanca A değeri, E/A oranı < 1 denek sıklığı, ortanca DZ ve İRZ ise olası SS ve kontrol grupları arasında benzer bulundu.

Tablo 8. Kesin SS, olası SS ve kontrol gruplarında klasik Doppler ekokardiyografi diastolik fonksiyon bulguları

(Ort±SS)	Kesin SS (n:20)	Kontrol (n:28)	P
E (cm/sn)	75.4±16.9	89.9±20.6	0.01
A (cm/sn)	70.9±15.6	66.6±16.6	0.38
E/A (cm/sn)	1.1±0.5	1.4±0.3	0.03
E/A <1 *	9 (45)	2 (7.1)	<0.01
DZ (ms)	162.1±82.7	159.3±29.6	0.86
İRZ (ms)	87.9±24.1	85.9±10.9	0.75
[ortanca (alt-üst değerler)]	Olası SS (n: 8)	Kontrol (n: 28)	P
E (cm/sn)	70 (41-106)	86 (65-143)	0.04
A (cm/sn)	64 (49-93)	64 (42-106)	0.95
E/A (cm/sn)	1.1 (0.4-1.7)	1.3 (0.9-2)	0.09
E/A <1 *	1 (12.5)	2 (7.1)	0.54
DZ (ms)	169 (58-308)	157 (103-207)	0.91
İRZ (ms)	72 (46-102)	87 (66-110)	0.09

*E/A <1, n (%) olarak verilmiştir.

Doku Doppler ekokardiyografi diastolik fonksiyon bulguları:

Doku Doppler ekokardiyografi diastolik fonksiyon bulguları Tablo 9’da verilmiştir. Kesin SS grubunda, ortalama Em değeri kontrol grubuna oranla daha düşük saptandı, ancak gruplar arasındaki bu fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı. Kesin SS grubunda ortalama Am değeri anlamlı düzeyde daha yüksek, ortalama (E/A)m oranı ise anlamlı düzeyde daha düşüktü. Ortalama İRZm ise iki grup arasında benzer saptandı.

Olası SS grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise, doku Doppler diastolik fonksiyon ölçütlerinin tümünün iki grup arasında benzer olduğu bulundu.

Tablo 9. Kesin SS, olası SS ve kontrol gruplarında doku Doppler ekokardiyografi diastolik fonksiyon bulguları

(Ort±SS)	Kesin SS (n:20)	Kontrol (n:28)	P
Em (cm/sn)	12.8±3.4	14.6±3.4	0.07
Am (cm/sn)	11.1±2.9	8.4±1.9	<0.001
(E/A)m	1.2±0.5	1.8±0.6	0.001
İRZm (ms)	56.3±20.5	57.7±17.6	0.80
[ortanca (alt-üst değerler)]	Olası SS (n: 8)	Kontrol (n: 28)	P
Em (cm/sn)	13 (10-17)	15 (9-22)	0.39
Am (cm/sn)	9 (5-14)	9 (5-13)	0.69
(E/A)m	1.6 (0.7-2.4)	1.7 (1-3.5)	0.68
İRZm (ms)	59 (28-89)	55 (29-99)	0.72

5. Miyokardiyal performansın değerlendirilmesi

Klasik Doppler ekokardiyografi (Tei indeksi) ve doku Doppler ekokardiyografi (MPI) miyokardiyal performans ölçütleri Tablo 10'da verilmiştir. Miyokardiyal performans ölçütlerinde, hem kesin SS hem de olası SS ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 10. Kesin SS, olası SS ve kontrol gruplarında miyokardiyal performans indeksleri

(Ort±SS)	Kesin SS (n:20)	Kontrol (n:28)	p
Tei indeksi	0.5±0.1	0.6±0.1	0.69
MPI	63.9±14.3	57.5±17.1	0.17
[ortanca (alt-üst değerler)]	Olası SS (n: 8)	Kontrol (n: 28)	p
Tei indeksi	0.5 (0.3-0.7)	0.6 (0.4-0.7)	0.25
MPI	64 (52-100)	58 (20-96)	0.14

6. Doğrusal regresyon analizi sonuçları

Kesin SS ve kontrol grubu ile yapılan doğrusal regresyon analizine ait sonuçlar Tablo 11’de verilmiştir. Bu analizde, klasik Doppler ölçümlerinden E, A ve E/A, doku Doppler ölçümlerinden ise Em, Am ve (E/A)m bağımlı değişkenler, yaş, diastolik kan basıncı, SS ve kontrol grupları ise bağımsız değişkenler olarak analize alınmıştır. Sonuçlar, SS grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı düzeyde düşük bulunan E değerinin, yaş ve diastolik kan basıncından bağımsız olduğunu desteklemiştir. İki grup arasında saptanmış olan E/A oranındaki anlamlı farkın ise bu analiz ile kaybolduğu, ancak istatistiksel anlamlılık düzeyine oldukça yakın olduğu saptanmıştır. Yine bu analizin sonuçlarına göre, doku Doppler ölçümleri incelendiğinde, SS grubunda kontrol grubuna oranla Am değerinin anlamlı düzeyde yüksek, (E/A)m oranının ise anlamlı düzeyde düşük oluşunun, yaş ve diastolik kan basınçlarından bağımsız olduğu desteklenmiştir.

Tablo 11. Doğrusal regresyon analizi sonuçları

	B sabiti	Standart hata	t değeri	p
Klasik Doppler ekokardiyografi				
E	-13.6	5.7	-2.4	0.02
A	3.73	4.8	0.8	0.44
E/A	-0.21	0.1	-1.9	0.05
Doku Doppler Ekokardiyografi				
Em	-1.7	0.9	-1.7	0.10
Am	2.6	0.7	3.7	0.001
(E/A)m	-0.5	0.2	-3.4	0.001

TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada, SS'li kadın hastalarda sistolik ve diastolik kalp fonksiyonları ayrıntılı ekokardiyografi ve nispeten yeni bir yöntem olan doku Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilmiştir. Değerlendirme neticesinde klinik olarak kalp yetmezliği olmayan SS'li hastalarda, diastolik kalp fonksiyonlarının sağlıklı bireylere oranla kötü yönde etkilendiği saptanmıştır.

Daha önceden yayınlanmış çalışmalara bakıldığında, kronik inflamatuvar hastalıklar ile diastolik kalp fonksiyonlarında bozukluk arasında anlamlı ilişkiler saptandığı görülmektedir (7-9, 127, 129). Çalışmamızın sonuçları ile uyumlu biçimde, kronik inflamatuvar bir hastalık olan RA'da klinik kardiyovasküler hastalık belirtileri olmadan diastolik kalp fonksiyonlarında bozukluklar söz konusudur (8, 9). Bir diğer inflamatuvar romatolojik hastalık olan sistemik lupus eritematozus için de benzer bir durum söz konusudur (7). Hem RA hem de SLE için kardiyovasküler mortalitenin normal topluma kıyasla arttığı bilinen önemli bir gerçektir (109, 130). Ayrıca RA'lı hastalarda, normal toplum ile kıyaslandığında konjestif kalp yetmezliğinde anlamlı bir artış söz konusudur. Ortaya çıkan bu artış geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri ve klinik olarak tespit edilmiş iskemik kalp hastalıklarından bağımsızdır (113).

İnflamatuvar romatolojik hastalıklarda, kalp fonksiyonlarında gelişen bozulma için öne sürülen ana mekanizmanın inflamasyon olduğu düşünülmektedir (131). Sağlıklı erkeklerde başlangıç CRP düzeylerinin yüksek olması diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak miyokard infarktüsü, iskemik inme (132) ve periferik arter hastalığı gelişim riskinde artış ile

ilişkili bulunmuştur (133). Çalışmalar, inflamasyon ve ateroskleroz arasındaki ilişkiyi aydınlatmakla kalmayıp, hem RA hem de SLE’de hızlanmış ateroskleroz varlığını göstermişlerdir (134-136).

Tıbbi literatür incelendiğinde, SS’de kalp fonksiyonlarını ayrıntılı inceleyen bir çalışmaya rastlanmamaktadır. Ancak, SS ile hızlanmış ateroskleroz ilişkisine yer veren yayınlar göze çarpmaktadır. Rachapalli ve arkadaşları tarafından yakın zamanda yayınlanmış bir çalışmada, SS’li hastalarda hızlanmış aterosklerozun bir göstergesi kabul edilen brakial arter indeksi değerlendirilmiştir (10). Araştırmacılar özellikle uzun süreli (10 yıldan fazla) hastalığı olan SS’li hastalarda brakial arter indeksinin kontrol grubunda tespit edilenden daha düşük olduğunu saptamışlardır (10). Bir diğer çalışmada Vaudo ve arkadaşları, SS’li hastalarda hem karotis arter hem de femoral arter intima media kalınlığında normal bireylere göre anlamlı bir artış olduğunu göstermişlerdir (11). Ayrıca bu çalışmada, anti-SS-A ve lökopeni varlığı intima-media kalınlığındaki artış ile ilişkili bulunmuştur. Bu durum, araştırmacılar tarafından immün sistemdeki fonksiyon bozukluklarının ateroskleroz patogenezinde rol alabileceği şeklinde yorumlanmıştır (11). Özellikle karotis intima-media ölçümünün gelecekte oluşabilecek kardiyovasküler hastalıkları öngörme açısından önemli bir belirteç olduğu bildirilmektedir (137). Bu bilgilerin tümü dolaylı da olsa SS’li hastalarda kardiyak fonksiyonlarda bozulma olasılığını akla getirmektedir.

Çalışmamız, diastolik fonksiyonlar açısından klasik Doppler ekokardiyografi değerlendirmesinde, diastolik fonksiyon ölçütlerinden E değeri ve E/A oranının SS’li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük

olduğunu ortaya koymuştur. Diğer bir diastolik fonksiyon ölçütü olan A değeri ise gruplar arasında benzer saptanmıştır. Ayrıca doku Doppler ekokardiyografi değerlendirmesinde (E/A)m değeri klasik Doppler ekokardiyografi bulgularına benzer şekilde hasta grubunda anlamlı olarak daha düşüktü. Em değeri ise hasta grubunda daha düşük bulundu, bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşamadı, ancak anlamlılık sınırına oldukça yakındı. Am değeri ise hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Ancak bir diğer önemli nokta, sol ventrikül diastolik fonksiyonlarında, yaş artışı ile birlikte fizyolojik olarak ilerleyici bir kötüleşme meydana geldiğidir (122). Bu durum, tüm diastolik fonksiyon ölçütleri (E, A, E/A) için geçerlidir. Çalışmamızda her ne kadar iki grup arasında anlamlı yaş farkı olmasa da, biz diastolik fonksiyonlarda saptanan farkları, yaştan ve ek olarak diastolik kan basıncından arındırmak sureti ile inceledik. Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda olduğu gibi, klasik Doppler ekokardiyografi ölçümlerindeki E ile, doku Doppler ekokardiyografi ölçümlerindeki Am ve (E/A)m ile SS arasında var olan ilişkinin yaştan arındırıldığında da anlamlı olduğunu tespit ettik. Sonuç olarak çalışmamızda bulunan farkların yaştan bağımsız olduğu bu analiz ile desteklenmiştir (Tablo 9). Bu bulgular literatür verileri ile birlikte değerlendirildiğinde, SS'li hastalarda diastolik fonksiyonların kötü yönde etkilendiğini düşündürmektedir (121, 138, 139). Hem iskemik kalp hastalığı hem de hipertansiyon gibi kalp fonksiyonlarını direkt olarak etkileyen klinik durumlarda, Em değeri ve (E/A)m oranında oluşan düşüş diastolik fonksiyon bozukluğu için iyi birer belirteç olarak saptanmıştır (138, 139). SS'ye klinik ve immünolojik açıdan benzerlikler gösteren RA ve SLE,

bu konuda SS ile karşılaştırılabilirliği mümkün iki farklı hastalık olarak düşünülebilir. Literatür verileri incelendiğinde her iki hastalıkta da diastolik fonksiyonlarda bozukluk olduğuna dair önemli veriler mevcuttur. Arslan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, RA'lı hastalarda E ve Em değerleri ile birlikte E/A ve (E/A)m oranlarını kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulmuşlardır (9). Klasik ve doku Doppler ekokardiyografi karşılaştırıldığında, doku Doppler ekokardiyografinin diastolik fonksiyon bozukluğunun tespitinde ve derecesinin belirlenmesinde daha duyarlı bir yöntem olduğu saptanmıştır (124). Bu bilgi ile uyumlu olarak bir başka RA çalışmasında, klasik Doppler ekokardiyografik E, A değerleri ve E/A oranı RA ve kontrol grubu arasında benzer olmasına rağmen, 2 grubun doku Doppler ekokardiyografi ölçümlerde farklılaştığı gözlenmiştir (8). Bu çalışmadaki doku Doppler ölçümleri, diastolik fonksiyonlarda bozulmayı bizim çalışmamızdakine benzer şekilde tespit etmiştir. Yani hasta grubunda Am değeri yüksek ve (E/A)m oranı ise düşük bulunmuştur (8). Sol ventrikül diastolik fonksiyonları açısından SLE hastaları için de benzer sonuçlar bildirilmektedir. Bu benzerlik özellikle doku Doppler ekokardiyografi ölçümlerinde göze çarpmaktadır. E değeri, A değeri ve E/A oranı açısından SLE ve kontrol grubu benzer iken, SLE'li hastalarda Am oranının yüksek, (E/A)m oranının ise düşük olduğu saptanmıştır (7). Bu sonuçlar çalışmamızda elde edilen sonuçlarla oldukça uyumludur. Çalışmamızda ayrıca $E/A < 1$ olan denek sıklıkları karşılaştırılmış olup, $E/A < 1$ olan denek sıklığının hasta grubunda anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. E/A oranının < 1 olması diastolik fonksiyonlarda bozulmayı gösteren bir diğer önemli belirteçtir (121). Bu durum

sol ventrikülün gecikmiş relaksasyonuna işaret eder ve Kanada konsensus grubu tarafından rutin ekokardiyografik incelemeler içerisinde dahil edilmiştir (121).

Sol ventrikül sistolik fonksiyonları incelendiğinde, ejeksiyon fraksiyonunun hasta grubunda daha düşük olduğu, ancak istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadığı saptandı. Doku Doppler ekokardiyografi sistolik fonksiyon ölçütü olan Sm de iki grup arasında benzerdi. Çalışmamızda elde edilen sonuca benzer şekilde, Wialowska ve arkadaşları, SLE hastalarında doku Doppler sistolik fonksiyon ölçütü olan Sm'yi, hasta ve kontrol grubunda farksız bulurken, bir başka M-mod ekokardiyografi sistolik fonksiyon ölçütü olan fraksiyonel kısalmayı SLE grubunda düşük bulmuşlardır (7). Bu bulgulardan yola çıkarak, SS'li hastalarda sistolik fonksiyonları değerlendirebilmek için daha çok hasta içeren, daha büyük çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Olası SS olarak sınıflandırdığımız hastalar ile kontrol grubu arasında, klasik doku Doppler ekokardiyografiye ait E değeri dışında, özellikle de doku Doppler ekokardiyografi düzeyinde herhangi bir anlamlı farka rastlanmamıştır. Bu durum 2 nedene bağlanabilir. Birinci neden, olası SS grubunun oldukça az sayıda hastadan oluşması ve buna bağlı olarak istatistiksel gücün düşük olması şeklinde yorumlanabilir. İkinci neden ise, bu hastaların henüz SS'nin erken dönemini temsil ediyor olma olasılığıdır. Böylece patofizyolojik sürecin tam olarak oturmamış olduğu bu grupta, kardiyak etkilenmenin de tam olmayacağından söz etmek mümkün olabilir. Bununla birlikte kesin kanı için daha fazla hasta ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır. Çünkü bu

hastaların uzun dönem takipleri içerisinde başka bir romatolojik hastalığa da farklılaşmadıkları tarafımızca gözlenmiş bir durumdur.

Bir diğer önemli nokta, saptanan bu bulguların SS'ye özgü olup olmadığıdır. Çalışmamızın en önemli kısıtlayıcı noktası bir başka inflamatuvar romatolojik hastalığın kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmemiş olmasıdır. Buna rağmen, literatür verileri incelendiğinde immünolojik ve klinik açıdan SS'ye benzemeyen diğer inflamatuvar romatolojik hastalıklarda da diastolik fonksiyonlarda bozulma olduğu gözlenmektedir (127, 129, 140). Ailesel Akdeniz ateşi ve Behçet hastalığına ait veriler incelendiğinde, her iki hastalıkta da sol ventrikül relaksasyon zamanlarının uzadığı (127, 129), ayrıca Behçet hastalarında, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında E, Em değerleri ve (E/A)m oranının azaldığı izlenmektedir (140). Bu bulgular birlikte ele alındığında, hastalığın özgün etkisinden çok, inflamatuvar sürecin olayda önemli rol üstlendiği kanaatine varılmaktadır.

Sonuç olarak, SS'li kadın hastalarda diastolik kalp fonksiyonları, klinik düzeyde kalp yetmezliği belirtileri olmaksızın kötü yönde etkilenmiş görülmektedir. Bu durum, büyük olasılıkla diğer inflamatuvar romatolojik hastalıklardakine benzer özellikte gerçekleşmektedir. Bu şekilde, klinik düzeye ulaşmamış olan patolojik sürecin ayrıntılı ekokardiyografi ile erken tespiti, ileride ortaya çıkabilecek klinik kalp yetmezliğinin önüne geçilebilmesi açısından son derece önemlidir.

ÖZET

Sjögren sendromu (SS) egzokrin bezlerin kronik lenfositik infiltrasyonu ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Tıbbi literatür incelendiğinde, SS'nin kalp fonksiyonları üzerine olan etkisini inceleyen bir çalışma yoktur. Bu nedenle, SS'li hastalarda sol ventrikül fonksiyonlarını incelemeyi amaçladık. Çalışmaya, SS tanısı ile takip edilen ve tümü kadınlardan oluşan 28 hasta alındı. 20 hasta Avrupa Amerika konsensus grup kriterlerine göre “kesin SS” olarak sınıflandırıldı. Sekiz hasta ise 1993 Avrupa kriterlerine göre “olası SS” olarak sınıflandırıldı. Hem hasta hem de kontrol grubu sistolik ve diastolik kalp fonksiyonları açısından, klasik (ejeksiyon fraksiyonu, E, A, E/A) ve doku Doppler (Sm, Em, Am, (E/A)m) ekokardiyografi ile değerlendirildi. Ortalama ejeksiyon fraksiyonu, kesin SS grubunda kontrol grubuna oranla daha düşük bulundu, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı. Ortalama Sm değeri kesin SS ve kontrol grupları arasında benzerdi. Ortalama E değeri ve E/A oranı kesin SS grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı düzeyde daha düşüktü. E/A oranı < 1 olan denek sıklığı, kesin SS grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı düzeyde daha yüksekti. Kesin SS grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, ortalama Am değeri anlamlı olarak yüksek iken, ortalama (E/A)m oranı anlamlı düzeyde düşük saptandı. E değeri haricinde tüm ekokardiyografik ölçümler olası SS ve kontrol grubu arasında benzerdi. Sonuç olarak, SS'li kadın hastalarda diastolik kalp fonksiyonları, klinik düzeyde kalp yetmezliği belirtileri olmaksızın kötü yönde etkilenmiş görünmektedir.

SUMMARY

Sjogren's syndrome is an autoimmune disease characterized by chronic lymphocytic infiltration of the exocrine glands. To the best of our knowledge, left ventricle functions in SS patients have not been studied previously. We aimed to investigate the left ventricle functions in SS patients. Twentyeight women were included in the study. Twenty of them were classified as definite SS according to the European - American consensus criteria, and 8 of them were classified as probable SS according to the preliminary European criteria. We evaluated the diastolic and systolic left ventricle functions with classical (ejection fraction, E, A) and tissue Doppler (Sm, Em, Am) echocardiography. Mean ejection fraction was lower in the definite SS patients compared to the control group but this did not reach statistical significance. Mean Sm was similar between groups. Mean E value and E/A ratio were significantly lower in the definite SS patients when compared to the control group. Frequency of subjects who had E/A ratio <1 was significantly higher in the definite SS group compared to the control group. Mean Am value was significantly higher and mean (E/A)m ratio was significantly lower in the definite SS patients compared to the control group. However, echocardiographic measurements were similar between probable SS and control group except for the E value. Median E value was significantly lower in the probable SS group compared to the control group. In conclusion, diastolic functions in SS patients who have no sign of heart failure seem to be adversely affected, this is more marked among definite SS patients compared to probable SS patients.

KAYNAKLAR

1. Tzioufas AG, Mitsias DI, Moutsopoulos HM. Sjogren's syndrome. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weismann MH. Rheumatology, Fourth edition. Spain: Mosby-Elsevier; 2008. p. 1341-1352.
2. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347(20):1557-65.
3. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001;103(9):1194-7.
4. de Beer FC, Soutar AK, Baltz ML, Trayner IM, Feinstein A, Pepys MB. Low density lipoprotein and very low density lipoprotein are selectively bound by aggregated C-reactive protein. *J Exp Med* 1982;156(1):230-42.
5. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107(9):1303-7.
6. Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42(2):338-46.
7. Wislowska M, Deren D, Kochmanski M, Sypula S, Rozbicka J. Systolic and diastolic heart function in SLE patients. *Rheumatol Int* 2009;29(12):1469-76.
8. Birdane A, Korkmaz C, Ata N, Cavusoglu Y, Kasifoglu T, Dogan SM, et al. Tissue Doppler imaging in the evaluation of the left and right ventricular diastolic functions in rheumatoid arthritis. *Echocardiography* 2007;24(5):485-93.

9. Arslan S, Bozkurt E, Sari RA, Erol MK. Diastolic function abnormalities in active rheumatoid arthritis evaluation by conventional Doppler and tissue Doppler: relation with duration of disease. *Clin Rheumatol* 2006;25(3):294-9.
10. Rachapalli SM, Kiely PD, Bourke BE. Prevalence of abnormal ankle brachial index in patients with primary Sjogren's syndrome. *Clin Rheumatol* 2009;28(5):587-90.
11. Vaudo G, Bocci EB, Shoenfeld Y, Schillaci G, Wu R, Del Papa N, et al. Precocious intima-media thickening in patients with primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2005;52(12):3890-7.
12. Birlik M, Akar S, Gurler O, Sari I, Birlik B, Sarioglu S, et al. Prevalence of primary Sjogren's syndrome in Turkey: a population-based epidemiological study. *Int J Clin Pract* 2009;63(6):954-61.
13. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjogren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum* 1993;36(3):340-7.
14. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, 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):554-8.
15. Thomas E, Hay EM, Hajeer A, Silman AJ. Sjogren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact. *Br J Rheumatol* 1998;37(10):1069-76.

16. Tomsic M, Logar D, Grmek M, Perkovic T, Kveder T. Prevalence of Sjogren's syndrome in Slovenia. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38(2):164-70.
17. Kabasakal Y, Kitapcioglu G, Turk T, Oder G, Durusoy R, Mete N, et al. The prevalence of Sjogren's syndrome in adult women. *Scand J Rheumatol* 2006;35(5):379-83.
18. Trontzas PI, Andrianakos AA. Sjogren's syndrome: a population based study of prevalence in Greece. The ESORDIG study. *Ann Rheum Dis* 2005;64(8):1240-1.
19. Plesivcnik Novljan M, Rozman B, Hocevar A, Grmek M, Kveder T, Tomsic M. Incidence of primary Sjogren's syndrome in Slovenia. *Ann Rheum Dis* 2004;63(7):874-6.
20. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Siozos C, Drosos AA. Epidemiology of primary Sjogren's syndrome in north-west Greece, 1982-2003. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(2):187-91.
21. Andrianakos A, Trontzas P, Christoyannis F, Dantis P, Voudouris C, Georgountzos A, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Greece: a cross-sectional population based epidemiological study. The ESORDIG Study. *J Rheumatol* 2003;30(7):1589-601.
22. Abbas AK, Lichtman A. Immunologic tolerance and autoimmunity. *Basic Immunology, Function and disorders of the immune system*, Second edition. China: Saunders-Elsevier; 2004. p. 161-176
23. Kang HI, Fei HM, Saito I, Sawada S, Chen SL, Yi D, et al. Comparison of HLA class II genes in Caucasoid, Chinese, and Japanese patients with primary Sjogren's syndrome. *J Immunol* 1993;150(8 Pt 1):3615-23.

24. Tzioufas AG, Wassmuth R, Dafni UG, Guialis A, Haga HJ, Isenberg DA, et al. Clinical, immunological, and immunogenetic aspects of autoantibody production against Ro/SSA, La/SSB and their linear epitopes in primary Sjogren's syndrome (pSS): a European multicentre study. *Ann Rheum Dis* 2002;61(5):398-404.
25. Kerttula TO, Collin P, Polvi A, Korpela M, Partanen J, Maki M. Distinct immunologic features of Finnish Sjogren's syndrome patients with HLA alleles DRB1*0301, DQA1*0501, and DQB1*0201. Alterations in circulating T cell receptor gamma/delta subsets. *Arthritis Rheum* 1996;39(10):1733-9.
26. Tsubota K, Fujishima H, Toda I, Katagiri S, Kawashima Y, Saito I. Increased levels of Epstein-Barr virus DNA in lacrimal glands of Sjogren's syndrome patients. *Acta Ophthalmol Scand* 1995;73(5):425-30.
27. Mariette X, Gozlan J, Clerc D, Bisson M, Morinet F. Detection of Epstein-Barr virus DNA by in situ hybridization and polymerase chain reaction in salivary gland biopsy specimens from patients with Sjogren's syndrome. *Am J Med* 1991;90(3):286-94.
28. Pflugfelder SC, Crouse CA, Monroy D, Yen M, Rowe M, Atherton SS. Epstein-Barr virus and the lacrimal gland pathology of Sjogren's syndrome. *Am J Pathol* 1993;143(1):49-64.
29. Merne ME, Syrjanen SM. Detection of Epstein-Barr virus in salivary gland specimens from Sjogren's syndrome patients. *Laryngoscope* 1996;106(12 Pt 1):1534-9.
30. Venables PJ, Teo CG, Baboonian C, Griffin BE, Hughes RA. Persistence of Epstein-Barr virus in salivary gland biopsies from healthy individuals and patients with Sjogren's syndrome. *Clin Exp Immunol* 1989;75(3):359-64.

31. Terada K, Katamine S, Eguchi K, Moriuchi R, Kita M, Shimada H, et al. Prevalence of serum and salivary antibodies to HTLV-1 in Sjogren's syndrome. *Lancet* 1994;344(8930):1116-9.
32. Nakamura H, Eguchi K, Nakamura T, Mizokami A, Shirabe S, Kawakami A, et al. High prevalence of Sjogren's syndrome in patients with HTLV-I associated myelopathy. *Ann Rheum Dis* 1997;56(3):167-72.
33. Eguchi K, Matsuoka N, Ida H, Nakashima M, Sakai M, Sakito S, et al. Primary Sjogren's syndrome with antibodies to HTLV-I: clinical and laboratory features. *Ann Rheum Dis* 1992;51(6):769-76.
34. Ohyama Y, Nakamura S, Hara H, Shinohara M, Sasaki M, Ikebe-Hiroki A, et al. Accumulation of human T lymphotropic virus type I-infected T cells in the salivary glands of patients with human T lymphotropic virus type I-associated Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1998;41(11):1972-8.
35. Haddad J, Deny P, Munz-Gotheil C, Ambrosini JC, Trinchet JC, Pateron D, et al. Lymphocytic sialadenitis of Sjogren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *Lancet* 1992;339(8789):321-3.
36. Ramos-Casals M, Jara LJ, Medina F, Rosas J, Calvo-Alen J, Mana J, et al. Systemic autoimmune diseases co-existing with chronic hepatitis C virus infection (the HISPAMEC Registry): patterns of clinical and immunological expression in 180 cases. *J Intern Med* 2005;257(6):549-57.
37. Ramos-Casals M, Munoz S, Zeron PB. Hepatitis C virus and Sjogren's syndrome: trigger or mimic? *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34(4):869-84.

38. Barcellos KS, Nonogaki S, Enokihara MM, Teixeira MS, Andrade LE. Differential expression of Ro/SSA 60 kDa and La/SSB, but not Ro/SSA 52 kDa, mRNA and protein in minor salivary glands from patients with primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 2007;34(6):1283-92.
39. Reed JH, Neufing PJ, Jackson MW, Clancy RM, Macardle PJ, Buyon JP, et al. Different temporal expression of immunodominant Ro60/60 kDa-SSA and La/SSB apotopes. *Clin Exp Immunol* 2007;148(1):153-60.
40. Strandberg L, Ambrosi A, Espinosa A, Ottosson L, Eloranta ML, Zhou W, et al. Interferon-alpha induces up-regulation and nuclear translocation of the Ro52 autoantigen as detected by a panel of novel Ro52-specific monoclonal antibodies. *J Clin Immunol* 2008;28(3):220-31.
41. Sisto M, Lisi S, Castellana D, Scagliusi P, D'Amore M, Caprio S, et al. Autoantibodies from Sjogren's syndrome induce activation of both the intrinsic and extrinsic apoptotic pathways in human salivary gland cell line A-253. *J Autoimmun* 2006;27(1):38-49.
42. Tsunawaki S, Nakamura S, Ohyama Y, Sasaki M, Ikebe-Hiroki A, Hiraki A, et al. Possible function of salivary gland epithelial cells as nonprofessional antigen-presenting cells in the development of Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 2002;29(9):1884-96.
43. Lindahl G, Hedfors E, Klareskog L, Forsum U. Epithelial HLA-DR expression and T lymphocyte subsets in salivary glands in Sjogren's syndrome. *Clin Exp Immunol* 1985;61(3):475-82.
44. Matsumura R, Umemiya K, Goto T, Nakazawa T, Kagami M, Tomioka H, et al. Glandular and extraglandular expression of costimulatory molecules in patients with Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2001;60(5):473-82.

45. Barone F, Bombardieri M, Manzo A, Blades MC, Morgan PR, Challacombe SJ, et al. Association of CXCL13 and CCL21 expression with the progressive organization of lymphoid-like structures in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2005;52(6):1773-84.
46. Salomonsson S, Jonsson MV, Skarstein K, Brokstad KA, Hjelmstrom P, Wahren-Herlenius M, et al. Cellular basis of ectopic germinal center formation and autoantibody production in the target organ of patients with Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2003;48(11):3187-201.
47. Skopouli FN, Fox PC, Galanopoulou V, Atkinson JC, Jaffe ES, Moutsopoulos HM. T cell subpopulations in the labial minor salivary gland histopathologic lesion of Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1991;18(2):210-4.
48. Barone F, Bombardieri M, Rosado MM, Morgan PR, Challacombe SJ, De Vita S, et al. CXCL13, CCL21, and CXCL12 expression in salivary glands of patients with Sjogren's syndrome and MALT lymphoma: association with reactive and malignant areas of lymphoid organization. *J Immunol* 2008;180(7):5130-40.
49. Fox RI, Kang HI, Ando D, Abrams J, Pisa E. Cytokine mRNA expression in salivary gland biopsies of Sjogren's syndrome. *J Immunol* 1994;152(11):5532-9.
50. Boumba D, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Cytokine mRNA expression in the labial salivary gland tissues from patients with primary Sjogren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1995;34(4):326-33.
51. Daridon C, Devauchelle V, Hutin P, Le Berre R, Martins-Carvalho C, Bendaoud B, et al. Aberrant expression of BAFF by B lymphocytes infiltrating the salivary glands of patients with primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2007;56(4):1134-44.

52. Mariette X, Roux S, Zhang J, Bengoufa D, Lavie F, Zhou T, et al. The level of BLyS (BAFF) correlates with the titre of autoantibodies in human Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003;62(2):168-71.
53. Ittah M, Miceli-Richard C, Gottenberg JE, Sellam J, Eid P, Lebon P, et al. Viruses induce high expression of BAFF by salivary gland epithelial cells through TLR- and type-I IFN-dependent and -independent pathways. *Eur J Immunol* 2008;38(4):1058-64.
54. Ittah M, Miceli-Richard C, Eric Gottenberg J, Lavie F, Lazure T, Ba N, et al. B cell-activating factor of the tumor necrosis factor family (BAFF) is expressed under stimulation by interferon in salivary gland epithelial cells in primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Res Ther* 2006;8(2):R51.
55. Szodoray P, Jellestad S, Teague MO, Jonsson R. Attenuated apoptosis of B cell activating factor-expressing cells in primary Sjogren's syndrome. *Lab Invest* 2003;83(3):357-65.
56. Perez P, Kwon YJ, Alliende C, Leyton L, Aguilera S, Molina C, et al. Increased acinar damage of salivary glands of patients with Sjogren's syndrome is paralleled by simultaneous imbalance of matrix metalloproteinase 3/tissue inhibitor of metalloproteinases 1 and matrix metalloproteinase 9/tissue inhibitor of metalloproteinases 1 ratios. *Arthritis Rheum* 2005;52(9):2751-60.
57. Goicovich E, Molina C, Perez P, Aguilera S, Fernandez J, Olea N, et al. Enhanced degradation of proteins of the basal lamina and stroma by matrix metalloproteinases from the salivary glands of Sjogren's syndrome patients: correlation with reduced structural integrity of acini and ducts. *Arthritis Rheum* 2003;48(9):2573-84.

58. Kurimoto C, Kawano S, Tsuji G, Hatachi S, Jikimoto T, Sugiyama D, et al. Thioredoxin may exert a protective effect against tissue damage caused by oxidative stress in salivary glands of patients with Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 2007;34(10):2035-43.
59. Sohar N, Sohar I, Hammer H. Lysosomal enzyme activities: new potential markers for Sjogren's syndrome. *Clin Biochem* 2005;38(12):1120-6.
60. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino-Montes J, et al. Primary Sjogren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008;87(4):210-9.
61. Al-Hashimi I, Khuder S, Haghighat N, Zipp M. Frequency and predictive value of the clinical manifestations in Sjogren's syndrome. *J Oral Pathol Med* 2001;30(1):1-6.
62. Koufakis DI, Karabatsas CH, Sakkas LI, Alvanou A, Manthos AK, Chatzoulis DZ. Conjunctival surface changes in patients with Sjogren's syndrome: a transmission electron microscopy study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(2):541-4.
63. Cimaz R, Casadei A, Rose C, Bartunkova J, Sediva A, Falcini F, et al. Primary Sjogren syndrome in the paediatric age: a multicentre survey. *Eur J Pediatr* 2003;162(10):661-5.
64. Rosztoczy A, Kovacs L, Wittmann T, Lonovics J, Pokorny G. Manometric assessment of impaired esophageal motor function in primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19(2):147-52.
65. Mulherin DM, Sheeran TP, Kumararatne DS, Speculand B, Luesley D, Situnayake RD. Sjogren's syndrome in women presenting with chronic dyspareunia. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104(9):1019-23.

66. Yazisiz V, Avci AB, Erbasan F, Kiris E, Terzioglu E. Diagnostic performance of minor salivary gland biopsy, serological and clinical data in Sjogren's syndrome: a retrospective analysis. *Rheumatol Int* 2009;29(4):403-9.
67. Haga HJ, Peen E. A study of the arthritis pattern in primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25(1):88-91.
68. Ostuni P, Botsios C, Sfriso P, Punzi L, Chieco-Bianchi F, Semerano L, et al. Fibromyalgia in Italian patients with primary Sjogren's syndrome. *Joint Bone Spine* 2002;69(1):51-7.
69. Bernacchi E, Amato L, Parodi A, Cottoni F, Rubegni P, De Pita O, et al. Sjogren's syndrome: a retrospective review of the cutaneous features of 93 patients by the Italian Group of Immunodermatology. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22(1):55-62.
70. Bossini N, Savoldi S, Franceschini F, Mombelloni S, Baronio M, Cavazzana I, et al. Clinical and morphological features of kidney involvement in primary Sjogren's syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(12):2328-36.
71. Shi JH, Liu HR, Xu WB, Feng RE, Zhang ZH, Tian XL, et al. Pulmonary Manifestations of Sjogren's Syndrome. *Respiration* 2009.
72. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, Matteson EL, Ryu JH. Interstitial lung disease in primary Sjogren syndrome. *Chest* 2006;130(5):1489-95.
73. Launay D, Hachulla E, Hatron PY, Jais X, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension: a rare complication of primary Sjogren syndrome: report of 9 new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2007;86(5):299-315.

74. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, et al. Neurologic manifestations in primary Sjogren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine (Baltimore)* 2004;83(5):280-91.
75. Zeher M, Horvath IF, Szanto A, Szodoray P. Autoimmune thyroid diseases in a large group of Hungarian patients with primary Sjogren's syndrome. *Thyroid* 2009;19(1):39-45.
76. Hatzis GS, Fragoulis GE, Karatzaferis A, Delladetsima I, Barbatis C, Moutsopoulos HM. Prevalence and longterm course of primary biliary cirrhosis in primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 2008;35(10):2012-6.
77. Lazarus MN, Robinson D, Mak V, Moller H, Isenberg DA. Incidence of cancer in a cohort of patients with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(8):1012-5.
78. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005;165(20):2337-44.
79. Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, Mandl T, Manthorpe R, Jacobsson LT. Lymphoma and other malignancies in primary Sjogren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis* 2006;65(6):796-803.
80. Ramos-Casals M, Font J, Garcia-Carrasco M, Brito MP, Rosas J, Calvo-Alen J, et al. Primary Sjogren syndrome: hematologic patterns of disease expression. *Medicine (Baltimore)* 2002;81(4):281-92.
81. Muller K, Manthorpe R, Permin H, Hoier-Madsen M, Oxholm P. Circulating IgM rheumatoid factors in patients with primary Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl* 1988;75:265-8.

82. Hay EM, Freemont AJ, Kay RA, Bernstein RM, Holt PJ, Pumphrey RS. Selective polyclonal increase of immunoglobulin G1 subclass: a link with Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1990;49(6):373-7.
83. Ramos-Casals M, Cervera R, Yague J, Garcia-Carrasco M, Trejo O, Jimenez S, et al. Cryoglobulinemia in primary Sjogren's syndrome: prevalence and clinical characteristics in a series of 115 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28(3):200-5.
84. Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, LeVeque FG, Salisbury PL, 3rd, Tran-Johnson TK, et al. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjogren syndrome: a randomized, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter trial. P92-01 Study Group. *Arch Intern Med* 1999;159(2):174-81.
85. Petrone D, Condemi JJ, Fife R, Gluck O, Cohen S, Dalgin P. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of cevimeline in Sjogren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum* 2002;46(3):748-54.
86. Kruize AA, Hene RJ, Kallenberg CG, van Bijsterveld OP, van der Heide A, Kater L, et al. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjogren's syndrome: a two year double blind crossover trial. *Ann Rheum Dis* 1993;52(5):360-4.
87. Fox RI, Chan E, Benton L, Fong S, Friedlaender M, Howell FV. Treatment of primary Sjogren's syndrome with hydroxychloroquine. *Am J Med* 1988;85(4A):62-7.
88. Miyawaki S, Nishiyama S, Matoba K. Efficacy of low-dose prednisolone maintenance for saliva production and serological abnormalities in patients with primary Sjogren's syndrome. *Intern Med* 1999;38(12):938-43.

89. Saeki Y, Ohshima S, Ishida T, Shima Y, Umeshita-Sasai M, Nishioka K, et al. Remission of the renal involvement in a patient with primary Sjogren's syndrome (SS) after pulse high-dose corticosteroid infusion therapy. *Clin Rheumatol* 2001;20(3):225-8.
90. Williams CS, Butler E, Roman GC. Treatment of myelopathy in Sjogren syndrome with a combination of prednisone and cyclophosphamide. *Arch Neurol* 2001;58(5):815-9.
91. Golan TD, Keren D, Elias N, Naschitz JE, Toubi E, Misselevich I, et al. Severe reversible cardiomyopathy associated with systemic vasculitis in primary Sjogren's syndrome. *Lupus* 1997;6(6):505-8.
92. Price EJ, Rigby SP, Clancy U, Venables PJ. A double blind placebo controlled trial of azathioprine in the treatment of primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1998;25(5):896-9.
93. Shiozawa S, Morimoto I, Tanaka Y, Shiozawa K. A preliminary study on the interferon-alpha treatment for xerostomia of Sjogren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1993;32(1):52-4.
94. Ship JA, Fox PC, Michalek JE, Cummins MJ, Richards AB. Treatment of primary Sjogren's syndrome with low-dose natural human interferon-alpha administered by the oral mucosal route: a phase II clinical trial. IFN Protocol Study Group. *J Interferon Cytokine Res* 1999;19(8):943-51.
95. Shiozawa S, Tanaka Y, Shiozawa K. Single-blinded controlled trial of low-dose oral IFN-alpha for the treatment of xerostomia in patients with Sjogren's syndrome. *J Interferon Cytokine Res* 1998;18(4):255-62.

96. Sankar V, Brennan MT, Kok MR, Leakan RA, Smith JA, Manny J, et al. Etanercept in Sjogren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004;50(7):2240-5.
97. Zandbelt MM, de Wilde P, van Damme P, Hoyng CB, van de Putte L, van den Hoogen F. Etanercept in the treatment of patients with primary Sjogren's syndrome: a pilot study. *J Rheumatol* 2004;31(1):96-101.
98. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, Baron G, Goetz J, Hachulla E, et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjogren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjogren's Syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum* 2004;50(4):1270-6.
99. Ozeren A, Aydin M, Tokac M, Demircan N, Unalacak M, Gurel A, et al. Levels of serum IL-1beta, IL-2, IL-8 and tumor necrosis factor-alpha in patients with unstable angina pectoris. *Mediators Inflamm* 2003;12(6):361-5.
100. Simon AD, Yazdani S, Wang W, Schwartz A, Rabbani LE. Circulating levels of IL-1beta, a prothrombotic cytokine, are elevated in unstable angina versus stable angina. *J Thromb Thrombolysis* 2000;9(3):217-22.
101. Anguera I, Miranda-Guardiola F, Bosch X, Filella X, Sitges M, Marin JL, et al. Elevation of serum levels of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 and decreased risk of coronary events in patients with unstable angina. *Am Heart J* 2002;144(5):811-7.
102. Spencer FA, Goldberg RJ, Becker RC, Gore JM. Seasonal distribution of acute myocardial infarction in the second National Registry of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(6):1226-33.

103. Naghavi M, Barlas Z, Siadaty S, Naguib S, Madjid M, Casscells W. Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction. *Circulation* 2000;102(25):3039-45.
104. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med* 2004;351(25):2611-8.
105. Madjid M, Vela D, Khalili-Tabrizi H, Casscells SW, Litovsky S. Systemic infections cause exaggerated local inflammation in atherosclerotic coronary arteries: clues to the triggering effect of acute infections on acute coronary syndromes. *Tex Heart Inst J* 2007;34(1):11-8.
106. Vaudo G, Marchesi S, Gerli R, Allegrucci R, Giordano A, Siepi D, et al. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Ann Rheum Dis* 2004;63(1):31-5.
107. Lima DS, Sato EI, Lima VC, Miranda F, Jr., Hatta FH. Brachial endothelial function is impaired in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002;29(2):292-7.
108. Chung CP, Oeser A, Raggi P, Gebretsadik T, Shintani AK, Sokka T, et al. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. *Arthritis Rheum* 2005;52(10):3045-53.
109. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2005;52(3):722-32.

110. Jacobsson LT, Turesson C, Hanson RL, Pillemer S, Sievers ML, Pettitt DJ, et al. Joint swelling as a predictor of death from cardiovascular disease in a population study of Pima Indians. *Arthritis Rheum* 2001;44(5):1170-6.
111. Goodson NJ, Symmons DP, Scott DG, Bunn D, Lunt M, Silman AJ. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year followup study of a primary care-based inception cohort. *Arthritis Rheum* 2005;52(8):2293-9.
112. Krishnan E, Lingala VB, Singh G. Declines in mortality from acute myocardial infarction in successive incidence and birth cohorts of patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2004;110(13):1774-9.
113. Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, Jacobsen SJ, Crowson CS, Ballman KV, et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum* 2005;52(2):412-20.
114. Yin WH, Chen JW, Jen HL, Chiang MC, Huang WP, Feng AN, et al. Independent prognostic value of elevated high-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure. *Am Heart J* 2004;147(5):931-8.
115. DeMaria A.N, Blanchard DG. The echocardiogram. In. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke R.A., editors. *Hurst's the heart*, 10th edition, USA, The McGraw-Hill companies; 2001. p. 343-460.
116. Van de Veire NR, De Sutter J, Bax JJ, Roelandt JR. Technological advances in tissue Doppler imaging echocardiography. *Heart* 2008;94(8):1065-74.
117. Dittoe N, Stultz D, Schwartz BP, Hahn HS. Quantitative left ventricular systolic function: from chamber to myocardium. *Crit Care Med* 2007;35(8 Suppl):S330-9.

118. Sohn DW, Chung WY, Chai IH, Zo JH, Lee MM, Park YB, et al. Mitral annulus velocity in the noninvasive estimation of left ventricular peak dP/dt. *Am J Cardiol* 2001;87(7):933-6.
119. Alam M, Wardell J, Andersson E, Samad BA, Nordlander R. Effects of first myocardial infarction on left ventricular systolic and diastolic function with the use of mitral annular velocity determined by pulsed wave doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13(5):343-52.
120. Alnabhan N, Kerut EK, Geraci SA, McMullan MR, Fox E. An approach to analysis of left ventricular diastolic function and loading conditions in the echocardiography laboratory. *Echocardiography* 2008;25(1):105-16.
121. Rakowski H, Appleton C, Chan KL, Dumesnil JG, Honos G, Jue J, et al. Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography: from the Investigators of Consensus on Diastolic Dysfunction by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9(5):736-60.
122. Klein AL, Burstow DJ, Tajik AJ, Zachariah PK, Bailey KR, Seward JB. Effects of age on left ventricular dimensions and filling dynamics in 117 normal persons. *Mayo Clin Proc* 1994;69(3):212-24.
123. Spirito P, Maron BJ. Influence of aging on Doppler echocardiographic indices of left ventricular diastolic function. *Br Heart J* 1988;59(6):672-9.
124. Farias CA, Rodriguez L, Garcia MJ, Sun JP, Klein AL, Thomas JD. Assessment of diastolic function by tissue Doppler echocardiography: comparison with standard transmitral and pulmonary venous flow. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12(8):609-17.

125. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58(6):1072-83.
126. Gulati VK, Katz WE, Follansbee WP, Gorcsan J, 3rd. Mitral annular descent velocity by tissue Doppler echocardiography as an index of global left ventricular function. *Am J Cardiol* 1996;77(11):979-84.
127. Tavit Y, Ureten K, Ozturk MA, Sen N, Kaya MG, Cemri M, et al. The detailed assessment of left and right ventricular functions by tissue Doppler imaging in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2008;27(2):189-94.
128. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995;26(6):357-66.
129. Tavit Y, Ozturk MA, Sen N, Kaya MG, Hizal F, Poyraz F, et al. The assessment of cardiac functions by tissue Doppler-derived myocardial performance index in patients with Behcet's disease. *Clin Rheumatol* 2008;27(3):309-14.
130. Bjornadal L, Yin L, Granath F, Klareskog L, Ekbom A. Cardiovascular disease a hazard despite improved prognosis in patients with systemic lupus erythematosus: results from a Swedish population based study 1964-95. *J Rheumatol* 2004;31(4):713-9.
131. Wilson PW. Evidence of systemic inflammation and estimation of coronary artery disease risk: a population perspective. *Am J Med* 2008;121(10 Suppl 1):S15-20.

132. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336(14):973-9.
133. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998;97(5):425-8.
134. de Leeuw K, Smit AJ, de Groot E, van Roon AM, Kallenberg CG, Bijl M. Longitudinal study on premature atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Atherosclerosis* 2009.
135. Zhang CY, Lu LJ, Li FH, Li HL, Gu YY, Chen SL, et al. Evaluation of risk factors that contribute to high prevalence of premature atherosclerosis in Chinese premenopausal systemic lupus erythematosus patients. *J Clin Rheumatol* 2009;15(3):111-6.
136. Kerekes G, Szekanecz Z, Der H, Sandor Z, Lakos G, Muszbek L, et al. Endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a multiparametric analysis using imaging techniques and laboratory markers of inflammation and autoimmunity. *J Rheumatol* 2008;35(3):398-406.
137. Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke* 2006;37(1):87-92.
138. Pela G, Bruschi G, Cavatorta A, Manca C, Cabassi A, Borghetti A. Doppler tissue echocardiography: myocardial wall motion velocities in essential hypertension. *Eur J Echocardiogr* 2001;2(2):108-17.

139. Alam M, Witt N, Nordlander R, Samad BA. Detection of abnormal left ventricular function by Doppler tissue imaging in patients with a first myocardial infarction and showing normal function assessed by conventional echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2007;8(1):37-41.
140. Yavuz B, Sahiner L, Akdogan A, Abali G, Aytemir K, Tokgozoglu L, et al. Left and right ventricular function is impaired in Behcet's disease. *Echocardiography* 2006;23(9):723-8.