

163241

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI A.B.D
İMMÜNOLOJİ-ROMATOLOJİ B.D

İZMİR İLİ
BALÇOVA VE NARLIDERE İLÇELERİNDE
PRİMER SJÖGREN SENDROMU
PREVALANSI

ROMATOLOJİ UZMANLIK TEZİ
DR. MERİH BİRLİK

TEZ DANIŞMANI:
PROF. DR. FATOŞ ÖNEN

İZMİR-2004

ÖNSÖZ

Romatoloji eğitimim süresince bilgilerimi, deneyimlerini ve ihtiyacım olduğunda desteklerini hiç esirgemeyen, Romatoloji bilim dalımızın değerli öğretim üyesi ve Tez danışmanım Prof. Dr. Fatoş Önen'e teşekkür etmeyi kendime borç bilirim.

Hekimlik sanatının bütün ayrıntılarını öğreten ve anlaşılır biçimde gösteren hepimizin eğitiminde ve öğretiminde katkı sahibi hocam, ağabeyim bilim dalı başkanımız Prof.Dr.Nurullah Akkoç'a sevgi ve saygılarımı sunuyorum.

Tezimin çalışması ve hazırlanması sırasında en az benim kadar gayret gösteren başta bilim dalımızın değerli öğretim üyesi Yard. Doç. Dr Servet Akar'a ve pek çok şeyi paylaştığım sevgili dostlarım, kardeşlerim Dr.İsmail Sarı'ya, Dr.Oğuz Gürler'e şükranlarımı sunuyorum. Emeğinizi kattınız, birlikte başardık.

Çalışmamızın ilk aşaması olan anket kısmında, kapı kapı dolaşarak yüzyüze görüşmelerde bulunan tüm asistan arkadaşlarımı takdirle anıyorum.

Bana her konuda yardımcı olan ve destekleyen şefkatli anabilim dalı başkanımız Prof.Dr.Hale Akbaylar'a teşekkür ederim.

Bu çalışmanın ortaya çıkışına ilham ve güç vererek katkı sağlayan sevgili eşim Bilge Birlik'e ve haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim sevgili annem ve babama en içten teşekkürlerimi sunuyor, hep yanımda olmalarını diliyorum.

Dr. Merih Birlik

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
Sjögren Sendromu	2
Tarihçesi.....	2
Etiyoloji.....	3
Patogenez	4
Klinik belirti ve bulgular	7
Tanı	10
1. Kopenhag kriterleri.....	11
2. San-Diego (Kaliforniya) kriterleri	11
3. Avrupa-1 kriterleri.....	12
4. Avrupa-2 kriterleri.....	13
5. Amerikan-Avrupa konsensus kriterleri.....	14
Ayırıcı tanı	15
Tedavi.....	17
3. MATERYAL ve METOD	18
Araştırma Evreni	18
Örnekleme.....	19
Yöntem.....	20
İstatistik Analizi	22
4. SONUÇLAR	22
Subjektif soruların sonuçları	22
Objektif testlerin sonuçları	23
Primer SS'nun kaba prevalansı	26
Standardize edilen pSS prevalansı	27
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇ	38
7. LİTERATÜRLER	39

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Kopenhag kriterleri	11
Tablo 2. San Diego (Kaliforniya) kriterleri	12
Tablo 3. Avrupa-1 kriterleri	13
Tablo 4. Amerikan-Avrupa konsensüs kriterleri	14
Tablo 5. Sjögren Sendromu ayırıcı tanısı	16
Tablo 6: Yapılan anketlerin bölgelere göre dağılımları ve ret / kabul oranları	19
Tablo7: Çalışmaya alınan popülasyonun yaş ve cinsiyet dağılımı.....	20
Tablo 8. Avrupa-1, Avrupa-2 ve Amerikan-Avrupa konsensüs kriterlerinin 1 ve 2. maddeleri (subjektif kriterler)	20
Tablo 9: Kseroftalmi, kserostomi sorularına ayrı ayrı ve birlikte olumlu yanıt verenlerin demografik verileri	23
Tablo 10. Stimülasyonsuz tüm sialometrisi (+) olan bireyler	24
Tablo 11. Schirmer-I testi pozitif olanlar	24
Tablo 12. Serolojik kanıtı (anti-Ro pozitifliği) olanlar	25
Tablo 13. Biyopsi yapılmadan önce, 4 kriter ve fazlasını taşıyanlar	25
Tablo 14. Biyopside fokal sialoadeniti (Fokus skoru ≥ 1) saptananlar	26
Tablo 15. Avrupa-1 kriterlerine göre pSS tanısı alan hastalar	27
Tablo 16. Biyopsi yapılanlar ile yapılmayanların yaş dağılımı açısından karşılaştırılması	27
Tablo 17. Biyopsi yapılanlar ile yapılmayanların cinsiyet dağılımı açısından karşılaştırılması	28
Tablo 18. İkinci görüşmeye gelenler ile gelmeyenlerin yaş dağılımı açısından karşılaştırılması	28
Tablo 19. İkinci görüşmeye gelenler ile gelmeyenlerin cinsiyet dağılımı açısından karşılaştırılması.....	29
Tablo 20. Türkiye popülasyonu standart alınarak yaşa göre standardizasyon	29
Tablo 21. Primer SS prevalansını saptamaya yönelik çalışmaların özellikleri	34
Tablo22. pSS prevalans çalışmalarındaki subjektif oral ve/veya oküler semptomların karşılaştırılması	37
Tablo 23. Yapılan objektif testlerin detaylarının verildiği (biyopsi hariç) çalışmalarda saptanan pozitiflik oranları	38

KISALTMALAR

SS	Sjögren sendromu
RA	Romatoid artrit
SLE	Sistemik lupus eritematozus
BDH	Bağ dokusu hastalığı
pSS	Primer Sjögren Sendromu
EBV	Epstein-Barr virüsü
CMV	Sitomegalovirüsler
HHV-6	İnsan herpes virüsü-6
HCV	Hepatit C virüsü
HTLV-1	İnsan T lenfotropik virüsü tip I
HIV	İnsan immun yetmezlik virüsü
HP	Helicobacter pylori
LFA-1	Lenfosit fonksiyonu ilişkili antijen tip 1
VCAM-1	Vasküler hücre adhezyon molekülü-1
CTL	Sitotoksik T hücrelerinin
BUT	Break-up time
HRCT	Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografiler
PSS	Progressif sistemik sklerozlu
GİS	Gastrointestinal sistemi
SSS	Santral sinir sistemi
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
MGMT	O6-metil-guanin-DNA metiltransferaz
RF	Romatoid faktör
ANA	Anti-nükleer antikor
STS	Stimülasyonsuz tüm sialometri
ETF	Ev tespit fişi
AIDS	Kazanılmış immün yetmezlik sendromu
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay

TÜRKÇE ÖZET

Amaç:Primer Sjögren Sendromu (pSS) prevalansına yönelik çalışmalarda %0,2 ile % 4,8 gibi farklı sıklıklar bildirilmiştir. Amerikan-Avrupa Konsensus Grubu, 2002 yılında tanımladıkları yeni klasifikasyon kriterlerinin (sensitivite:%89,5, spesifite:%95,2) kullanılmasını önermiştir. Bu çalışma, en son ortaya atılan klasifikasyon kriterlerinin kullanılarak, ülkemizde pSS sıklığının saptanması amacıyla yapılmıştır.

Yöntem: Bu epidemiyolojik çalışma, İzmir'in Balçova ve Narlıdere ilçelerinde, küme örneklem metoduyla, rastgele seçilen, 20 yaş ve üzerindeki 2835 kişiden (1551 kadın, 1284 erkek) oluşan genel bir popülasyonda yapıldı. PSS tanısı Amerikan-Avrupa Konsensus kriterlerine göre konuldu. İlk aşamada, evler ziyaretlerinde, ağız ve göz kuruluşuna yönelik, tarama anketi dolduruldu. Cevaplar evet veya hayır biçimindeydi.

Tarama anketine, hem ağız hem de göz kuruluşu açısından olumlu yanıt verenler 2. görüşmeye çağrıldı. Hastaneye çağrılanlara detaylı anamnez ve fizik muayene yapıldı. Bu bireylerin hepsine Schirmer-1 testi, stimulasyonsuz tüm siyalometri ve serolojik testler (anti-Ro ve anti-La) uygulandı. Gerektiğinde, minor tükrük bezi biyopsisi yapıldı.

Bulgular: Tarama anketinde, 159 kişi (126 K, 33 E), (%5,6) hem kuru göz, hemde kuru ağız sorularına olumlu yanıt verdi. Üç kadın romatoid artrit tanısı aldıklarından çalışmadan dışlandı. Böylece ikinci görüşmeye çağrılan 156 kişiden, 83 kişi (%53,2) ileri değerlendirmeyi kabul etti. Bunların hepsinde Schirmer-1 testi, stimulasyonsuz tüm siyalometri ve ve serolojik testler yapıldı. PSS tanısı için 27 kişide minor tükrük bezi biyopsisi endikasyonu konuldu, ancak 18 kişiye (%66,6) biyopsi yapılabildi. Toplam 6 kadın (ortalama yaş: 58,3±6,1, aralık:48-66) pSS tanısı aldı. Bu hastalar ilk kez pSS tanısı aldılar. Çalışmamızda, pSS kaba prevalansı %0,21 (%95 güven aralığı:0,08-0,46) olarak saptandı. Avrupa-1 kriterleri göre 10 hasta (9 K, 1 E) pSS tanısı aldığından bu kritere göre pSS prevalansı %0,35 (%95 CI 0,17-0,65) olmaktadır. Standartize prevalans ise (Türkiye referans popülasyonu ile yaş standardizasyonu) %0,16 olarak hesaplandı.

Sonuç: Bu çalışma, yeni ortaya atılan Amerikan-Avrupa Konsensus kriterlerine göre pSS sıklığını araştıran ilk epidemiyolojik araştırmalardan birisidir. Sonuçların karşılaştırılması, daha önceki çalışmalarda değişik kriterlerin kullanılmış olması nedeniyle zordur. Bu sonuç, pSS sıklığının genelde kabul edilen değer olan %0,6'yı aşmadığı öngörüsü ile uyumlu olmakla birlikte spektrumun alt ucuna yakındır.

SUMMARY

Objectives: The information about the prevalence of primary Sjogren's syndrome (pSS) in Turkish population is very limited. The aim of this study was to determine the prevalence of pSS in an urban area of Izmir, Turkey.

Methods: The study was conducted in the Balçova and Narlıdere districts of Izmir and involved 2835 subjects (1551 female, 1284 male) aged 20 years and over. Face to face interviewing was done with registered household by a simple six item, validated questionnaire for both ocular and oral involvement. Subjects reporting symptoms of both dry eye and dry mouth were invited for a full examination based on the set of classification criteria revised by the American-European Consensus Group. In the second interview, Schirmer-1 test, unstimulated whole sialometry and serologic tests (anti-Ro and anti-La) were performed, including minor salivary gland biopsy when indicated.

Results: A total of 159 subjects (126 F, 33 M) answered positively to both questions of oral dryness and ocular dryness. Three women were excluded as they had been diagnosed as having rheumatoid arthritis. Out of 156 subjects invited for second interview, 83 (53.2%) participated in the study. Schirmer-1 test, unstimulated whole sialometry and serologic tests were performed in all these subjects. According to the revised rules, minor salivary gland biopsy was indicated in 27 subjects to satisfy for the classification of definite pSS; however it could be performed in 18 subjects (66.6%). A total of 6 women (mean age: 58,3 years, range 48 to 66 years) fulfilling American-European classification criteria, gave a prevalence of 0,21% (95% CI 0,08-0,22) in our population (n=2835). None had a previous diagnosis of pSS. The prevalence of definite pSS would be 0.35 % (95% CI 0,17-0,65) (9 F, 1 M), if the diagnosis is based on previous European classification criteria. Age standardisation (Turkish population structure-2000) of the crude prevalence, which was obtained by using American-European classification criteria, is 0,16%.

Conclusion: This is one of the first epidemiological studies defining prevalence of pSS according to the American-European criteria. According to a realistic estimate from the studies presented so far, it has been proposed that primary Sjogren's syndrome is a disease with prevalence not exceeding 0,6% of the general population. The results in this study are at the low-end, but within the limits of the spectrum that has been proposed for a general population.

1-GİRİŞ ve AMAÇ

Sjögren sendromu (SS) tüm dünyada ve her yaş grubunda görülebilen kronik otoimmün bir hastalıktır. İsveç’li oftalmolog Henrik Sjögren, 1933 yılında, aslında kendisinden önce bazı klinisyenlerin farkına vararak ağız ve göz kuruluğu olarak tanımladıkları hastalığa ilişkin detaylı klinik ve patolojik bulguları tanımlamış ve hastalığa adını vermiştir.

SS’da göz yaşı ve tükürük bezlerindeki ilerleyici, lenfositik ve plazma hücre infiltrasyonu sonucunda kuru ağız (*Xerostomi*) ve kuru göz (*Keratokonjunktivit sikka*) semptomları ortaya çıkmaktadır. Göz yaşı ve tükürük bezlerindeki destrüksiyon, korneada ülserler, ağız hijyeninin bozulması nedeniyle, dişlerin erken kaybı ve enfeksiyonlara yatkınlık ve yutma güçlükleri gibi birçok rahatsızlık verici soruna yol açar. Bu hastalıkta, ayrıca, barsak ve bronşiyal yüzeylerde de poliglandüler doku destrüksiyonu gelişebilmekte, pankreas ve ter bezleri gibi diğer organlar da etkilenebilmektedir.

Sjögren sendromunun başlıca 2 formu bulunmaktadır;

Primer SS: Xerostomi ve keratokonjunktivit sikka semptomlarına herhangi bir bağ dokusu hastalığı (BDH) eşlik etmez.

Sekonder SS: Bulgular altta yatan romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematosuz (SLE), skleroderma ve polimiyozit gibi BDH’na sekonder olarak gelişir.

SS’nun pik insidansı 4. 5. dekatlarda olup, kadın/erkek oranı yaklaşık olarak 9/1 dir. SS’nun prevalansına yönelik sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (1-10). Bu konudaki gayretler esas olarak son 15 yılda, hastalığı tanımlamaya yönelik değişik klasifikasyon kriterleri arasında en yaygın kabul gören Avrupa klasifikasyon kriterlerinin (11), 1993 yılında ortaya atılmasından sonra artmıştır. Bu güne kadar yayınlanmış, Sjögren sendromunun prevalansına yönelik çalışmalarda, en az %0.002 ve en çok da %4.8 olmak üzere oldukça farklı sonuçlar elde edilmiştir (1-10). Ülkemizde, bizimki ile aynı dönemde yapılmış pSS sıklığını araştıran ve Avrupa Romatoloji kongresinde (EULAR-2004) bildiri olarak sunulmuş fakat henüz makale olarak yayınlanmamış bir çalışma daha vardır (12). Bunun dışında Türkiye’de pSS sıklığını araştıran başka bir epidemiyolojik çalışma yoktur.

Toplum sağlığını tehdit eden hastalıklardan etkili biçimde korunmak ve tedavi biçimlerini planlamak için bilgi birikimi gerekmektedir. Epidemiyologlar, bu bilgi birikiminin hastalığın büyüklüğünü saptamak ile başladığını vurgulamışlardır. Yol gösterici prevalans ve insidans çalışmalarının yapılması, zaman alıcı pahalı araştırmaların kapsamının daraltılmasına ve başarılı stratejilerin üretilerek etkili sağlık çözümlerinin bulunmasına yardımcı olur.

Bu çalışma, primer Sjögren Sendromu (pSS)'nun Balçova ve Narlıdere ilçelerindeki sıklığını saptamak amacıyla yapılmıştır. Araştırma sonuçlarının, aynı zamanda hastalığın ülkemizdeki sıklığı konusunda da bir fikir verebileceği düşünülmüştür .

2-GENEL BİLGİLER

SJÖGREN SENDROMU

Tarihçesi

1888: Hadden, kuru ağız, kuru göz ve keratitin ilişkili olabileceğinden bahsetmiş ve ilk kez “*kserostomi*” deyimini evrensel tıbbı kazandırmıştır.

1892: Mikulicz, kuru ağız ve kuru göz yakınmaları ile takip ettiği bir hastasının otopsisini yapmış ve histolojik olarak ilk kez göz yaşı bezi, submandibular ve diğer tükürük bezlerinde mononükleer infiltrasyonların gözlendiğini bildirmiştir. Hastalığı bilateral göz yaşı bezi, parotis ve mandibular bezlerin mononükleer hücre infiltrasyonları ile şişmesi olarak tanımlamıştır. Sonrasında, hangi sebepten olursa olsun, göz yaşı ve parotis bezlerinin mononükleer hücre infiltrasyonu sonucu şişmesine “*Mikulicz hastalığı*” denilmeye başlanmıştır.

1925: Fransız oftalmolog Henry Gougerot, göz yaşı bezlerindeki hipofonksiyona bağlı keratit ile artrit arasındaki ilişkiyi ortaya koyan bir makale yazmıştır.

1933: İsveçli oftalmolog Henrik Sjögren, doktora tezi olarak; 13'ünde kronik artrit olan, kuru ağız ve kuru göz yakınmalı toplam 19 hastasının detaylı klinik ve patolojik verilerini yayınlamıştır. Bu çalışması büyük yankı uyandırmıştır. *Keratokonjunktivit sikka* terimini tıp literatürüne kazandırmıştır.

1936: Duke Elder, hastalığa Sjögren sendromu adının verilmesini önererek, Henrik Sjögren'i onurlandırmıştır.

1953: Morgan ve Castleman, SS ile Mikulicz hastalığının aynı hastalık olduğunu açıklamışlardır.

1956: Bloch ve arkadaşları, hastalığı sistemik otoimmün bir hastalık olarak tanımlamışlardır.

1964: SS ile malign lenfoma arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.

1965: Primer ve sekonder SS ayırımı yapılmıştır.

1968: Chisholm ve Mason adlı araştırmacılar tükürük bezinin histolojik derecelendirmesini yapmışlardır (13).

1969: SS'nun Anti-Ro ve Anti-La antikorlarıyla ilişkisi ortaya konmuştur.

1993: En yaygın kabul gören klasifikasyon kriterlerinden biri olan Avrupa-1 klasifikasyon kriterleri yayınlanmıştır (11).

1996: Avrupa-1 klasifikasyon kriterleri modifiye edilerek Avrupa-2 klasifikasyon kriterleri olarak yayınlanmıştır (14).

2002: Amerikan-Avrupa konsensüs grubu daha önce yayınlanan Avrupa klasifikasyon kriterlerini gözden geçirerek, modifiye etmiştir (15).

Etiyoloji

SS, otoimmün bir hastalıktır ve nedeni bilinmemektedir. Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi SS'nun etiyopatogenezinde de genetik, enfeksiyöz, endokrin ve psikonöroimmünolojik faktörler suçlanmaktadır.

SS'da ailesel birikimin varlığı ve bu hastaların akrabalarında diğer otoimmün hastalıkların görülme sıklığının artmış olması, genetik yatkınlığı düşündürülen bulgulardır (16). Hastalığın kadınlarda daha sık görülmesi de, östrojen hormonunun etiyopatogeneze katkısının olduğunu düşündürmektedir.

Çevresel faktörler arasında en önde geleni virüslerdir. Kesin ilişki gösterilememiş olmakla birlikte, tükrük bezlerinin, latent virüs enfeksiyonlarının yerleşme yerlerinden biri olması, virüslerin patogeneze rolünün olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle siyalotropik ve lenfotropik virüsler etiyolojide suçlanmaktadır. Bunlar herpesvirüsler [Epstein-Barr virüsü (EBV), sitomegalovirüsler (CMV), insan herpes virüsü-6 (HHV-6), hepatit C virüsü (HCV)] ve retrovirüslerdir.

Sorumlu olduğu düşünülen virüsler arasında yer alan EBV'nün (17), B lenfositlerini aktive edici etkileri iyi bilinmektedir. SS'daki 2 ana patolojiden biri, ekzokrin bezlerin lenfositik infiltrasyonu, diğeri ise B-hücre hiperaktivasyonudur. Poliklonal bir aktivasyon, sonrasında monoklonal malign bir proliferasyona dönüşebilmektedir. SS'lu hastaların serumlarında artmış EBV DNA'sı saptanmıştır. Bazı çalışmalarda SS'lu hastaların tükrük bezlerinde (18), bazılarında göz yaşı bezlerinde (17), EBV genleri gösterilmiş ve serumlarında bu virusa karşı seropositivite gösterilmiştir (17). Normal göz yaşı bezlerinde bile EBV'nun genomik kanıtlarının bulunması, primer enfeksiyon sonrası tükrük ve göz yaşı bezlerinde virüsün latent olarak kaldığını göstermektedir (19). EBV enfeksiyonunun saptanması ile SS'nun başlangıcı arasında oldukça uzun, latent bir period vardır. Bazı araştırmacılar EBV'nun tek başına hastalıktan sorumlu olmadığını, ancak retrovirüsler ile birlikte kofaktör olarak rol oynadığını ileri sürmüşlerdir (20).

SS'lu hastaların serumlarında retroviral sekansların sık izole edilmesi (21), ayrıca insan T lenfotropik virüsü tip I (HTLV-1) ve insan immun yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte hastalarda SS'na benzer bir hastalığın gelişmesi, retrovirüslerin de patogeneze rolü olabileceğini düşündürmektedir (22).

Yapılan çalışmalarda, pSS'lu hastalarda, HCV enfeksiyonu sıklığının (%14) arttığı gösterilmesi (23), HCV'nün tükrükte saptanması, miks kriyoglobulinemiye ve aşırı antikor

üretimine yol açabildiğinin (24) bilinmesi, HCV enfeksiyonu ile monoklonal B hücre proliferasyonu arasında bir ilişki olduğunu düşündürür. Kronik HCV enfeksiyonu taşıyan hastaların bazılarında sikka sendromu, tiroidit ve non-erozif poliartrit gelişebilmektedir. SS'nun histolojik bulgularının HCV ile infekte hastalarda (%57) kontrollere (%5) göre önemli ölçüde daha sık olduğu saptanmıştır (25).

Anti-Ro molekülü ile rabdovirüslerden vesiküler stomatit virüsünün nükleokapsid proteini arasında (26) ve anti-La molekülündeki bazı immünoreaktif bölgeler ile EBV, HHV-6, ve HIV-1 viruslarının bazı protein sekansları arasında (27) benzerlik vardır. Bu virüsler moleküler benzerlik nedeniyle SS'daki otoantikör yapımına sebep olabilirler.

Son olarak *Helicobacter pylori* (HP) enfeksiyonu ile SS arasında bir ilişkinin varlığından şüphelenilmiştir. Her iki hastalıkta da, mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoması sıklığında artış saptanmıştır. HP enfeksiyonlarının, SS'nda klonal B hücre bozukluğuna yol açtığı ileri sürülmüştür (28). Fakat SS'da, HP antikorlarının artıp artmadığına yönelik yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (29, 30).

Suçlanan çevresel faktörlerden ikincisi; silikondur. SS'nun göğüse yerleştirilen silikon implantlardan sonra gelişebildiği ileri sürülmüştür (31). Silikon implantlarla BDH arasında bir ilişki olduğunu düşündüren başka çalışmalar da bulunmaktadır (32, 33).

Patogenez

SS için patognomonik histolojik bulgu; tükrük bezlerindeki lenfositten zengin fokal mononükleer hücre artışıdır. Fokal agregatlar oluşturan bu inflamatuvar hücre birikimleri ilerleyici olup, zamanla fonksiyon gören glandüler dokunun yerini alır (34).

Tükrük bezlerinde bir diğer inflamatuvar hücre artış paterni ise "*kronik sialadenit*"tir. Bu tipte dağınık yerleşen mononükleer hücreler, fokal agregat oluşturmazlar ve tükrük bezlerindeki dejeneratif değişikliklerle (asiner atrofi, duktal hiperplazi, fibrozis ve yağlı değişim) ile birlikte yer alırlar. SS için karakteristik sayılmayan bu patolojik değişiklikler, sıklıkla glandüler atrofiye yol açarak kserostomi gelişmesine sebep olur ve SS'nun semptomlarını taklit eder (35).

SS'da göz yaşı ve tükrük bezlerinin hipofonksiyonel olmalarının asıl nedeni; lenfositik infiltrasyon sonrası, asiner ve duktal epitelin destrüksiyona uğrayarak işlevini yitmesidir. Fakat SS'lu hastaların tükrük bezlerinde normal asiner hücrelerin de saptanması, ağız ve göz kuruluşunun sadece glandüler destrüksiyon sonucunda ortaya çıkmadığını düşündürmektedir. Ayrıca glandüler lenfositik infiltrasyon her zaman kserostomi ile birlikte değildir. Bu açıdan bakıldığında, immünolojik olaylar dışında başka mekanizmaların da hastalığın patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Nöronal innervasyon durumu ve seks hormonları, tükrük bezlerinin fonksiyonlarını etkileyebilir ve inflamasyonu arttırabilir. Mononükleer infiltrasyon ve asiner atrofi sahalarında vazoaktif intestinal peptid ve substans P gibi nöronal belirleyicilerin olmayışı hastalıkta lokal denervasyon olduğunu düşündürmektedir (36).

Primer SS'da tükrük ve göz yaşı bezlerindeki lenfositik infiltrasyon dominant olarak T hücrelerinden (CD4+, CD45 Ro+, CD8+) oluşur. B hücrelerinin az olması, monosit ve makrofajların ise neredeyse yok denecek kadar düşük düzeyde bulunması (37), asiner ve duktal epitel hücrelerinin antijen sunucu hücre görevini üstlendiğini düşündürmektedir. Asiner ve duktal epitel hücreleri ile T hücreleri arasındaki etkileşim, daha fazla sitokin üretilmesine, B hücre proliferasyonuna ve farklılaşmasına yol açmaktadır (38). Asiner ve duktal epitel hücrelerinde klass-II HLA molekülleri eksprese olmaktadır (39). Bu moleküllerin ekspresyonu, aktif T lenfositlerce lokal interferon- γ salınımına bağlı olarak gelişmektedir (40) Sonuç olarak, bu etkileşimler, ekzokrin glandüler destrüksiyonuna yol açan bir dizi reaksiyonun başlamasına neden olmaktadır.

SS'da tükrük ve göz yaşı bezlerinde saptanan infiltrattaki T hücrelerinin çoğu, CD4+ ve CD45 Ro+ hücrelerdir. T memory alt fenotipine ait olan hücreler (CD45RO+), α/β T hücre reseptörleri ve aktif lenfosit fonksiyonu ilişkili antijen tip 1 (LFA-1) molekülünü eksprese ederler. Bu hücrelerin B lenfosit hiperaktivitesini kolaylaştırdıkları düşünülmektedir (41). Vasküler hücre adhezyon molekülü-1 (VCAM-1) gibi adhezyon molekülleri ve LFA-1 molekülü, inflamatuvar hücrelerin tükrük bezlerine lenf nodlarındakine benzer folliküler bir iç yapıda yerleşmesine yardımcı olur (38, 42).

Tükrük ve göz yaşı bezi epitelyal hücreleri, destrüktif sitokin olarak bilinen 3 değişik sitokini yüksek miktarlarda üretirken (IL-1, IL-6 ve TNF- α), infiltrasyondaki T hücreleri IL-10 ve IFN- γ üretirler (43). IL-6 ve IL-10, B hücre reaktivasyonuna ve otoimmünitenin oluşmasına katkıda bulunur.

Primer SS'lu hastaların kanlarında, in vitro spontan lenfositik apoptoz ve tükrük bezlerinde lenfositik infiltrasyonun şiddeti ile korele olan Fas+CD3+ hücre oranı önemli ölçüde artmıştır (44). Tükrük bezindeki interstisyel lenfositler insitu apoptoz sergilerlerken, periduktal infiltrasyonda yoğunlaşan lenfositler, yüksek fas ekspresyonuna rağmen çok az apoptoz sergilerler (45). SS'lu hastalardaki engellenmiş apoptoz; bcl-2 ilişkili gen ürünlerinde, kostimülatör moleküllerde (CD80/CD28), sitokinlerde (IL-2, IL-10) veya adezyon moleküllerinde gelişen anormallikler sonucunda olabilir.

SS'daki tükrük bezi destrüksiyonunda rol oynayan asıl mekanizmalar tam olarak aydınlatılmamış olsa da, immünopatolojik araştırmalar; infiltrasyonda yer alan sitotoksik T hücrelerinin (CTL) de rolü olabileceğini düşündürür. Hedef hücrelerin uygun bir MHC-antijen kompleksi sunması sonrasında CTL hücreleri, perforin aracılıklı veya Fas aracılıklı olmak üzere, birbirinden bağımsız 2 ana mekanizma üzerinden hücre ölümünü indükleyebilir (46-49).

SS'lu hastalarda yapılan hücre siklus çalışmalarında, tükrük bezlerinde çok az T hücrelerinin proliferere olabildiği gösterilmiştir (50). İnfiltrasyondaki yarı aktif bellek T hücreleri persistant antijenlere karşı düşük dereceli yanıt vermektedir. SS'daki T hücrelerinin Ro ve La otoantijenleriyle uyarılabilmesi oldukça güçtür (27). Bu bulgular bize, bir çok hücrenin bellek T

hücresi alt fenotipine ait olduğunu, ayrıca az bir kısmının otoantijen spesifik olduğunu veya alternatif olarak büyük çoğunluğunun anerjik durumda olduklarını gösterir. Her iki durumda da T hücre stimülasyonunun yapılamayışı, apoptotik sinyal oluşmasını engeller.

SS'da en başta gelen immüno-regulatuvar bozukluk, B hücre aktivasyonudur. B hücreleri, etkilenmiş bir tükrük bezindeki infiltratın kabaca % 20 kadarını oluşturur. SS'da B hücrelerinden romatoid faktor (RF), Anti-Ro, Anti-La gibi otoantikör aktivitesine sahip immüno-globülinler aşırı miktarda salgılanır (43). Bu hücrelerin yaklaşık %10'u CD5+'tir. (Sağlıklı bireylerde CD5 glikoproteini, tüm T hücrelerinin yüzeyinde bulunurken, B hücrelerinin ancak %3 kadarında bulunabilir). CD5 molekülü kendi ligandını tanıyarak (CD72), patojenik lenfositlerin etkilenmiş dokulara göçmesini kolaylaştırıyor gibi görünmektedir. Normal tükrük bezlerinde plazma hücrelerinin IgA sentezleyen subtipleri bulunurken, SS'da IgM ve IgG sentezleyen subtipleri dominant olarak bulunur (51). Yani sağlıklı bireylerde IgA sentezi baskın iken, SS'da IgG sentezi baskındır.

Hem primer, hem de sekonder SS'da artmış B hücre aktivasyonunun yanında, bu hücre kompartmanında immun toleransın kaybolduğunu gösteren bir çok antikörün üretildiği saptanmıştır (52-56). Sentezlenen antikörler organ spesifik olabilir veya olmayabilir. Bazı hastalarda bu antikörlerin varlığı SS'nun klinik yaygınlığı ve şiddeti ile ilişkilendirilmiştir. Organ spesifitesi olmayan anti-Ro ve anti-La antikörleri, pSS'daki en iyi tanımlanmış ve tanısal amaçlı kullanılan antikörlerdir. SS'lu hastaların 1/3'ünde anti-tiroid mikrozomal ve anti-gastrik pariyetal hücre antikörleri (57) ve çok daha az bir bölümünde tükrük bezlerinin duktuslarına karşı oluşan antikörler (58) saptanmıştır. Ayrıca karbonik anhidraza (59), proteozomal subünitelere (54) ve α -fodrin'e karşı (60) antikörlerin varlığı da dikkat çekicidir.

Hastaların büyük bir bölümünde, tükrük ve göz yaşı bezlerinde eksprese olan muskarinik M3 reseptörlere karşı oluşmuş serum otoantikörlerinin saptanması, SS'daki bozulmuş glandüler fonksiyonları anlamamıza çok büyük katkı sağlamıştır (61). Muskarinik reseptör antikörlerinin, hücre yüzeyindeki molekülün agonist bölgelerine bağlanması, ekzokrin dokulardaki sekreter fonksiyonları etkilemektedir (62). Her ne kadar, bu antikörlerin daha kapsamlı bir biçimde araştırılmasına gerek varsa da, deneysel SS'da parasempatik nörotransmisyon üzerine inhibitor etkili oldukları gösterilmiştir (63). Glandüler asinuslarda M3 muskarinik reseptörleri upregüle olmaktadır (64).

SS'daki oligoklonal veya monoklonal B hücre artışı, tükrük bezleri dışında visseral organlardan ve lenf nodlarından da kaynaklanabilir. SS, otoimmüniteden maligniteye geçişin bilindiği bir hastalıktır. Tükrük bezlerinde klonal B hücre artışı olan hastalar lenfoma gelişimi için yüksek risk taşırlar (65). SS'da tükrük bezlerindeki lenfoid infiltrasyonun %25 ila %80 arasında morfolojik ve immüno-fenotipik olarak düşük dereceli malign lenfoma belirtileri taşıdığı gösterilmiştir (66).

Klinik belirti ve bulgular

SS, hemen her yaşta görülebilmese rağmen, 5-6 dekatlarındaki kadınları daha çok etkileyen kronik bir hastalıktır. Kadın/erkek oranı 9/1'dir. Hastalık, çok değişik klinik bulgular ile karşımıza çıkabilir.

SS tek başına (primer SS) veya başka bir otoimmün hastalıkla birlikte (sekonder SS) görülür (67). Sekonder SS en çok romatoid artrit seyrinde ortaya çıkmaktadır.

Primer SS sinsi başlangıçlı bir hastalıktır. Juvenil formlarında bilateral parotis şişmesi aşikar bir bulgu olabilir de, yetişkinlerdeki ana yakınma, "sikka kompleksi"dir. Keratokonjunktivit sikka ve kserostomi, sikka kompleksi olarak adlandırılır. Primer SS'ndeki yakınmalar hafif derecededir. Yeni ortaya çıkmaya başlayan semptomlar kolayca gözden kaçabilir veya yanlış yorumlanabilir; bu da hastalığın sıklıkla geç tanınmasına sebep olur. SS'da ortaya çıkan klinik bulgular, glandüler ve ektraglandüler tutulum şeklinde 2 bölümde incelenebilir:

GLANDÜLER BULGULAR:

Oral tutulum: Tükürük salgısının azalmasına bağlı ana semptom kserostomidir. Hastalar özellikle kuru yiyecekleri yutmakta ve konuşmakta güçlük çekerler; diş ve diş eti hastalıkları ile çok sık karşılaşılırlar. Yemek sırasında ve geceleri, sık sık sıvı almak zorunda kalırlar. Oral mukozaları kuru, eritemli ve parşömen kağıdına benzer görünümündedir. Dilde ve dudaklarda fissürler ve papiller atrofi vardır. Tat alma ve koku duyuları bozulmuştur. Primer SS'nda, bilateral parotis şişmesi olabilir de, sekonder formunda pek görülmez. Parotis şişmesi, tekrarlayıcı ve simetrik olup bazen ateş, lokal hassasiyet ve eritem ile birlikte dir. Parotis bezinin boyutlarında hızlı değişimler görülmez.

Oral tutulumu gösteren tanısal testler; sialometri, sialografi, tükürük bezi sintigrafisi ve biyopsisidir.

Oküler tutulum: Kseroftalmi, SS'nun ana semptomlarından biridir. Göz yaşı salgısı azaldığında, kronik irritasyon sonucunda, korneal ve bulber konjunktiva epitelinde destrüksiyon (keratokonjunktivit sikka) gelişir. Bu destrüksiyon hemen daima bilateral dir. Keratokonjunktivit sikka bir çok durumda görülebilmese karşın, neden olan otoimmün hastalıklar arasında ilk sırayı SS alır. Hastalar genellikle, gözde batma, yanma, kum kaçmış hissinden ve bazen kaşıntıdan yakınırırlar. Sigara, hava akımları ve ışık rahatsızlık vericidir. Fizik muayenede, konjunktivada hiperemi saptanır. Keratokonjunktivit sikka, sık enfeksiyon gelişimine ve perforasyona neden olabilir.

Göz yaşı salgısının durumu, alt göz kapağına konan kağıt şerit yardımı ile (Schirmer testi) anlaşılabilir. Korneal ve konjunktival epitelin hasarlı bölgelerinin flöresan veya rose bengal boyası ile boyanmasına dayanan testler de son derece spesifiktir. Yarı k lambda muayenesi, göz yaşı kompozisyonunun *break-up time* (BUT) yöntemiyle incelenmesi ve göz yaşında lizozim miktarının

taini de objektif olarak göz kuruluğunun gösterilmesini sağlayan diğer testlerdir. Kısalmış BUT, göz yağındaki müsin ya da lipid tabakasının zarar gördüğünü gösterir.

Diğer ekzokrin glandüler tutulumlar: Daha az görülür. Üst ve alt solunum yollarında mukus sekrete eden bezlerin etkilenmesi ile burunda, farinkste ve trakeada kuruluk olur. Seste kabalaşma, sık bronşit atakları ve pnömoni ortaya çıkabilir.

Gastrointestinal sistemdeki bezlerin etkilenmesi ile özofagus ve mide mukozasında atrofi gelişebilir. Pankreatik sekresyonların azalmasıyla malabsorpsiyon görülür. Akut pankreatit nadirdir.

Vajinal kuruluk disparoniye neden olur. Terlemede azalmanın sorgulanması, özellikle gençlerde erken tanı konmasında çok faydalı olabilir.

EKSTRAGLANDÜLER BULGULAR (SİSTEMİK SS):

Primer SS'da, sistemik bulgular genellikle hafif seyirli olup bazen subklinikdir.

Kas iskelet sistemi tutulumu: Halsizlik, yorgunluk, subfebril ateş, miyalji ve artralji görülür. Simetrik, intermittant distal poliartraljiler sıktır (67). Hastaların büyük çoğunluğunda SS'nun gidişatı sırasında en azından bir epizodik non-erozif artrit geçirilmektedir. Daha seyrek olarak dizleri, metakarpofalanjiyal eklemleri ve el bileklerini tutan hafif şiddetli asimetric artrit görülebilir. Radyolojik erozyonlarla birlikte seyreden simetrik inflamatuvar poliartrit, pSS'dan ziyade RA'e eşlik eden sekonder SS akla getirmelidir. Yaygın miyalji ve erken kas yorulmalarına rağmen, kas enzimleri ya normaldir, ya da hafif derecede yükselebilir (68). Fibromyalji, pSS'lu hastaların %9-20'sine eşlik eder. Primer SS'lu hastalarda fibromyalji tanısı koyabilmek, bu hastaların kompleks şikayetlerinden dolayı çok kolay değildir.

Pulmoner tutulum: Akciğerlerin tutulumu sık olmakla birlikte nadiren klinik öneme sahiptir. Subklinik diffüz interstisyel akciğer hastalığı en sık rastlanan tutulum şeklidir. Genellikle progressif seyretmez. Kserotrakea, lenfositik alveolit, lenfositik interstisyel pnömoni, fibrozis, psödolenfoma ve malign lenfoma gelişebilir. Pulmoner fibrozis gelişme sıklığı %8 dolaylarındadır (69). Peribronşiyal lenfositik infiltrasyon ana patolojik anormalliktir. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografiler (HRCT) bronşiyal ve peribronşiyal kalınlaşmayı saptamakta yardımcıdır. Serözit oldukça nadirdir. Pulmoner hipertansiyon ve kardiyak tutulum çok seyrekdir.

Kulak tutulumu: Sensorinöral işitme kaybı ile antikardiyolipin antikorlarının arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir (70)

Renal tutulum: Genellikle renal parankimin lenfositik infiltrasyonundan kaynaklanır. İnterstisyel nefrit aşikar veya latent renal tübüler asidoza (çoğunlukla tip 1) sebep olabilir. Distal tübüler asidoz, tekrarlayan renal kolikler veya hipokalemiye bağlı aşırı kas güçsüzlüğü ile karşımıza çıkabilir. Renal asidoz tedavi edilmez ise nefrokalsinozis gelişebilir. Hipostenüri, Fanconi sendromu gibi diğer tübüler defektler de, interstisyel nefrit ile açıklanabilir. Renal disfonksiyon genellikle subklinik veya hafif olup, hastanın yaşı veya hastalığın süresine bağlı

değildir. Nadir olarak, interstisyel nefrit ile birlikte renal tübüler asidoz renal yetmezliğe, osteomalaziye ve hipokalemi periyodik paraliziye yol açabilir. Primer SS, renal asidifikasyon kapasitesinde bir miktar azalma ve hafif proteinüri ile ilişkili olabilir. SS'nun seyri glomerülonefrit oldukça nadirdir olup saptanırsa, SLE, amiloidoz veya kriyoglobülinemi akla gelmelidir (71, 72)

Vasküler tutulum: Raynaud fenomeni, pSS'lu hastaların ¼'ünden fazlasında bulunabilir ve sikka semptomlarından yıllarca önce ortaya çıkabilir. Genellikle diğer sistemik manifestasyonlara eşlik eder (73). Progressif sistemik sklerozlu (PSS) hastaların aksine, SS'nda dijital ülserler ve telenjiyektaziler görülmez. Vaskülit küçük-orta çaplı arterleri tutar. Bu durumda purpura, ürtiker, deri ülserleri, mononörit multipleks biçiminde karşımıza gelir. Histolojik olarak lökositoklastik, lenfositik, akut nekrotizan anjiit ve endarterit obliterans biçiminde gözlenebilir. Böbrekleri, akciğeri, gastrointestinal sistemi (GİS) tutan sistemik vaskülit şeklinde de ortaya çıkabilir.

Nöropsikiyatrik tutulum: Primer SS'lu hastaların yaklaşık %25'inde nörolojik tutulum görülür. Genellikle sensöriyal veya sensörimotor tipte periferik tutulum gözlenir. Santral sinir sistemi (SSS) ise daha az etkilenir. Hemiparezi, transvers myelopati, hemisensöriyal defisitler, nöbet, aseptik menenjit, ansefalopati, hareket bozuklukları gibi bir çok nörolojik bulgu gelişebilir. SSS'nin otoimmün hasarına bağlı, intermittant tonik-klonik ekstremite spazmları ile giden hareket bozuklukları da görülebilir (74). Kranial sinirler tek başlarına veya birlikte tutulabilir, özellikle trigeminal veya optik sinirler etkilenir. Sinir sisteminin tutuluşunu etkileyen faktörler, vasküler hastalık olması, anti-Ro ve anti-nöral antikörlerin varlığı ve lenfositik doku infiltrasyonudur (75, 76).

Deri tutulumu: Deride kuruluk, fotosensitivite, anüler eritem ve allerjik deri erüpsiyonları başlıca deri belirtileridir. Hastalar, karşımıza yüzü ve gövdeyi tutan anüler bir eritem ile gelebilir. Özellikle anti-Ro antikoru pozitif hastalarda deri vaskülit daha sıktır, genellikle post kapiller venülleri etkiler ve palpabl purpura ile karşımıza çıkar (77). Histolojik olarak en sık lökositoklastik vaskülit tipi görülür. Vaskülit, deriye sınırlı olabildiği gibi sistemik de olabilir. Sistemik nekrotizan vaskülit, SS'da nadir olup genellikle miks kriyoglobulinemiye eşlik eder.

GİS tutulumu: Disfaji, kronik atrofik gastrit, otoimmün hepatit ve pankreatit görülebilir. Primer biliyer sirozlu ve kronik aktif hepatitli hastalarda eş zamanlı olarak SS görülebilmektedir.

Diğer sistem tutulumları: Primer SS'lu bazı hastalarda otoimmün tirodit saptanmıştır. Anti-tiroid antikörlerinin pozitifliği ve tiroid stimülasyon testlerindeki anormallikler, subklinik bir tiroid hastalığının varlığını düşündürmelidir.

Hafif bir normokrom normositik anemi ortaya çıkabilir. Hastaların %70'inde eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) artmıştır. Lökopeni, primer olarak dolaşan CD4+ T hücrelerinin azalmasına, daha az olarak da nötropeniye bağlıdır (78). Altta yatan sebepler kesin olarak ortaya

konmasa da, anti-Ro antikoru (79), periferik lenfositik apoptoz (44), anti-nötrofil antikoru ve splenik sekestrasyon (80) sorumlu olabilir. Trombositopeni oldukça nadirdir.

Lenfoproliferatif hastalık: Benign veya reaktif lenfoproliferatif bozukluklar poliklonal B ve poliklonal T hücre ve az sayıda diğer mononükleer hücrelerin karışımından oluşur. Tersine, malign lenfoproliferatif bozukluklar ise B veya T hücrelerinin monoklonal proliferasyonundan oluşur. Tek bir somatik hücrenin mitotik bölünmesi sonucu klonal bir popülasyon gelişir. SS'lu hastalarda yapılan değişik araştırmalarda %14-100 arasında oligo veya monoklonal B hücre artışı saptanmıştır (81-83). Otoimmün hastalıklarda özellikle B hücre kökenli non-Hodgkin lenfomaların geliştiği bilinmektedir (84). Monoklonalite, non-Hodgkin lenfoma gelişimi için prekürsör olabilir.

Primer SS'lu hastaların tükrük bezlerinde ve periferik kanlarında CD5+ B hücreleri (B-1 hücreleri) artmakta, ayrıca monoklonal gamapati gelişebilmektedir. B-1 hücreleri, antijenik veya T hücre kaynaklı bazı selektif itici mekanizmaların katkısıyla CD5+ lenfomaların gelişimine zemin oluşturmaktadırlar.

SS'lu hastalar kendi yaş grubundaki kontroller ile karşılaştırıldığında, psödolenfoma ve non-Hodgkin lenfoma gelişimi için 44 kat daha yüksek riske sahiptirler. Perzistan bilateral veya unilateral tükrük bezi şişliği, splenomegali, lenfadenopati, akciğer nodülleri, hiler veya mediastinal lenfadenopati varlığı karşısında lenfoma gelişiminden kuvvetle şüphelenilmez. Bu durum SS'lu hastaların %5'inde gelişebilmektedir (85). SS'da görülen lenfomalar, primer olarak B hücresi kaynaklıdır. En sık görüleni düşük dereceli B hücreli lenfomadır (86). Otoimmün hastalıklarda kan lenfositlerinde DNA tamirinin defektif olduğu gösterilmiştir. Primer SS'lu bazı hastaların azalmış O6-metil-guanin-DNA metiltransferaz (MGMT) seviyelerine sahip oldukları gösterilmiştir. Bunun anlamı, MGMT molekülünün parçalanamaması nedeniyle lenfositlerin malign fenotipe transformasyon riski taşımasıdır (87). Takip edilen bir hastada, monoklonal gamapatinin ve miks kriyoglobülineminin ortaya çıkması, serum IgM seviyesinin düşmesi, serum β -2-mikroglobülin seviyesinin yükselmesi ve öncesinde pozitif olan RF'ün negatifleşmesi, malignite gelişimi konusunda uyarıcı olmalıdır.

Tanı

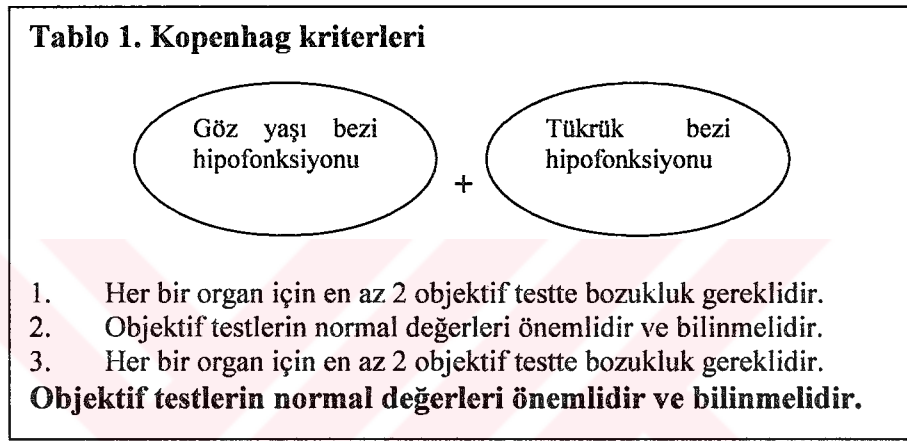
Günümüzde SS tanısı için tanımlanan 9 sınıflandırma kriterinden hiçbiri uluslararası geniş bir kabul görmemiştir. Şimdiye kadar önerilen bu kriterlerin içinde Kopenhag (88), San-Diego (Kaliforniya) (40) ve Avrupa-1 (11) ve Avrupa-2 (14) kriterleri daha popüler olmuş, SS prevalansına yönelik epidemiyolojik çalışmalarda daha çok kullanılmıştır. Ancak kriterler arasındaki tanım farklılıkları, farklı kriterlerin kullanıldığı çalışmaların sonuçları arasında da 5-10 kata varabilen önemli derecedeki prevalans farklılıklarına neden olabilmektedir (89).

I. Kopenhag kriterleri:

İlk olarak 1975-76 yıllarında Monthorpe ve arkadaşları tarafından ortaya atılmış ve 1986 yılında yayınlanmıştır (88). Sadece objektif testlere dayanır. Primer ve sekonder SS ayırımı vurgulanmıştır.

Primer SS: Hem göz yaşı, hem de tükürük bezi fonksiyonlarındaki azalma birlikte bulunmalıdır.

Sekonder SS: Göz yaşı ve/veya tükürük bezi fonksiyonlarındaki azalma, BDH'na eşlik etmelidir (Tablo 1).



Bu kriterlerde kullanılan objektif testler için aşağıdaki pozitiflik sınırları belirlenmiştir:

A-Gözyaşı bezi testleri:

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

Break-up time (BUT) $\leq 10\text{ sn.}$

Rose-Bengal testi: Van Bijsterveld skoru ≥ 4 (0-9 arası skalada)-semikantitatif hale getirilmiştir.

B-Tükürük bezi testleri

Stimülasyonsuz tüm sialometri (STS) $\leq 1,5\text{ml}/15\text{ dak.}$

Labial biyopsi ≥ 2 fokus skoru (Fokus skoru: 4mm^2 'lik glandüler dokuda minimum 50 mononükleer hücre birikimi bulunan odak sayısı).

Tükürük bezi sintigrafisi: Azalmış uptake veya azalmış spontan sekresyon veya stimülasyon sonrası azalmış sekresyon

2-San-Diego (Kaliforniya) kriterleri:

Fox ve arkadaşları tarafından 1986 yılında yayınlanmıştır (40). Fazla miktardaki kriterin birlikte bulunması şartı arandığından SS'lu hastaların bir alt grubunu belirler. Aslında tanımlanan bu grup, bilimsel araştırmalar için ideal hasta grubunu oluşturmaktadır. Her hastada biyopsi yapılması zorunlu olduğundan epidemiyolojik çalışmalarda kullanılması zordur. Tükürük bezi

hipofonksiyonu tayininde sialografi ve sintigrafi önerilmemiştir. Otoimmünite kanıtı olarak, geniş otoantikör profilinin kriterlere dahil edilmesi sebebiyle primer ile sekonder SS ayırımını yapmakta etkili değildir (Tablo 2).

Tablo 2. San Diego (Kaliforniya) kriterleri	
1.	Göz yaşı bezi hipofonksiyonu Schirmer-1 testi + (Rose Bengal testi veya flöresan testi)
2.	Tükrük bezi hipofonksiyonu Subjektif ağız kuruluğu + azalmış bazal tükrük bezi akımı + azalmış stimüle parotis sialometrisi
3.	Labial biyopsi Fokus skoru ≥ 3
4.	Antikör pozitifliği RF ve/veya (Anti-Ro ve/veya Anti-La) ve/veya ANA
Tüm kriterler tutturulmalıdır.	
<u>Dışlama kriterleri:</u>	
Lenfoma	
Graft versus host hastalığı	
AIDS	
Sarkoidoz bulunması	

Bu kriterlerde kullanılan objektif testler için aşağıdaki pozitiflik sınırları belirlenmiştir:

Schirmer-1 testi ≤ 8 mm/5 dak

Rose-Bengal testi: (+) üzeri

Flöresan testi: (+) ve üzeri

Azalmış bazal tükrük akımı: İncelemede, dil altında normalde gözlenebilen tükrük havuzunun olmaması.

Azalmış stimüle tükrük akımı: Başka metodlar kullanılabilmekle birlikte önerilen Stenson kanalının ağzına yerleştirilen negatif basınçlı bir Lashley kabı ile tükrük biriktirilmesidir (Normal: > 1,5 ml/3 dak).

Labial biyopsi ≥ 3 fokus skoru (Fokus skoru: 4mm²'lik glandüler dokuda minimum 50 mononükleer hücre birikimi bulunan odak sayısı).

RF $\geq 1/160$ titre, anti-nükleer antikör (ANA) $\geq 1/160$ titre, Anti-Ro ve anti-La pozitifliği (titre sınırı yok).

3-Avrupa-1 kriterleri

“Sjögren Sendromu Diyagnostik Kriter Çalışma Grubu” tarafından ortaya atılmış ve 1993 yılında yayınlanmıştır (11). Avrupa’daki çok merkezli çalışmalar (12 ülkeden 26 merkezde) ile geçerliliği gösterilmiştir. Bu kriterlerde SS tanısı için gerekli fokus skoru değeri aşağıya çekilmiş

ve 1 adet lenfositik fokusun SS klasifikasyonu için yeterli olduğuna karar verilmiştir. San-Diego kriterlerinde olduğu gibi aynı dışlama kriterleri kabul edilmiştir. Aynı çalışma grubu tarafından yapılan ek çalışmalardan elde edilen yeni veriler doğrultusunda, 3 yıl sonra kısmen modifiye edilmiştir (14). Bu kriterlere (11) göre, pSS tanısı için başka bir BDH yoksa tanımlanan 6 maddeden herhangi 4 tanesinin bulunması yeterlidir. Birinci ve/veya 2. kriterin pozitif olduğu bir durumda, 3. 4. ve 5. kriterlerden herhangi 2 tanesi de pozitif ise, BDH ile birlikte olan SS'nu, sadece BDH olanlardan %85 sensitivite ve %93 spesifisite ile ayırt edilebilmektedir. Avrupa-1 kriterleri tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3. Avrupa-1 kriterleri	
1.	Subjektif göz yaşı semptomları
2.	Subjektif tükürük bezi semptomları
3.	Göz yaşı bezi hipofonksiyonu Schirmer-1 testi ve/veya Rose Bengal testi
4.	Tükürük bezi hipofonksiyonu Stimülasyonsuz tüm sialometri ve/veya tükürük bezi sintigrafisi ve/veya sialografi
5.	Labial biyopsi Fokus skoru ≥ 1
6.	Antikor pozitifliği RF ve/veya ANA ve/veya (Anti-Ro ve/veya Anti-La)
<u>Dışlama kriterleri:</u>	
	Lenfoma
	Graft versus host hastalığı
	AIDS
	Sarkoidoz bulunması
6 kriterden 4 tanesinin bulunması yeterlidir.	

Bu kriterlerde kullanılan objektif testler için aşağıdaki pozitiflik sınırları belirlenmiştir:

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

Rose-Bengal testi ≥ 4 (Van Bijsterveld skoruna göre).

Rose-Bengal testi ≥ 4 (Van Bijsterveld skoruna göre).

Labial biyopsi ≥ 1 fokus skoru (Fokus skoru: 4mm^2 'lik glandüler dokuda minimum 50 mononükleer hücre birikimi bulunan odak sayısı)

Labial biyopsi ≥ 1 fokus skoru (Fokus skoru: 4mm^2 'lik glandüler dokuda minimum 50 mononükleer hücre birikimi bulunan odak sayısı)

4-Avrupa-2 kriterleri

Sjögren Sendromu diyagnostik kriter çalışma grubunun, ilk önerilen Avrupa kriterlerini kısmen modifiye ederek, 1996 yılında yayınlamalarıyla oluşmuştur (14). Bu kriterlerin ortaya atılmasına kaynak olan çok merkezli çalışmalar yapılmıştır. Çalışmalarda toplam 5 grup

oluşturulmuş (primer SS, sekonder SS, konnektif doku hastalığı ve sağlıklı kontroller) ve gruplar kendi aralarında ve birlikte değerlendirmelere alınarak, kriterlerin geniş hasta gruplarında geçerliliği kanıtlanmaya çalışılmıştır.

Bu kriterlerin Avrupa-1 kriterlerinden farkı;

Schirmer-1 testinde 60 yaş sınırlaması getirilmiştir

Serolojik testlerin sadece anti-Ro ve Anti-La antikorları ile daraltılmış olmasıdır.

STS testinde 60 yaş sınırlaması getirilmiştir.

Dışlama kriterleri genişletilmiştir. Sialoadenoz tanısı alanlar, antidepresan, nöroleptik, parasempatolitik ve antihipertansif ilaç kullanan hastalar dışlama kriterine sokulmuştur. Böylelikle bu ilaçları kullanabilecek büyük bir hasta grubunda kriterlerin kullanılabilirliği ortada kalmıştır.

5-Amerikan-Avrupa konsensüs kriterleri

Sjögren Sendromu Amerikan-Avrupa klasifikasyon kriterleri, ilgili çalışma grubunun 2002 yılında kendi aralarında konsensüs oluşturarak yayınladığı kriterlerdir (15). Avrupa grubunun diyagnostik kriterlerin saptanması için yaptıkları çok merkezli çalışma tekrar istatistiksel değerlendirmeye alınarak oluşturulmuş kriterlerdir (tablo 4).

Tablo 4. Amerikan-Avrupa konsensüs kriterleri

1. Subjektif göz kuruluğu semptomları
2. Subjektif ağız kuruluğu semptomları
3. Göz yaşı bezi hipofonksiyonu
Schirmer-1 testi ve/veya Rose Bengal testi ve/veya diğer oküler boyama yöntemleri
4. Tükrük bezi hipofonksiyonu
Stimülasyonsuz tüm sialometri ve/veya tükrük bezi sintigrafisi ve/veya sialografi
5. Labial biyopsi
Fokus skoru: ≥ 1 olmalıdır
6. Antikor pozitifliği
Anti-Ro ve/veya Anti-La

Dışlama kriterleri:

- Baş-boyun bölgesine radyasyon alması
- Hepatit C enfeksiyonu
- Lenfoma
- Graft versus-host hastalığı
- AİDS
- Sarkoidoz
- Antikolinerjik ilaçların kullanılması

SS tanısı için:

1-6 kriterden 4 tanesinin bulunması yeterlidir. (4 kriter arasında antikor pozitifliği ve/veya labial biyopsi pozitifliği olmalı)

2- 3.4.5. ve 6. kriterlerden herhangi üçünün birlikte bulunması tanı için yeterlidir.

Bu kriterlerde kullanılan objektif testler için aşağıdaki pozitiflik sınırları belirlenmiştir:

Schirmer-1 testi ≤ 5 mm/5 dak

Rose-Bengal testi ≥ 4 (Van Bijsterveld skoruna göre).

STS $\leq 1,5$ ml/15 dak.

Tükürük bezi sintigrafisi: Gecikmiş *uptake*, azalmış konsantrasyon ve/veya gecikmiş ekskresyon (90).

Sialografi: Major kanallarda obstrüksiyon olmaksızın diffüz sialektazi (punktuat, kaviter veya destrüktif) bulunması.

Labial biyopsi ≥ 1 fokus skoru (Fokus skoru :4mm²'lik glandüler dokuda minimum 50 mononükleer hücre birikimi bulunan odak sayısı)

Anti-Ro ve Anti-La için eşik değerin üzerinde titre sınırı yoktur. Pozitif olmaları yeterlidir.

Amerikan-Avrupa konsensüs kriterlerinde, sekonder SS tanısı için ayrı bir öneri getirilmemiş olup, Avrupa-1 ve Avrupa-2 kriterlerinde irdelenen sekonder SS kriterleri aynen kabul edilmiştir.

Yukarıda belirtilen kriterler dışında SS sınıflamasına yönelik olarak tanımlanmış, Japon-1 (91), Japon-2 (92), Yunan (93), Japon-3 (94) ve Amerikan-Avrupa (15) kriterleri de bulunmaktadır.

Ayırıcı tanı

Ayırıcı tanıda diğer kserostomi, keratokonjunktivit sikka ve parotis bezi büyümesi yapan geçici veya kronik tıbbi durumlar akla gelmelidir (Tablo 5).

Tablo 5. Sjögren Sendromu ayırıcı tanısı

KURU GÖZ	
Neden	Tanı
Göz yaşı azalması	Sjögren Sendromu
Müsin azalması	A vitamini eksikliği
	Oküler pemfigoid
	Kimyasal yanıklar
	Stevens-Johnson Sendromu
Oküler lipid anormallikleri	Blefarit
Korneal epiteliyopati	
Göz kapağı fonksiyon bozukluğu	
Radyasyon	
KURU AĞIZ	
Neden	Tanı
İlaçlar	Antidepresanlar
	Antihistaminikler
	Antikolinergikler
	Diüretikler
	Nöroleptikler
	β-blokerler
Psikojenik	Anksiyete
Sistemik hastalıklar	Sjögren S.
	Amiloidoz
	Sarkoidoz
	HIV enfeksiyonu
	Graft-versus-host hastalığı
	Hemokromatoz
	Lenfoma
	Diyabet
Dehidratasyon	
Radyasyon	
TÜKRÜK BEZİ BÜYÜMESİ	
Neden	Tanı
Tek taraflı	Bakteriyel enfeksiyon
	Kronik sialadenit
	Obstrüksiyon
	Primer neoplazma
Bilateral	Viral enfeksiyonlar (EBV, Kabakulak, CMV, Coxsackie A)
	Sjögren S.
	Amiloidoz
	Granülomatöz hastalıklar (Sarkoidoz, Lepra, Tüberküloz)
	HIV enfeksiyonu
	Hiperlipidemi
	Siroz
	Alkolizm
	Akromegali
	Anoreksi

Yaşlı popülasyonlarda, %35-38 dolaylarında objektif kanıtları kserostomi ve kseroftalmi sıklığı saptanmıştır (9, 11). Bunların ancak %10'unda da ağız ve göz kuruluşunun gösterilebilmektedir. Sonuç olarak, kserostomi ve kseroftalmi, normal yaşlanma ile ilişkili olabilmektedir (95).

Kuru göz semptomları, lokal göz irritasyonu (blefarit), beslenme eksikliği (vitamin A eksikliği), allerjik reaksiyonlar (Stevens-Johnson sendromu), enfeksiyonlar (trahom), göz yaşı bezini infiltre eden malign durumlar (özellikle lenfomalar) ve radyasyon tedavisi gibi durumlardan kaynaklanabilir.

Parotis bezi şişliği, diyabet, alkolizm, pankreatit, siroz ve hipertrigliseridemi gibi tükürük bezlerinde yağın fazla miktarda biriktiği durumlarda gözlenebilir.

HIV ile enfekte bazı hastalarda "*diffüz infiltratif lenfositöz sendromu*" adı verilen ve SS'dan ayırt edilemeyen klinik durum gelişebilmektedir. Bu hastalar, özellikle erkek olmaları, serumlarında karakteristik otoantikörlerin bulunmaması ve tükürük bezi biyopsi örneklerinde CD4+ yerine CD8+ T hücrelerinin zengin olması ile, SS'lu hastalardan ayırt edilebilmektedirler.

Sarkoidoz gibi infiltratif hastalıklar da parotis bezi büyümesi ve ağız kuruluşu yapabilmektedir. Bu hastaların ayırıcı tanısında tükürük bezi biyopsisi çok faydalıdır. Non-kazeifiye granülomların görülmesi sarkoidoz tanısını kolaylaştırmaktadır.

Tükürük bezlerinde görülebilen, SS için karakteristik sayılmayan fakat ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken bir diğer histopatolojik patern ise kronik sialadenittir. Bu paternde mononükleer inflamatuvar hücreler fokal agregat oluşturmaksızın dağınık olarak yerleşirler.

SS'daki karakteristik bulgu ise fokal sialadenittir (35)

SS'da ortaya çıkan aşırı yorgunluk gibi non-spesifik semptomlar hastalığın kronik yorgunluk sendromu ve fibromyalji ile karışmasına neden olabilir. SS'da da fibromiyalji gelişebilir.

Sonuç olarak; yalnız subjektif yakınmalarla SS tanısı konulamaz. Tanı için, kserostomi ve kseroftalmi varlığını objektif olarak gösteren testlere, otoimmün hastalık kanıtlarına ve çoğu kez de minör tükürük bezi biyopsisine ihtiyaç vardır. Labial biyopsinin histopatolojik incelemesinde fokal sialadenitin saptanması, SS tanısının doğrulanmasında çok yardımcıdır (96)

SS semptomlarının RA, skleroderma, SLE, polimiyozit/dermatomyozit ve mikso konnektif doku hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklar ile çakışabileceği de akılda tutulmalıdır (97).

Tedavi

Günümüzde SS tedavisi semptomatiktir; azalmış sekresyonların yerine koyularak, başlıca kronik kserostomi ve keratokonjonktivit sikka gibi semptomların giderilmesine, ayrıca bunların lokal hasar verici etkilerinin sınırlandırılmasına yöneliktir. Tedavi hasta ve yakınlarının bilgilendirilmesi ve eğitimi ile başlar.

Keratokonjonktivit sikkası olan hastalar, rüzgarlı, kuru, tozlu ve sigara dumanı içeren ortamlardan kaçınmalıdırlar. Göz yaşının yapay olarak yerine konulması yararlıdır. Bunların göz

damlası, jel ve merhem biçimlerinde preparatları satılmaktadır. Yumuşak lensler korneanın korunmasında faydalı olabilir. Korneal ülserasyon varsa borik asitli merhemler ve göz petleri önerilebilir. Bazı hastalarda, punkta yoluyla göz yaşı drenajının cerrahi olarak geçici veya kalıcı olarak engellenmesi faydalı olabilir, böylece yapay göz yaşı gözde daha uzun süre kalabilir.

Hastalığın oral komponentinin tedavisi başlıca ağız kuruluğunun semptomatik düzeltilmesi, enfeksiyonların, diş ve periodontal hastalıkların önlenmesine yöneliktir. Şekersiz cikletlerin mastikator uyarısıyla veya değişik ilaçlarla tükürük arttırılabilir. Gece ağız kuruluğu ile uyanıldığında veya konuşma sırasında gliserat polimer jel bazlı preparatlar kullanılabilir. Salgıyı arttırıcı olarak pilokarpin (20 mg/gün 4 dozda) ve cevimeline (90mg/gün, 3 dozda) güvenle kullanılabilir. Bunlardan cevimelelinin yan etkileri daha azdır. Yapay tükürük replasmanı kısmen etkili bir tedavidir ama, çok çabuk yutulduğundan son derece kısa etkilidir.

Önleyici diş bakımı açısından oral hijyene dikkat edilmesi son derece önemlidir. Şekersiz tatlılar tercih edilmelidir. Florid, diş yüzeylerinin erozyonunu geciktirdiğinden tavsiye edilir. Oral kandidiyaz gelişirse ona yönelik tedavi uygulanmalıdır.

Ağrılı parotis büyümesinde, artralji ve artritlerde non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar kullanılır. Artralji, artrit, miyalji ve konstitüsyonel semptomların önlenmesinde ve giderilmesinde anti-malaryal ilaçlar etkili olmaktadır.

Sistemik steroidler, azatiyoprin, siklosporin-A ve siklofosfamid daha çok vaskülit, pulmoner ve renal tutulum gibi ciddi ekstraplandüler komplikasyonları olan hastalarda immunsüpresif etkileri nedeniyle kullanılmaktadır.

3-MATERYAL ve METOD

ARAŞTIRMA EVRENİ

Bu çalışma, İzmir ilinin Balçova ve Narlıdere ilçelerinde, 20 yaş ve üzerindeki bireylerde, SS'nun nokta prevalansını belirlemeye yönelik, kesitsel bir araştırma olarak yapılmıştır.

Araştırılmak istenen popülasyona ilişkin gerekli veriler, Balçova ve Narlıdere ilçelerinde yaşayan popülasyonun sağlık hizmetlerini yürüten sağlık ocakları tarafından zorunlu olarak tutulan ve 2000 yılı ortasında güncellenen ETF (ev tespit fişi) kayıtlarından elde edilmiştir.

Bu kayıtlara göre; Balçova İlçesi'nin toplam nüfusu 72,586'dır. Bu nüfusun 36,008'i (%49.61) erkek, 36,578'i (%50.39) kadındır. Yirmi yaş üzeri toplam nüfus ise 52,857'dir.

Narlıdere İlçesi'nin toplam nüfusu 45,782 olup bunun 22.995'i (%50,23) erkek, 22.787'si (%49,77) kadındır. İlçedeki 20 yaş üzeri toplam nüfus sayısı da 31.647'dir.

İki ilçenin toplam nüfusu 118,368 ve 20 yaş üstü toplam nüfusu 84,504 kişidir.

ÖRNEKLEM

Örneklem büyüklüğünün hesaplanması için; SS prevalansının yaklaşık olarak %1 olduğu öngörülerek (%0.5 en kötü kabul edilebilirlik ve %95 güven aralığı) EPI INFO 6.0 programı kullanılmıştır. Çalışmamızda küme örneklem yönteminin tercih edilmesinden dolayı EPI INFO programında basit rastgele örneklem büyüklüğü için saptanan rakam, dizayn efekt rakamı (1,7) ile çarpılarak, uygun örneklem boyutu olan 2600 kişiye ulaşılmıştır.

Her iki ilçede, 20 yaş üstü toplam 84504 olan nüfus, 100'er kişilik kümelere bölünmüş ve böylelikle 845 küme oluşturulmuştur. Her bir küme, 1'den 845'e kadar numaralandırılmıştır. Bunların arasından "*Rastgele Sayılar Tablosu*" kullanılarak 26 küme belirlenmiştir. Böylelikle uygun örneklem büyüklüğü olan 2600 (26x100) kişiye ulaşılmıştır.

Her ebe kendi EFT'ni doldurmakta ve sorumluluk bölgesinde yaşayan bireylerin demografik bilgilerini ve adreslerini düzenlemektedir. Belirlenen bu 20 yaş ve üzeri 100 bireyden oluşan kümelere bakmakla yükümlü ebe veya ebeler bu ETF kayıtları sayesinde saptanmıştır. Belirlenen 26 bölgedeki adreslerde yaşayan ortalama kişi sayıları dikkate alınarak, gidilecek haneler belirlenmiştir. ETF' deki sıralama dikkate alınarak her bir kümenin başlangıç noktası olacak evler saptanmıştır. Hanelerden sorumlu ebelerin bu adreslere ziyaret sırasına aynen uyularak evlere ziyaretlerde bulunulmuştur.

Yirmi yaşın üzerindeki tüm ev halkıyla yüz-yüze görüşülerek ya da o sırada evde bulunmayanlarla telefon görüşmesi yapılarak anket soruları sorulmuştur. Anketler, DEÜTF İç Hastalıkları Ana Bilim Dalında görevli asistan doktorlar ve Romatoloji Bilim Dalı'nda görevli uzman doktorlar tarafından yapılmıştır. Anketörler anket öncesinde çalışma ve anket hakkında bilgilendirilmiş ve eğitilmiştir.

Ziyaret edilen evlerde, ev halkı çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra ankete katılmayı kabul edenlere anket soruları yöneltilmiştir. Toplam 2887 anket doldurulmuştur. Ziyaret edilen evlerdeki kişilerin %98,2'si (2835) ankete katılmayı kabul ederken, %1,8'i (52) anketi ret etmiştir (Tablo 6). Anketlerin %53,7'si (1550) Balçova'da, %46,3'ü (1337) Narlıdere'de yapılmıştır .

Tablo 6: Yapılan anketlerin bölgelere göre dağılımları ve ret / kabul oranları

Bölge	Sayı	(%)	Cinsiyet (E/K)	Ret	Kabul	Cinsiyet (E/K)
Balçova	1550	53,7	704/846	26	1524	687/837
Narlıdere	1337	46,3	614/723	26	1311	598/713
Toplam	2887	100	1318/1569	52 (%1,8)	2835 (%98,2)	1284/1551

Alan araştırması olarak yürütülen bu çalışmada, anket sırasında 20 yaş ve üzeri toplam 2835 kişi [1551 kadın (%54,5) /1284 erkek (%45,5), ortalama yaş:43.6 ± 15.3] ile görüşülmüş ve bu bireyler çalışmaya alınmıştır (Tablo 7).

Tablo7: Çalışmaya alınan popülasyonun yaş ve cinsiyet dağılımı

	Sayı	(%)	Yaş (Ortalama±SD)	Yaş aralığı
Erkek	1284	44,5	43,6±15,4	20-97
Kadın	1551	55,5	43,7±15,3	20-93
Toplam	2835	100	43,7±15,4	20-97

YÖNTEM

Anket yapılan 2835 kişinin önce kimlik ve demografik bilgileri elde edildi ve daha önce romatizmal bir hastalık veya Sjögren sendromu tanısı alıp almadıkları öğrenildi. Ardından üçü kseroftalmi ve diğer üçü kserostomi semptomlarına yönelik olmak üzere toplam 6 soru soruldu (tablo 8). Cevaplar evet ya da hayır olarak alındı.

Tablo 8. Avrupa-1, Avrupa-2 ve Amerikan-Avrupa konsensüs kriterlerinin 1 ve 2. maddeleri (subjektif kriterler)

1. Kriter (Kseroftalmi)
1-3 aydan fazla olmak üzere, her gün gözünüzde kuruluk oluyor mu?
2-Sık sık gözünüzde yabancı cisim veya kum kaçmış hissi oluyor mu?
3-Göz kuruluğu nedeniyle gözünüze suni göz yaşı damlatıyor musunuz?
2. Kriter (Kserostomi)
1-3 aydan daha uzun süreyle, her gün ağzınızda kuruluk oluyor mu?
2-Kuru yiyecekleri yutarken, sıklıkla ve birlikte sıvı almanızı gerektirecek kadar zorlanıyor musunuz?
3-Erişkin hayatınızda, tükrük bezinde (tekrarlayan veya sürekli) şişme fark ettiniz mi?
Not: Tek bir sorunun bile pozitif olması bağlı olduğu kriteri pozitif yapar.

Hem kseroftalmi hemde kserostomi sorularına olumlu cevap veren bireyler, Dokuz Eylül Tıp Fakültesi İmmünoloji-Romatoloji bölümünde 2. görüşmeye çağrılmış ve değerlendirmeye alınmıştır.

İkinci görüşmeye çağrılan tüm bireylerde, detaylı öykü alındı ve fizik muayene yapıldı. Bu şekilde diğer BDH'larının ve hepatit C enfeksiyonu, lenfoma, graft versus-host hastalığı, AIDS, sarkoidoz gibi hastalıkların varlığı araştırıldı. Kişiler baş-boyun bölgesine radyasyon öyküsü ve antikolinerjik ilaç kullanımı yönünden de sorgulandı. Antikolinerjik ilaçları kullananlar ilaca 15 gün ara verildikten sonra ölçümler için yeniden çağrıldı.

İkinci görüşmeye çağrılan tüm bireylerde Schirmer-I testi, STS uygulanmış ve anti-Ro ve anti-La antikorları araştırılmıştır.

Primer SS tanısı için, Amerikan-Avrupa konsensüs kriterleri (14) kullanılmıştır. Bu kriterlere göre hastaların 6 kriterden 4'ünü taşıması ve bu 4 kriterin içinde seroloji pozitifliği veya biyopsi pozitifliğinden en az birinin olması gerektiğinden, birisi serolojik pozitiflik olmak üzere toplam 4 kriteri taşıyanlarda minör tükruk bezi biyopsisi endikasyonu konmamıştır. Minör tükruk bezi biyopsisi, sadece SS tanısı için zorunlu 4. kriteri bu işlem sonucunda sağlayabilecek kişilere önerilmiştir.

Kullanılan objektif testler:

1-Göz yaşı bezi fonksiyonlarının değerlendirilmesi:

Schirmer-1 testi: Bu test için piyasada kolayca bulunabilen standardize edilmiş kağıt şeritler kullanıldı. Şeritler alt göz kapağının dış bileşkesine, anestezi uygulanmaksızın yerleştirildikten sonra, göz kapatıldı. Beş dakika sonra oluşan ıslaklığın boyu, milimetre cinsinden ölçüldü. Çentik noktasından itibaren ölçülen ıslaklık 5 mm ve altında ise test sonucu pozitif (göz yaşı bezi hipofonksiyonu) olarak kabul edildi (Sensitivite:%76, spesifite:72). Göz yaşı bezi hipofonksiyonu için eşik altı değerlerin sadece tek gözde saptanması yeterli bulundu (96).

2-Tükruk bezi fonksiyonların değerlendirmesi:

Stimülasyonsuz tüm sialometri (STS): Hastaların test öncesi aç ve en az 1 saatlik sürede sigara içmemiş, dişlerini fırçalamamış olması istendi (96). Salgı toplanması sırasında hasta çiğneme hareketi yapmaması konusunda uyarıldı. Onbeş dakika sonunda toplanan 1,5 ml ve altı değerler pozitif test sonucu (tükruk bezi hipofonksiyonu) olarak kabul edildi (96).

3-Labial biyopsi:

Lokal anestezi altında alt dudak iç yüzünden yapıldı. Materyalin minimum 5 lobül içermesine dikkat edildi. Dört mm² alandaki lenfositik birikimlerin sayısına (fokus skoru) bakıldı. Fokus terimi, 50 veya daha fazla sayıda mononükleer hücrenin birlikte oluşturduğu birikim için kullanıldı. Fokus skorunun ≥ 1 olması SS için anlamlı olarak kabul edildi (11).

4-Serolojik testler (Anti-Ro ve Anti-La):

Amerikan-Avrupa konsensüs kriterlerine göre (15), tanıda serolojik kanıt için gerekli olan anti-Ro ve/veya anti-La antikörlerinin pozitifliği, kseroftalmisi ve kserostomisi olan kişilerde araştırıldı. Her iki antikörün araştırılmasında Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi EUROIMMUN kiti, Almanya) kullanıldı.

İSTATİSTİK ANALİZİ

Örneklem büyüklüğünün hesaplanması için; SS prevalansının yaklaşık olarak %1 olduğu öngörülerek (%0.5 en kötü kabul edilebilirlik ve %95 güven aralığı) EPI INFO 6.0 programı (Centers for disease control and Prevention, Atlanta, GA, USA) kullanılmıştır. Prevalans, ilk görüşmede bilgileri elde edilen 2835 kişiye göre hesaplanmıştır.

Standardize edilen pSS prevalansı hesaplanırken; biyopsi endikasyonu olup da biyopsiyi kabul etmeyenlere göre standardize edilirken, biyopsi yapılanlar ile yapılmayanlar arasında yaş dağılımı açısından fark olmadığı Mann-Whitney U testi kullanılarak, cinsiyet dağılımı açısından farklı olmadığı Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılarak gösterilmiştir. Hem biyopsiyi kabul etmeyenlere ve hem de ikinci görüşmeye gelmeyenlere göre standardize edilirken, görüşmeye gelen ve gelmeyen gruplar arasında yaş dağılımı açısından fark olmadığı t testi ile, cinsiyet dağılımı açısından fark olmadığı Ki-kare testi kullanılarak gösterilmiştir.

4-SONUÇLAR

A-İlk görüşme sırasında sorulan subjektif soruların sonuçları aşağıdaki gibidir:

İlk görüşme sırasında, 2835 kişi anketi tamamlamış ve bunlardan 364 kişi (%12,8) kseroftalmi ve 540 kişi de (%19) kserostomi sorularına olumlu yanıt vermişlerdir (Tablo 9).

Kseroftalmi veya kserostomi sorularından sadece birisine olumlu yanıt veren toplam kişi sayısı ise 745'tir (%26,2).

Anketleri tamamlayan 2835 kişi arasından, toplam 159 kişi (%5,6) hem kseroftalmi ve hem de kserostomi sorularına birlikte olumlu yanıt verdiklerinden ikinci görüşme için aday olmuşlardır (Tablo 9).

Tablo 9: Kseroftalmi, kserostomi sorularına ayrı ayrı ve birlikte olumlu yanıt verenlerin demografik verileri

Subjektif Semptom	Sayı (ortalama yaş±SD)	CİNSİYET		YAŞ	
		Kadın	Erkek	Kadın (ortalama±SD) (yaş aralığı)	Erkek (ortalama±SD) (yaş aralığı)
Kseroftalmi	364 (48,5±15,5)	255 (%70)	109 (%30)	48,3±15 (20-87)	48,9±16,8 (20-81)
Kserostomi	540 (46,4±15,1)	376 (%69,6)	164 (%30,3)	47,1±14,8 (20-91)	44,9±15,6 (20-81)
Kserostomi ve Kseroftalmi	159 (49,9 ±14,4)	126 (%79,2)	33 (%20,7)	49,7±13,5 (20-83)	50,8±17,5 (20-81)
Kserostomi veya Kseroftalmi	745 (46,6±15,4)	505 (%67,8)	240 (%32,2)	46±15,1 (20-91)	46±16,0 (20-81)

İkinci görüşme için çağırılması gereken 159 kişi arasından, önceden ACR kriterlerine (98) göre RA tanısı alan 3 hasta çıkarılmıştır. Böylelikle toplam 156 adaya gerekçeli görüşme talebimiz telefonla iletilmiş ve bunlar hastaneye davet edilmişlerdir.

Bunlar arasından taşınma, ölüm, uzun süreli seyahatte olma, çalışmaya katılmayı reddetme gibi nedenlerle, ancak 83 kişi (%53) ile hastanede ikinci görüşme yapılabilmektedir. Bu kişilerden ayrıntılı anamnez alınmış, hepsinde fizik muayene ve SS tanısında kullanılan Schirmer-1, STS ve serumda anti-Ro ve anti-La antikör tayini yapılmıştır.

Hiçbir orguda, baş-boyun bölgesine radyasyon öyküsü alınmamış, Hepatit C enfeksiyonu, lenfoma, Graft versus-host hastalığı, AİDS, sarkoidoz düşünülmemiştir. Altı hastada anti-kolinergik ilaç kullanımı saptandığından bunların testleri, ilaç kullanımına 15 gün ara verildikten sonra yapılmıştır.

B-İkinci görüşme sırasında yapılan objektif testlerin sonuçları aşağıdaki gibidir:

1-Tükrük bezi hipofonksiyonu olanlar (STS'si pozitif saptananlar):

İkinci görüşmeye gelen 83 kişiden STS'si pozitif ($\leq 1,5$ ml/15 dakika) olan 8 (%9,6; 6 kadın, 2 erkek) kişidir (Bunlar arasında daha önce tükrük bezi biyopsisi ile sialoadenoz tanısı almış olan bir kişi de vardır), (tablo 10).

Tablo 10. Stimülasyonsuz tüm sialometrisi (+) olan bireyler

No	Anket no	Cinsiyet	Yaş	Sialometri (15 dak)	Diğer testler
1	450	K	66	1,5 ml	Schirmer-1: (+) Antikor:(+)
2	788	E	53	0,8 ml	Schirmer-1: (+)
3	1203	K	83	1,5 ml	Schirmer-1: (+)
4	1425	E	55	1,5 ml	
5	1570	K	59	1 ml	Schirmer-1: (+)
6	1491	K	47	1,5 ml	
7	1877	K	69	0,5 ml	Schirmer-1 (+)
8	2109	K	57	0,5 ml	

4 nolu hasta daha önce sialoadenoz tanısı almıştır. Diğer testler sütununda sadece Schirmer-1 testi ve antikoru (+) olanlar belirtilmiştir.

2-Göz yaşı bezi hipofonksiyonu olanlar (Schirmer-I testi pozitif saptananlar):

İkinci görüşmeye gelen 83 kişiden (kseroftalmisi+kserostomisi olanlar) 23'ünde (%27.7; 21 kadın, 2 erkek) Schirmer-I testi pozitif (≤ 5 mm/5 dakika) saptanmıştır (Tablo 11).

Tablo 11. Schirmer-I testi pozitif olanlar

No	Anket no	Cinsiyet	Yaş	Schirmer-I (5 dak)	Diğer testler
1	94	K	62	5/12 mm	
2	100	K	46	5/18 mm	
3	188	K	52	3/9 mm	
4	45	K	66	4/7 mm	Sialometri:(+) Antikor:(+)
5	578	K	63	2/3 mm	
6	631	K	39	4/14 mm	
7	788	K	53	8/5 mm	Sialometri:(+)
8	862	K	52	0/0 mm	
9	1017	E	50	0/0 mm	
10	1037	K	49	1/22 mm	
11	1203	K	83	1/3 mm	Sialometri:(+)
12	1225	K	53	0/1 mm	
13	1512	K	48	0/1 mm	
14	1570	K	59	7/0 mm	Sialometri:(+)
15	1840	K	52	0/5 mm	
16	1856	K	42	4/4 mm	
17	1877	K	69	7/1 mm	Sialometri:(+)
18	2105	K	70	5/7 mm	
19	2363	K	40	3/6 mm	
20	2445	K	64	3/6 mm	
21	2507	K	65	4/2 mm	
22	2526	K	57	7/0 mm	
23	2535	K	42	2/2 mm	

Diğer testler sütununda sadece STS'si ve antikoru (+) olanlar belirtilmiştir.

3-Serolojik kanıtı (antikör pozitifliği) olanlar:

İkinci görüşmeye gelen 83 kişinin hepsinde anti-Ro ve anti-La antikoru bakılmıştır. Serolojik kanıtı olan 4 kişidir (%4,8; 3 kadın ve 1 erkek). Bunların hepsinde sadece anti-Ro antikoru pozitifliği saptanmıştır (Tablo 12).

Tablo 12. Serolojik kanıtı (anti-Ro pozitifliği) olanlar

No	Anket no	Cinsiyet	Yaş	Anti-Ro	Diğer testler
1	447	K	57	(+)	
2	450	K	66	(+)	Sialometri:(+) Schirmer-1:(+)
3	1112	E	61	(+)	
4	1814	K	59	(+)	

2 nolu hastada biyopsi yapılmasına gerek kalmadan pSS tanısını koymak mümkün olmuştur. Diğer testler sütununda sadece STS ve schirmer-1 testi (+) olanlar belirtilmiştir.

İkinci görüşmeyi tamamlayan 83 bireyde, yukarıda açıklanan non-invaziv testler ve subjektif kriterler (kseroformalmisi ve kserostomisi olanlar) birlikte değerlendirildiğinde; 4 kriter ve fazlasını dolduranlar tablo 13'da verilmiştir. Bu aşamada daha tükürük bezi biyopsisi yapılmamıştır.

Tablo 13. Biyopsi yapılmadan önce, 4 kriter ve fazlasını taşıyanlar

No	Anket no	Cinsiyet	Yaş	Doldurulan kriterler (Biyopsi hariç)			Pozitif kriter sayısı	SJÖGREN TANISI
				Schirmer-1	Sialometri	Antikör		
1	450	K	66	(+)	(+)	(+)	5	(+)
2	788	E	53	(+)	(+)	(-)	4	(-)
3	1203	K	83	(+)	(+)	(-)	4	(-)
4	1570	K	59	(+)	(+)	(-)	4	(-)
5	1877	K	69	(+)	(+)	(-)	4	(-)

Bu tablodan açıkça anlaşılacağı gibi; henüz tükürük bezi biyopsileri yapılmamış bu 5 hastada sayısal olarak yeterli kriter sağlanmış olmasına karşın, bu kriterlerin içinde anti-Ro pozitifliğinin yalnız 1 nolu hastada saptanmış olması nedeniyle, Amerikan-Avrupa kriterlerine göre sadece bu hastada pSS tanısı koyulabilmiştir. Diğer 4 hastanın pSS tanısı alıp alamayacağını anlaşılabilmesi için biyopsi gerekmektedir.

Hastaneye 2. görüşmeye gelen toplam 83 kişi içerisinde, biyopsi öncesi yapılan testlerde, herhangi 3 kriteri (+) olan ve 4. kriteri biyopsi ile sağlayabilme olasılığı olan 24 kişi saptanmıştır. Bu grupta yer alan ve daha önce biyopsi ile sialoadenoz tanısı almış olan hasta gruptan

çıkarıldığında ve yukarıda tanımlanmış olan, biyopsi yapılmadan önce 4 kriteri sağlayan 4 kişi (tablo.13'de antikor negatif) bu gruba eklendiğinde toplam 27 olguda, SS tanısı için tükürük bezi biyopsisinin gerektiği görülmüştür. Yirmiyedi kişiden, 5'i biyopsiyi reddetmiş, 3'üne ulaşılamamış ve 1 kişi biyopsi yapılmadan önce eksitus olmuştur. Sonuçta, biyopsiye gerek olmadığı halde kendi isteği üzerine biyopsi yapılan bir hastayla birlikte toplam 19 hastaya minör tükürük bezi biyopsisi uygulanmıştır.

4-Biyopside fokal sialoadeniti (Fokus skoru ≥ 1) saptananlar:

Biyopsi yapılan 19 kişiden 6'sında (%31,5), SS ile uyumlu histopatolojik bulgular (fokus skoru 1 ve üzerinde) elde edilmiştir (Tablo 14). Bu hastalar aynı zamanda Amerikan-Avrupa kriterlerine göre pSS tanısı alan hastalardır.

Tablo 14. Biyopside fokal sialoadeniti (Fokus skoru ≥ 1) saptananlar

No	Anket no	Cinsiyet	Yaş	Fokus skoru	Diğer testler
1	447	K	57	1,05	Antikor:(+)
2	450	K	66	1,3	Sialometri:(+) Schirmer-1:(+) Antikor:(+)
3	578	K	63	1,8	Schirmer-1:(+)
4	1512	K	48	4,17	Schirmer-1:(+)
5	1814	K	59	1,72	Antikor:(+)
6	2526	K	57	2,25	Schirmer-1:(+)

2 nolu hastada, tanı için gerekli olmasa da, hastanın isteği üzerine biyopsi yapılmış ve pSS tanısı ile uyumlu histopatolojik bulgular saptanmıştır. Diğer testler sütununda diğer objektif 3 test belirtilmiştir.

C-Primer SS'nun hedef popülasyondaki kaba prevalansı:

Amerikan-Avrupa kriterlerine (15) göre, 2835 olgunun 6'sında (%0,21) pSS saptanmıştır. Bu hastaların hepsi kadındır; ortalama yaşları $58.0 \pm 6,2$ (48-66)'dir. Böylelikle hedef popülasyonumuzdaki (İzmir ilinin Balçova ve Narlıdere ilçelerinde, 20 yaş ve üzerindeki bireylerde) pSS'nun nokta prevalansı %0,21 (%CI 0,08-0,46) olarak bulunmuştur.

Primer SS tanısı alan hastaların tümünün biyopsisinde fokal sialoadenit gösterilmiştir. Sadece bir hasta 6 kriterin hepsini birden doldurmuştur (tablo 14).

Elde edilen sonuçlar Avrupa-1 kriterlerine (14) göre yorumlanırsa, 10 hastada (%0,35; %95 CI 0,17-0,65) pSS tanısı koymak mümkündür (Avrupa-1 kriterlerinde, antikor veya biyopsi pozitifliği şartı aranmaksızın, 6 kriterden herhangi 4'ünü karşılayanlar pSS tanısı almaktadır. Bu

nedenle Amerikan-Avrupa konsensüs kriterlerine göre tanı alan 6 kişiye, tablo 13’de belirtilen ve biyopsi öncesi 4 kriteri tutturan ve antikoru (-) 4 kişi eklenerek 10 hastaya ulaşılmıştır). Bu hastalardan 9’u kadın, biri erkektir; ortalama yaşları 61,4±9,7 (48-83)’dir (Tablo 15).

Tablo 15. Avrupa-1 kriterlerine göre pSS tanısı alan hastalar

No	Anket no	Cinsiyet	Yaş	Objektif incelemeler
1	447	K	57	Antikor:(+), Biyopsi: (+)
2	450	K	66	Sialometri:(+), Schirmer-1:(+) Antikor:(+), Biyopsi:(+)
3	578	K	63	Schirmer-1:(+), Biyopsi (+)
4	788	E	53	Sialometri:(+), Schirmer-1:(+)
5	1203	K	83	Sialometri:(+), Schirmer-1:(+)
6	1512	K	48	Schirmer-1:(+), Biyopsi: (+)
7	1570	K	59	Sialometri:(+), Schirmer-1:(+)
8	1814	K	59	Antikor:(+), Biyopsi: (+)
9	1877	K	69	Sialometri:(+), Schirmer-1:(+)
10	2526	K	57	Schirmer-1:(+), Biyopsi: (+)

2 nolu hastada 6 kriterin hepsi karşılanmıştır.

D-Standardize edilen pSS prevalansı:

1-Biyopsi endikasyonu olup da biyopsiyi kabul etmeyenlere göre:

Biyopsi yapılmayanlardaki SS prevalansının, biyopsi yapılanlardakine benzer olduğu varsayılarak standardizasyon yapılabilir. Ancak biyopsi yapılabilenler ile yapılmayanlar arasında yaş ve cinsiyet açısından fark olmadığı gösterilebilirse tahmini prevalans daha gerçekçi olacaktır.

Tablo 16’de, biyopsi yapılanlar ile yapılmayanlar arasında yaş dağılımı açısından fark olmadığı ($p=0,668$) görülmektedir.

Tablo 16. Biyopsi yapılanlar ile yapılmayanların yaş dağılımı açısından karşılaştırılması

Biyopsi durumu	No	Sıra değerleri ortalaması	Sıra değerleri toplamı
Yapılanlar	18	13,5	243,00
Yapılmayanlar	9	15,0	135,00
Toplam	27		

Mann-Whitney U/ $p=0,668$

Tablo 17’de, biyopsi yapılanlar ile yapılmayanların cinsiyet dağılımı açısından farklı olmadığı ($p=0,436$) görülmektedir.

Tablo 17. Biyopsi yapılanlar ile yapılmayanların cinsiyet dağılımı açısından karşılaştırılması

Biyopsi durumu	Cinsiyet		Toplam
	E	K	
Yapılanlar	2	16	18 (%66,6)
Yapılmayanlar	0	9	9 (%33,4)
Toplam	2	25	27 (%100,0)

Fisher'in kesin ki-kare testi/p=0,436

Elde edilen bu sonuçlara göre biyopsi gerekip yapılanlar ile yapılmayanlar arasında yaş ve cins açısından istatistiksel bir fark bulunmadığından, Amerikan-Avrupa kriterleri kullanılarak bulunan değer, biyopsi yapılmayanlara göre standardize edilirse, pSS'nun prevalansı % 0,30 olarak bulunur.

2- Hem biyopsiyi kabul etmeyenlere ve hem de ikinci görüşmeye gelmeyenlere göre:

Bu standardizasyon, biyopsi yapılmayanlardaki SS prevalansının, biyopsi yapılanlara benzer olduğu, ayrıca 2. görüşmeye gelmeyenlerdeki pSS prevalansının 2. görüşmeye gelenlerdekine benzer olduğu varsayılarak yapılmıştır. Biyopsi yapılabilenler ile yapılmayanlar arasında yaş (tablo 18) ve cinsiyet (tablo 19) açısından fark olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca 2. görüşmeye gelen 83 kişi ile gelmeyen 73 kişi arasında yaş ve cinsiyet açısından fark olmadığı gösterilirse, tahmini prevalans değeri çok daha gerçekçi olacaktır.

Tablo 18'de, ikinci görüşmeye gelenler ile gelmeyenler arasında yaş dağılımı açısından fark olmadığı (p=0,533) görülmektedir.

Tablo 18. İkinci görüşmeye gelenler ile gelmeyenlerin yaş dağılımı açısından karşılaştırılması

Görüşmeye katılma durumu	Sayı	Ortalama	SD
Gelenler	83	49,33	13,72
Gelmeyenler	73	50,78	15,40

t testi/p=0,533

İkinci görüşmeye gelenler ile gelmeyenler arasında cinsiyet dağılımı açısından da fark olmadığı (p=0,541) görülmüştür (tablo 19).

Tablo 19. İkinci görüşmeye gelenler ile gelmeyenlerin cinsiyet dağılımı açısından karşılaştırılması

Görüşmeye katılma durumu	Cinsiyet		Toplam
	E	K	
Gelenler	16 (%10,3)	67 (%42,9)	83 (%53,2)
Gelmeyenler	17 (%10,9)	56 (%35,9)	73 (%46,8)
Toplam	33 (%21,2)	123 (%78,8)	156 (%100,0)

Ki-kare testi/p=0,541

Yukarıda saptanan verilerin ışığında biyopsi yapılabilenler ile yapılmayanlar arasında ve 2. görüşmeye gelenler ve gelmeyenler arasında yaş ve cinsiyet açısından bir fark olmadığı gösterildi. Böylece Amerikan-Avrupa kriterleri kullanılarak bulunan prevalans, bu kriterlere göre standardize edilirse, pSS'nun prevalansı % 0,53 olarak bulunur.

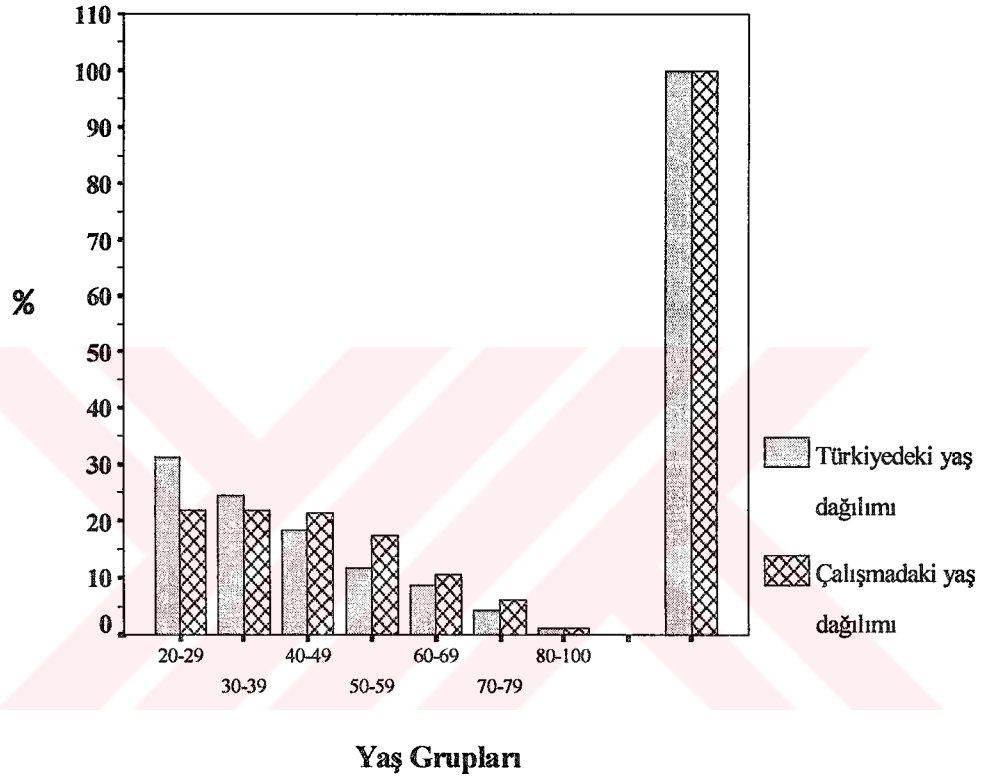
3-Yaş açısından Türkiye nüfusuna göre standardizasyon

Balçova ve Narlıdere ilçelerinde, 20 yaş ve üzerindeki bireylerde saptanan kaba pSS prevalansını (%0,21; %95 CI 0,08-0,46), 2000 yılı Türkiye nüfus sayımında saptanan yaş dağılımına göre standardize edersek, kaba prevalansa göre daha düşük olan % 0,16 rakamına ulaşırız. Tablo 20'de yaş gruplarına göre saptadığımız kaba ve düzeltilmiş pSS prevalans oranları görülmektedir.

Tablo 20. Türkiye popülasyonu standart alınarak yaşa göre standardizasyon

Yaş grupları	Çalışma nüfusu	%	Türkiye nüfusu	%	Hasta sayısı	Kaba prevalans (%)	Düzeltilmiş prevalans (%)
20-29	618	%21,8	12585401	%31,1	0	0,00	0,00
30-39	619	%21,8	9864042	%24,4	0	0,00	0,00
40-49	606	%21,4	7437525	%18,4	1	0,16	0,03
50-59	490	%17,3	4775771	%11,8	3	0,61	0,07
60-69	301	%10,6	3474805	%8,6	2	0,66	0,06
70-79	171	%6,0	1750240	%4,3	0	0,00	0,00
80-↑	30	%1,0	463192	%1,1	0	0,00	0,00
Total	2835	%100	40350976	%100	6	0,21	0,16

Resim.1'de, Türkiye popülasyonu ile çalışmamızdaki popülasyonun yaş gruplarına göre dağılımı verilmiştir.



Resim1. Türkiye nüfusu ile çalışma nüfusunun (2835) karşılaştırmalı grafiği

5-TARTIŞMA

SS'nun nadir bir hastalık olduğunu (99) ya da tam tersine tahmin edilenden daha sık görüldüğünü vurgulayan (7) yayınlar vardır. Aslında SS'nun prevalansını saptamaya yönelik sınırlı sayıda çalışmanın olduğu görülmektedir (1-10). Bu konudaki gayretler esas olarak son 15 yılda ortaya konmuş olsa da, SS için tanımlanan Avrupa sınıflandırma kriterlerinin (11), 1993 yılında ortaya atılmasından sonra artmıştır. Literatür gözden geçirildiğinde; sonuçları Avrupa Romatoloji kongresinde sunulan bir çalışma dışında, ülkemizde pSS sıklığını araştıran başka bir yayına rastlanmamıştır. Sözü edilen prevalans çalışması bizimki ile aynı dönemde, İzmir'in bir başka ilçesi, Bornova'da yapılmıştır (12).

Herhangi bir hastalık için tanısal veya spesifik bir testin olmadığı durumda, hastalığı tanımlamak için sınıflandırma kriterleri kullanılmaktadır. Özellikle romatizmal hastalıklarla ilgili çalışmalarda hasta standardizasyonunu sağlayabilmek için klasifikasyon kriterlerine duyulan gereksinim önemli derecededir. Hastalığın etiopatogenezinin tam olarak açıklığa kavuşmuş olmaması, tanı için önerilen testlerin tek başına yeterince spesifik olmamaları ve hastalığın romatologlar, göz, kulak burun boğaz ve diş hekimleri gibi çok değişik disiplinleri ilgilendirmesi nedeniyle SS tanısı için çok sayıda sınıflandırma kriteri (11, 14, 15, 40, 88, 91-94) tanımlanmıştır.

Çalışmamızda pSS sıklığı, Amerikan-Avrupa konsensüs kriterleri (14) kullanılarak araştırılmıştır. Özellikle bu kriterlerin seçilmesinin nedeni; bu kriterlerin, çok merkezli prospektif çalışmalar ile geçerliliği gösterilmiş olan Avrupa-1 ve Avrupa-2 kriterleri temelinde tanımlanan en son kriterler olmasıdır. Avrupa kriterlerinin elde edildiği çalışmalar tekrar istatistiksel değerlendirmeye alınmış, sensitivite çok fazla düşürülmeksizin, daha yüksek tanısal spesifisite hedeflenmiştir. Bu şekilde geliştirilen Amerikan-Avrupa konsensüs kriterlerinin (tablo 4) yardımıyla, % 89,5 sensitivite ve %95,2 spesifisite ile pSS tanısı koyulabilmektedir (15). Bu çalışma, bu kriterlerin kullanıldığı ilk prevalans çalışmalarından biri olması bakımından önemlidir. Çalışma sonucunda, ayrıca Avrupa-1 kriterlerine göre değerlendirilen pSS sıklığı da bildirilmiştir. Çalışmamızda Avrupa-1 kriterleri uygulanırken antikör pozitifliği olarak sadece anti-Ro ve anti-La antikörlerine bakılmıştır (orijinal kriterlerde ANA, RF'de serolojik olarak bakılmaktadır). Amerikan-Avrupa ve Avrupa-1 kriterlerine göre prevalans sonuçlarına yer verilmesinin bir diğer nedeni de, bunlardan önce tanımlanan kriterlerin, değerlendirme ve geçerlilik çalışmalarının yapılmamış olması ve bu kriterlerin genellikle yalnız tanımlandıkları ülkelerde kabul görmüş olmasıdır.

SS'nun sıklığını saptamaya yönelik önceki çalışmalar homojen biçimde planlanmadığından, elde edilen prevalans rakamlarını birbirleri ile karşılaştırmak son derece zordur. Prevalans çalışmalarının sonuçları arasında çok büyük farklar bulunmasının nedenleri şunlardır: Çalışmalarda kullanılan sınıflandırma kriterlerinin farklı olması, çalışmaların farklı yaş

ve cinsiyet gruplarında yapılmış olması, gözyaşı ve tükürük bezlerinin fonksiyonunun farklı yöntemlerle saptanması, önerilen objektif testlerin kabul edilen eşik değerlerinin zaman içinde değişmesi ve bu eşik değerlerin modifiye edilerek değerlendirme yapılması. Aynı çalışma içerisinde bile, Avrupa kriterlerine göre pSS olarak klasifiye edilen hastaların, San-Diego kriterlerine göre yeniden klasifiye edildiklerinde 5-10 kata varan farklılıkların saptanabildiği görülmüştür (89).

Sjögren sendromu prevalansını saptamaya yönelik çalışmalarda, alınan nüfus örneklerinin genel nüfusu tam olarak yansıtmaması da sonuçları önemli derecede etkileyebilir. Daha önce yayınlanmış 10 çalışmadan (1-10), 7 tanesi (3-8, 10) daha genel bir popülasyonu ilgilendirmektedir (tablo 21). Bunların içinde, geniş nüfus örneklerinde çalışılmış olmalarına rağmen Jacobsson (3) 52-72 yaş arası 705 kişide, Dafni (6) 18 yaş ve üstü 837 kadında, Bjerrum (5) 30-60 yaş arası 504 kişide prevalans araştırdıklarından, bu çalışmaların, yaş ve cinsiyet açısından bazı sınırlamaları vardır. Zhang (4), Thomas (7), Tomsic (8) ve Wakai'nin (10) çalışmaları ise genel popülasyon çalışmalarıdır. Bu araştırmacılar, daha geniş ve her 2 cinsiyeti de içeren nüfus örneklerini incelemişlerdir. Geriye kalan 3 çalışmada (1, 2, 9), kısıtlı bir popülasyonda, hastane, bakım veya huzur evinde kalan az sayıdaki yaşlı insanda saptanan prevalans rakamları verilmiştir. Bu çalışmaların sonuçlarını, bu özelliklerini dikkate alarak değerlendirmekte fayda vardır (tablo 21). Bu açıdan, çalışmamız 20 yaş ve üzerindeki 2835 kadın ve erkeği içermesi nedeniyle genel bir popülasyonda yapılmış en geniş katılımlı çalışmalardan birisidir.

Daha önce de belirtilen, değişik sınıflandırma kriterlerinin kullanılarak yapıldığı genel popülasyon çalışmalarında (4, 7, 8, 10) pSS için bildirilen kaba prevalans değerlerinin %0,002 ile %2,1 arasında değiştiği görülmüştür. Daha sınırlı çalışmalar olan Jacobsson (3), Dafni (6) ve Bjerrum'un (5) çalışmalarında ise prevalans rakamları sırasıyla %2,7, %0,6 ve %0,2-%0,6 oranlarında bulunmuştur (tablo. 21)

Çalışmamızda, pSS için bulunan kaba prevalans değerleri, Amerikan-Avrupa konsensüs kriterlerine göre %0,21 ve Avrupa-1 kriterlerine göre %0,35'dir. Elde ettiğimiz bu rakamları başka çalışmalar ile karşılaştırmak zor olsa da, saptanan prevalans değerleri, Zhang'ın: % 0,33/0,77 (modifiye San Diego kriterleri/Kopenhag kriterleri) (4) çalışmasında bulunan kaba prevalans sonucu ile uyumludur. Yalnız Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında kullandıkları kriterlerin her ikisinin de spesifitelerinin yüksek fakat sensitivitelelerinin düşük olduğu akılda tutulmalıdır. Genel bir popülasyonda yapılan ve Wakai (10) Thomas (7) ve Tomsic'in (8), çalışmalarında saptanan prevalans rakamları ise tablo 21'de görüldüğü üzere bizim saptadığımız rakamdan farklıdır.

İzmir'in diğer bir ilçesi, Bornova'da saptanan pSS prevalansı Amerikan-Avrupa konsensüs kriterlerine göre %0,6, Avrupa kriterlerine göre %1.5 olarak bulunmuştur (12). Bu değerler, çalışmamızda saptanan rakamların üzerindedir. Çalışmamızda ulaştığımız kaba prevalans değerlerini, Kabasakal ve arkadaşlarının (12) verileriyle kıyaslayacak olursak, Amerikan-Avrupa

konsensüs kriterlerine göre yaklaşık 3 kat ve Avrupa kriterlerine göre yaklaşık 4 kat fark elde edilmektedir.

Çalışmamızda Amerikan-Avrupa konsensüs kriterlerine göre saptadığımız nokta prevalans değerini, Türkiye-2000 yılı nüfus sayımına göre yaş açısından standardize edince, % 0,16 elde edilmektedir. Bu sonuç Bjerrum'un (5) çalışmasında saptanan değerlere yakın olsa da, söz konusu çalışma farklı kriterler kullanılarak yapıldığından karşılaştırma yapmak zordur. Ayrıca söz konusu çalışmada, kaba prevalans değeri verilmiş olup, her hangi bir standardizasyon yapılmamıştır. Avrupa-1 kriterleri açısından karşılaştırma yapacak olursak, Bjerrum'un (5) saptadığı pSS prevalansı, bizim saptadığımızdan yaklaşık 2 kat daha yüksektir (Tablo 21).



Tablo 21. Primer SS prevalansını saptamaya yönelik çalışmaların özellikleri

Yazar	Yayın	Yer	Katılımcı sayısı	Yaş aralığı	Özellik	Kullanılan kriterler	Kaba Prevalans %
Whaley K. (1)	1972	Londra/Hastane	122	80+	Hastanede yatan hastalar	Spesifik bir kriter yok	3,3
Srtrickland (9)	1987	A.B.D/Washington	103	60+	Bakım evinde kalan kadımlar	Spesifik bir kriter yok	2
Drosos A.A (2)	1988	Yunanistan/ Ioannina	62	67+	Bakım evinde kalanlar	Spesifik bir kriter yok	4,8
Jacobsson L.T.L. (3)	1989	İsveç/Malmö	705	52-72	Tüm sehirden örnekleme	Kopenhag	2,7
Zhang N. Z (4)	1995	Çin/Beijing köyü	2066	16+	Tüm köy halkı	Kopenhag /modifiye San Diego kriterleri	0,77/0,33
Wakai K. (10)	1995	Japonya	(-)	(-)	(-)	Japon kriterleri	K:0,0026 E:0,002
Bjerrum K.B (5)	1997	Danimarka/ Kopenhag	499	30-60	Tüm sehirden örnekleme	Modifiye Kopenhag /Avrupa-1 kriterleri	0,2/0,6
Dafni U.G (6)	1997	Yunanistan/Astakos	837	18+	Tüm köyde yaşayan kadımlar	Modifiye Avrupa-1	0,6
Thomas E. (7)	1998	İngiltere/Manchester	616	18-75	Şehrin bir bölgesinde yaşayanlardan örnekleme	Modifiye Avrupa-1	2,1
Tomsic M. (8)	1999	Slovenya/Lubliyana şehri	332	20+	Telefon rehberinden örnekleme	Avrupa-2	0,6
Kabasakal Y. (12)	2003	İzmir/Bornova	939	18+	Bornova ilçesinden örnekleme	Avrupa-1 /Amerikan- Avrupa/ Japon-3	1,5/ 0,6/ 1,4
Çalışmamız	2003	İzmir/Balçova- Narlıdere	2835	20+	Tüm ilçeden örnekleme	Avrupa-1 /Amerikan- Avrupa	0,35/0,21

*Primer veya sekonder SS ayrımı yok.

Saptanan sonuç rakamları dışında, bu çalışmaları retrospektif olarak karşılaştırmak da neredeyse imkansızdır. Bir çok çalışmada mevcut kriterler, kullanım zorluğu ve özellikle tükürük bezi biyopsinin herkes tarafından kabul edilememesi gibi nedenlerle modifiye edilmiştir. Bu açıdan önerilen kriterlerin biyopsi yapılmaksızın tanı konabilmesine imkan vermesi önemlidir.

Amerikan-Avrupa konsensüs kriterlerine (15) göre, bu kriterlerin uygulanacağı bireylerde subjektif yakınmaların bulunması şart değildir. Hatta hiç subjektif yakınması (kseroftalmi veya kserostomi) olmayan bireylerde bile bu kriterler çalıştırılarak, pSS tanısı konulabilir. Ancak genel bir popülasyonda bir hastalığın sıklığını araştırırken, hiçbir yakınması olmayan bireylerin invaziv testlere ve uzun işlemlere maruz bırakılması etik değildir. Ayrıca tanı için, invaziv testlerin gerektiği prevalans çalışmalarında tüm çalışma popülasyonu ile ilgili tam bir veri elde etmek zor olmaktadır. Bu nedenle, çalışmamızda sadece subjektif kseroftalmi ve kserostomi yakınmalarının birlikte olduğu bireyler ileri inceleme için çağrıldı. Bu metodolojik kısıtlamalardan dolayı, sadece göz veya sadece ağız kuruluğu semptomları olan pSS'lu olgular tanı almamış ve bulunan prevalans değeri, gerçek değerinden daha düşük saptanmış olabilir. Bu açıdan çalışmamızda saptadığımız prevalansın, genel bir popülasyondaki minimum pSS prevalansını gösterdiğini söyleyebiliriz.

Buna benzer sınırlamalar, hatta daha fazlası önceki prevalans çalışmalarında da vardır. Dafni ve arkadaşları (6), subjektif kseroftalmi ve kserostomi semptomları bir arada olan kadınlarda SS prevalansını araştırmışlardır. Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında (4) ise, hedef popülasyonda kabul eden herkese serolojik test (ANA, RF, Anti-Ro, anti-La) yapılmış ve bu testlerden herhangi birinde pozitiflik saptanan ve filtre sorulara göre subjektif kserostomi ve kseroftalmiyi birlikte tanımlayanlar ileri incelemeye alınmışlardır. Herhangi bir organa ait (oral veya oküler) subjektif yakınmaları olan bireylerin pSS prevalans araştırmasına dahil edildiği çalışmalar da vardır (3, 5).

Subjektif semptomların filtre edilmeden pSS sıklığının araştırıldığı çalışmalarda da başka sınırlamalar söz konusudur: Thomas ve arkadaşlarının çalışmasında (7) minör tükürük bezi biyopsisi kriterler arasında kullanılmamış ve objektif oral test olarak STS ile yetinilmiştir. Katılımcıların hepsine birden objektif testlerin yapılmasının amaçlandığı bir başka çalışmada (8), katılım oranı (%37) oldukça düşük olmuştur. Söz konusu çalışmada da biyopsi ilk başta yapılmamış ve uygun görülenlere önerilmiştir. Fakat potansiyel pSS tanısı alabilecek 15 kişi özellikle de biyopsiyi ret ettiklerinden, pSS olarak klasifiye edilememişlerdir.

Tanı için, invaziv testlerin olduğu ve uzun işlemlerin gerektiği durumlarda tüm çalışma popülasyonu ile ilgili tam bir veri elde etmek zor olmaktadır. Çalışmamızda birinci aşama olan ankete katılım oranı (%98) oldukça yüksek olmuşsa da, 2. görüşme için hastaneye davet edilenlerden gelenlerin oranı %53'tür. İkinci görüşme için hastaneye davet edilen bireylerin hepsi bu çağrıya uysalardı ve 2. görüşmeye gelip endikasyon bulunan kişilerin hepsi biyopsi yapılmasını kabul etselerdi, pSS tanısı alan hasta sayısı daha yüksek olabilirdi. Epidemiyolojik çalışmalarda, daveti veya invaziv tetkikleri kabul etmeyenlerin genellikle sağlıklı bireyler oldukları ve bu

nedenle bu grupta daha düşük bir sıklığın ortaya çıkacağı kabul edilse de, hafif semptomlarla sinsice ilerleyen bir hastalık için bu görüş doğru olmayabilir. Bu nedenle, çalışmamızda biyopsiyi kabul edenler ve etmeyenlerdeki, ayrıca hastanede 2. görüşmeye gelen ve gelmeyenlerdeki hastalık prevalanslarının eşit olduğunu varsayarak standardizasyona gittik. Amerikan-Avrupa konsensüs kriterleri dikkate alınarak saptanan kaba prevalans değeri, 2. görüşmeye gelmeyenlere ve biyopsiyi kabul etmeyenlere göre standardize edildiğinde, tahmini pSS prevalansı % 0,53 olmaktadır. Bu sonuç, Jonsson ve arkadaşlarınınca (35) belirtilen ve genel bir popülasyonda pSS prevalansının %0,6'yı aşmadığı düşüncesini desteklemektedir.

Çalışmamızda, ankete katılım oranı %98 olmuştur fakat 2. görüşme için hastaneye davet edilip (kseroftalmi+kserostomisi olanlar), objektif testler için endikasyon konularının %53'ünde bu testler uygulanabilmiştir. Genel popülasyon çalışmaları olan Zhang (4), Thomas (7) ve Tomsic'in (8) çalışmalarında katılım oranı sırasıyla %72, %62 ve %37 olmuştur. Thomas'ın (7) çalışmasında katılımı kabul edenlerin yarısı kadarında (%55) objektif testler yapılabilmektedir. Genel bir popülasyon çalışmalarına göre bazı sınırlamaları olan Jacobsson (3), Dafni (6) ve Bjerrum'un (5) çalışmalarında ise katılım oranı sırasıyla %78, %100 ve %99 olmuştur. Bunlarda ki yüksek katılım oranları, bu çalışmaların yaş sınırlaması olan popülasyonlarda (3, 5) ve yalnızca kadınlarda (6) yapılmış olmasına bağlanabilir. Çok ileri yaş ve çok genç yaş, görüşmeye gelme açısından bir dezavantaj olup, orta yaşlı bireylerin davete daha çok karşılık vermeleri olasıdır. Bjerrum (5) orta yaş grubunda ki hastaları incelemiştir. Kadınlarda subjektif semptom oranı daha yüksektir (3, 7) ve semptomatik bireylerde yakınmaların sebebini ortaya koyabilecek ileri araştırmalar daha kolay kabul edilir. Bu durum, kadınlarda katılma oranlarının yüksek olmasını açıklayabilir.

Amerikan-Avrupa konsensüs kriterlerinde önerilen alternatif yöntem, klasifikasyon ağacı metodudur (15) ve bu metoda göre de pSS tanısı koyabilmek mümkündür. Bu klasifikasyon metodunda, incelenen bireyde ilk başta subjektif oral ve oküler yakınmalar değerlendirilmekte ve hemen arkasından, schirmer-1 testi ve minör tükrük bezi biyopsisi gelmektedir. Böylece biyopsi son aşamaya bırakılmayıp, tanı akış şemasının başında karşımıza çıkmaktadır. Epidemiyolojik bir çalışmanın erken safhasında bireyleri invaziv bir işlemle karşı karşıya bırakmak zor olmakta ve daha önce bahsedildiği gibi, bu durum çalışmanın yürütülmesini zorlaştırmaktadır. Bu açıdan, çalışmamızda klasifikasyon ağacı metodunu tercih etmedik.

Bu surveyde, subjektif oral veya oküler semptom sıklığı %26,2 (kseroftalmi: %12,8-kserostomi:%19), oral ve oküler semptomların birlikte ortaya çıkma sıklığı ise %5,6 oranında saptanmıştır. Subjektif oral ve oküler semptom birlikteliği, Dafni'nin (6) çalışmasında saptanan oranla (%5) benzerdir. Primer SS prevalans çalışmalarında bu kriterlere bakılmış ise bu oranlar, tablo 22'de özetlenmiştir. Ayrıca Schein ve arkadaşlarının (100), 2481 kişide kserostomi ve kseroftalmi açısından yaşlı bir popülasyonda yaptıkları bir çalışmada kseroftalmi veya kserostomi %27, ikisi birlikte %4,4 olarak rapor edilmiştir.

Tablo22. pSS prevalans çalışmalarındaki subjektif oral ve/veya oküler semptomların karşılaştırılması

Subjektif semptom	Jacobsson (3)	Zhang (4)	Bjerrum (5)	Dafni (6)	Thomas (7)	Tomsic (8)	Kabasakal (12)	Çalışmamız
Kseroftalmi	%19,4		%24	%6,2	%23		%17,6	%12,8
Kserostomi	%15,5	%37	%25	%2,2	%28		%54,2	%19
Kserostomi ve Kseroftalmi				%5,3				%5,6
Kserostomi veya Kseroftalmi	%35		%39	%14		%26		%26

Çalışmamızda, Amerikan-Avrupa konsensüs kriterlerine göre pSS tanısı alan hastaların yaşlarının daha çok 6. ve 7.dekatlarda (tablo 14). olduğu görülmüştür. Dafni'nin (6) çalışmasında da benzer sonuç elde edilmiş, 5 hastadan 4'ünün 6.dekatta, birinin ise 75 yaşında olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar, yaşlı popülasyonda %2-4,8 pSS sıklığı bildiren Whaley (1), Strickland (9), Drosos (2) ve Jacobsson'un (3) çalışma sonuçlarıyla uyum içindedir.

Amerikan-Avrupa konsensüs kriterlerine göre pSS tanısı alan hastalarımızın hepsi kadındır (tablo 14). Avrupa-1 kriterlerine göre 10 hastanın (K:9, E:1) sonuçları birlikte değerlendirilirse kadın hastaların oranı, pSS'daki cinsiyet dağılımı ele alınırsa şaşırtıcı olmamalıdır.

Bu çalışmada pSS tanısı alan hastaların hiç birinde ekstraglandüler sistemik bulgular yoktu. Aslında bu hastaların kseroftalmi ve kserostomi yakınmaları olmakla birlikte hasta olduklarının bile farkında değildiler ve hepsi bu çalışma sırasında yeni tanı aldılar. Tomsic (8) ve Dafni'nin (6) prevalans çalışmalarında da, pSS saptananlar, yeni tanı alan hastalardı. Primer SS'nun çoğunlukla hafif semptomlarla başlayan ve sinsi bir şekilde ilerleyip aşikar semptomların ortaya çıkması için uzun zaman gerektiren bir hastalık olduğu düşünülürse, bu durum çok şaşırtıcı olmamaktadır. Ayrıca yaşlılarda göz ve ağız kuruluşunun çok çeşitli nedenleri olabildiğinden, bir çok hasta gözden kaçırılmakta veya yanlış tanı almaktadır. Manthorpe (101), pSS'lu hastaların tanı ve tedavisinin 10 yıl kadar gecikebileceğini bildirmiştir.

Çalışmamızda, 2. görüşmede, kabul eden 83 bireyde ileri incelemeler yapılmış; bu bireylerin %27,7'sinde Schirmer-I testi, %9,6'sında STS ve %4,8'inde antikor pozitifliği saptanmıştır.

Tanı için mutlaka minör tükrük bezi biyopsisi yapılması gerekenlerin %66,6'sında (18 kişi) biyopsi yapılabilmiş ve bunların da % 27,7'sinde (5 kişi) pSS için anlamlı bulgular saptanmıştır. Tanı konulan hastalardan sadece birinde tüm testler pozitif çıkmıştır. Bu hastada biyopsi yapılmaksızın tanı konulabilirken kalan 5 hasta ancak biyopsi ile tanı alabilmiştir.

Tablo 23'te kendi çalışmamız ve şimdiye kadar yapılmış pSS prevalansına yönelik çalışmalarda saptanan STS, Schirmer-1 ve antikor pozitiflik oranları verilmiştir.

Tablo 23. Yapılan objektif testlerin detaylarının verildiği (biyopsi hariç) çalışmalarda saptanan pozitiflik oranları

TEST	Drosos (2)	Jacobsson (3)	Dafni (6)	Thomas (7)	Tomsic (8)	Çalışmamız
STS	*%25,8	%50,6	%13,3	%27	%17,7	%9,6
Schirmer-1	%22,6	%29,8**	%0	%21	%12,4	%27,7
Anti-Ro	%0	%1,2	%2,2	%9,3	%0,3	%4,8
Anti-La	%0	%0	%0		%0	%0
ÖZELLİK	67+ yaş	52-72 yaş	18+ yaş	18-75 yaş	20+ yaş	20+ yaş

Bazı çalışmalarda biyopsiye yer verilmediğinden veya biyopsiyi reddedenlerin yüksek olmasından dolayı tabloda yer verilmemiştir. *Stimüle Parotis akım hızıdır. **Schirmer-1:≤10 mm.

Amerikan-Avrupa kriterlerine göre kesin pSS tanısı alan 6 hastanın birinde (%16,6) STS, 4'ünde (%66,6) Schirmer-I testi, 3'ünde (%50) antikor, hepsinde (%100) biyopsi pozitifliği saptanmıştır. Sjögren Sendromu-Avrupa diyagnostik kriter çalışma grubunca yapılan çalışmalarda STS'nin sensitivite ve spesifitesinin sırası ile %56,1 ve %80,7 olduğu saptanmıştır (96). Yine, aynı çalışmada dudak biyopsisinin sensitivitesi %82,4 ve spesifitesi %86,2 olarak rapor edilmiştir. Her ne kadar, 6 hasta ile bir genelleme yapmak zor da olsa, bizim hasta popülasyonumuzda STS'nin beklenen ölçüde sensitif olmamış, ancak dudak biyopsi oldukça sensitif olmuştur.

6-SONUÇ

Balçova ve Narlıdere ilçelerinde yapılan bu çalışmanın sonucunda, pSS'nun kaba prevalansı Amerikan-Avrupa konsensüs kriterlerine göre %0.21 (%95 CI 0,08-0,46), Avrupa-1 kriterlerine göre %0.35 (%95 CI 0,17-0,65) olarak bulunmuştur.

İlk değerlendirme sonucunda ileri inceleme için gelmeyenlere ve dudak biyopsisini kabul etmeyenlere göre standardizasyon yapıldığında bulunan tahmini prevalans değeri %0.53'dir.

Çalışmamızda Amerikan-Avrupa konsensüs kriterlerine göre saptadığımız nokta prevalans değerini, Türkiye-2000 yılı nüfus sayımına göre yaş açısından standardize edersek, pSS prevalansı % 0,16 olur.

Bu çalışma sırasında pSS tanısı alan hastaların tümünün daha önce tanı almamış olması, hatta hastalıklarının farkında olmamaları ve hiçbirinde ekstraplandüler bulguların ortaya çıkmamış olması nedeniyle, bölgede çalışan hekimlerin pSS'nun hafif seyirli bir hastalık şeklinde ortaya çıkabileceğini bilmesi ve kuru göz ve kuru ağız belirtilerini sorgularken daha dikkatli olmaları gerektiğini düşündürmektedir.

Bu çalışmadan elde edilen deneyimler, bölgedeki sağlık politikasını ve daha sonraki araştırmaları planlamada yol gösterici olacaktır.

7-LİTERATÜRLER

1. Whaley K, Williamson J, Wilson T, McGavin DD, Hughes GR, Hughes H, et al. Sjogren's syndrome and autoimmunity in a geriatric population. *Age Ageing* 1972;1(4):197-206.
2. Drosos AA, Andonopoulos AP, Costopoulos JS, Papadimitriou CS, Moutsopoulos HM. Prevalence of primary Sjogren's syndrome in an elderly population. *Br J Rheumatol* 1988;27(2):123-7.
3. Jacobsson LT, Axell TE, Hansen BU, Henricsson VJ, Larsson A, Lieberkind K, et al. Dry eyes or mouth—an epidemiological study in Swedish adults, with special reference to primary Sjogren's syndrome. *J Autoimmun* 1989;2(4):521-7.
4. Zhang NZ, Shi CS, Yao QP, Pan GX, Wang LL, Wen ZX, et al. Prevalence of primary Sjogren's syndrome in China. *J Rheumatol* 1995;22(4):659-61.
5. Bjerrum KB. Keratoconjunctivitis sicca and primary Sjogren's syndrome in a Danish population aged 30-60 years. *Acta Ophthalmol Scand* 1997;75(3):281-6.
6. Dafni UG, Tzioufas AG, Staikos P, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Prevalence of Sjogren's syndrome in a closed rural community. *Ann Rheum Dis* 1997;56(9):521-5.
7. 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.
8. Tomsic M, Logar D, Grmek M, Perkovic T, Kveder T. Prevalence of Sjogren's syndrome in Slovenia. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38(2):164-70.
9. Strickland RW, Tesar JT, Berne BH, Hobbs BR, Lewis DM, Welton RC. The frequency of sicca syndrome in an elderly female population. *J Rheumatol* 1987;14(4):766-71.
10. Wakai K, Tamakoshi A, Ohno Y. Estimated prevalence of Sjogren's syndrome in Japan: findings from a nationwide epidemiological survey. *J Epidemiol* 1995;5(3):125-29.
11. 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.
12. Kabasakal Y, Kitapcioglu G, Turk T, Oder G, Ulusoy R, Mete N, et al. Prevalence of Sjogren's syndrome (SS) in Izmir, Turkey. *Ann Rheum Dis* 2004;63((ABSTRACT Supplement 1):503.
13. Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjogren's disease. *J Clin Pathol* 1968;21(5):656-60.
14. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Coll J, Gerli R, Hatron PY, et al. Assessment of the European classification criteria for Sjogren's syndrome in a series of clinically defined cases: results of a prospective multicentre study. The European Study Group on Diagnostic Criteria for Sjogren's Syndrome. *Ann Rheum Dis* 1996;55(2):116-21.

15. 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.
16. Reveille JD, Wilson RW, Provost TT, Bias WB, Arnett FC. Primary Sjogren's syndrome and other autoimmune diseases in families. Prevalence and immunogenetic studies in six kindreds. *Ann Intern Med* 1984;101(6):748-56.
17. Pflugfelder SC, Crouse C, Pereira I, Atherton S. Amplification of Epstein-Barr virus genomic sequences in blood cells, lacrimal glands, and tears from primary Sjogren's syndrome patients. *Ophthalmology* 1990;97(8):976-84.
18. Wen S, Shimizu N, Yoshiyama H, Mizugaki Y, Shinozaki F, Takada K. Association of Epstein-Barr virus (EBV) with Sjogren's syndrome: differential EBV expression between epithelial cells and lymphocytes in salivary glands. *Am J Pathol* 1996;149(5):1511-7.
19. Crouse CA, Pflugfelder SC, Cleary T, Demick SM, Atherton SS. Detection of Epstein-Barr virus genomes in normal human lacrimal glands. *J Clin Microbiol* 1990;28(5):1026-32.
20. Flescher E, Talal N. Do viruses contribute to the development of Sjogren's syndrome? *Am J Med* 1991;90(3):283-5.
21. 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.
22. Mariette X. Sjogren's syndrome and virus. *Ann Med Interne (Paris)* 1995;146(4):243-6.
23. Garcia-Carrasco M, Ramos M, Cervera R, Font J, Vidal J, Munoz FJ, et al. Hepatitis C virus infection in 'primary' Sjogren's syndrome: prevalence and clinical significance in a series of 90 patients. *Ann Rheum Dis* 1997;56(3):173-5.
24. Pawlotsky JM, Roudot-Thoraval F, Simmonds P, Mellor J, Ben Yahia MB, Andre C, et al. Extrahepatic immunologic manifestations in chronic hepatitis C and hepatitis C virus serotypes. *Ann Intern Med* 1995;122(3):169-73.
25. Haddad J, Deny P, Munz-Gothel 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.
26. Huang SC, Pan Z, Kurien BT, James JA, Harley JB, Scofield RH. Immunization with vesicular stomatitis virus nucleocapsid protein induces autoantibodies to the 60 kD Ro ribonucleoprotein particle. *J Investig Med* 1995;43(2):151-8.
27. Haaheim LR, Halse AK, Kvakestad R, Stern B, Normann O, Jonsson R. Serum antibodies from patients with primary Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus recognize multiple epitopes on the La(SS-B) autoantigen resembling viral protein sequences. *Scand J Immunol* 1996;43(1):115-21.

28. De Vita S, Ferraccioli G, Avellini C, Sorrentino D, Dolcetti R, Di Loreto C, et al. Widespread clonal B-cell disorder in Sjogren's syndrome predisposing to *Helicobacter pylori*-related gastric lymphoma. *Gastroenterology* 1996;110(6):1969-74.
29. Aragona P, Magazzu G, Macchia G, Bartolone S, Di Pasquale G, Vitali C, et al. Presence of antibodies against *Helicobacter pylori* and its heat-shock protein 60 in the serum of patients with Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1999;26(6):1306-11.
30. Theander E, Nilsson I, Manthorpe R, Jacobsson LT, Wadstrom T. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19(6):633-8.
31. Freundlich B, Altman C, Snadorfi N, Greenberg M, Tomaszewski J. A profile of symptomatic patients with silicone breast implants: a Sjogrens-like syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1994;24(1 Suppl 1):44-53.
32. Sanchez-Guerrero J, Colditz GA, Karlson EW, Hunter DJ, Speizer FE, Liang MH. Silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases and symptoms. *N Engl J Med* 1995;332(25):1666-70.
33. Hennekens CH, Lee IM, Cook NR, Hebert PR, Karlson EW, LaMotte F, et al. Self-reported breast implants and connective-tissue diseases in female health professionals. A retrospective cohort study. *Jama* 1996;275(8):616-21.
34. Jonsson R, Kroneld U, Backman K, Magnusson B, Tarkowski A. Progression of sialadenitis in Sjogren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1993;32(7):578-81.
35. Jonsson R, Moen K, Vestrheim D, Szodoray P. Current issues in Sjogren's syndrome. *Oral Dis* 2002;8(3):130-40.
36. Konttinen YT, Hukkanen M, Kemppinen P, Segerberg M, Sorsa T, Malmstrom M, et al. Peptide-containing nerves in labial salivary glands in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1992;35(7):815-20.
37. Miyasaka N, Seaman W, Bakshi A, Sauvezie B, Strand V, Pope R, et al. Natural killing activity in Sjogren's syndrome. An analysis of defective mechanisms. *Arthritis Rheum* 1983;26(8):954-60.
38. Cauli A, Yanni G, Pitzalis C, Challacombe S, Panayi GS. Cytokine and adhesion molecule expression in the minor salivary glands of patients with Sjogren's syndrome and chronic sialoadenitis. *Ann Rheum Dis* 1995;54(3):209-15.
39. Jonsson R, Klareskog L, Backman K, Tarkowski A. Expression of HLA-D-locus (DP, DQ, DR)-coded antigens, beta 2-microglobulin, and the interleukin 2 receptor in Sjogren's syndrome. *Clin Immunol Immunopathol* 1987;45(2):235-43.
40. Fox RI, Bumol T, Fantozzi R, Bone R, Schreiber R. Expression of histocompatibility antigen HLA-DR by salivary gland epithelial cells in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1986;29(9):1105-11.

41. Wang J, Yan T, Simmer B, Emmrich F. The effect of anti-CD4 on helper function of CD4,45RA+ versus CD4,45RO+ T cells. *Clin Exp Immunol* 1994;95(1):128-34.
42. Edwards JC, Wilkinson LS, Speight P, Isenberg DA. Vascular cell adhesion molecule 1 and alpha 4 and beta 1 integrins in lymphocyte aggregates in Sjogren's syndrome and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1993;52(11):806-11.
43. Halse A, Harley JB, Kroneld U, Jonsson R. Ro/SS-A-reactive B lymphocytes in salivary glands and peripheral blood of patients with Sjogren's syndrome. *Clin Exp Immunol* 1999;115(1):203-7.
44. Ogawa N, Dang H, Kong L, Anaya JM, Liu GT, Talal N. Lymphocyte apoptosis and apoptosis-associated gene expression in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1996;39(11):1875-85.
45. Kong L, Ogawa N, Nakabayashi T, Liu GT, D'Souza E, McGuff HS, et al. Fas and Fas ligand expression in the salivary glands of patients with primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1997;40(1):87-97.
46. Skarstein K, Nerland AH, Eidsheim M, Mountz JD, Jonsson R. Lymphoid cell accumulation in salivary glands of autoimmune MRL mice can be due to impaired apoptosis. *Scand J Immunol* 1997;46(4):373-8.
47. Nakamura H, Koji T, Tominaga M, Kawakami A, Migita K, Kawabe Y, et al. Apoptosis in labial salivary glands from Sjogren's syndrome (SS) patients: comparison with human T lymphotropic virus-I (HTLV-I)-seronegative and -seropositive SS patients. *Clin Exp Immunol* 1998;114(1):106-12.
48. Ohlsson M, Jonsson R, Brokstad KA. Subcellular redistribution and surface exposure of the Ro52, Ro60 and La48 autoantigens during apoptosis in human ductal epithelial cells: a possible mechanism in the pathogenesis of Sjogren's syndrome. *Scand J Immunol* 2002;56(5):456-69.
49. Alpert S, Kang HI, Weissman I, Fox RI. Expression of granzyme A in salivary gland biopsies from patients with primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1994;37(7):1046-54.
50. Segerberg-Konttinen M, Bergroth V, Jungell P, Malmstrom M, Nordstrom D, Sane J, et al. T lymphocyte activation state in the minor salivary glands of patients with Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1987;46(9):649-53.
51. Bodeutsch C, de Wilde PC, Kater L, van Houwelingen JC, van den Hoogen FH, Kruize AA, et al. Quantitative immunohistologic criteria are superior to the lymphocytic focus score criterion for the diagnosis of Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1992;35(9):1075-87.
52. Ono M, Watanabe K, Miyashita Y, Inagaki Y, Ueki H. A study of anti-carbonic anhydrase II antibodies in rheumatic autoimmune diseases. *J Dermatol Sci* 1999;21(3):183-6.

53. Elagib KE, Borretzen M, Jonsson R, Haga HJ, Thoen J, Thompson KM, et al. Rheumatoid factors in primary Sjogren's syndrome (pSS) use diverse VH region genes, the majority of which show no evidence of somatic hypermutation. *Clin Exp Immunol* 1999;117(2):388-94.
54. Feist E, Kuckelkorn U, Dorner T, Donitz H, Scheffler S, Hiepe F, et al. Autoantibodies in primary Sjogren's syndrome are directed against proteasomal subunits of the alpha and beta type. *Arthritis Rheum* 1999;42(4):697-702.
55. Font J, Ramos-Casals M, Cervera R, Bosch X, Mirapeix E, Garcia-Carrasco M, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in primary Sjogren's syndrome: prevalence and clinical significance. *Br J Rheumatol* 1998;37(12):1287-91.
56. Boire G, Gendron M, Monast N, Bastin B, Menard HA. Purification of antigenically intact Ro ribonucleoproteins; biochemical and immunological evidence that the 52-kD protein is not a Ro protein. *Clin Exp Immunol* 1995;100(3):489-98.
57. Morrow J, Nelson JL, Watts R, Isenberg DA. Autoimmune Rheumatic Disease. In: Sjogren's syndrome. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 1999. p. 147-169.
58. Feltkamp TE, van Rossum AL. Antibodies to salivary duct cells, and other autoantibodies, in patients with Sjogren's syndrome and other idiopathic autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol* 1968;3(1):1-16.
59. Inagaki Y, Jinno-Yoshida Y, Hamasaki Y, Ueki H. A novel autoantibody reactive with carbonic anhydrase in sera from patients with systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome. *J Dermatol Sci* 1991;2(3):147-54.
60. Haneji N, Nakamura T, Takio K, Yanagi K, Higashiyama H, Saito I, et al. Identification of alpha-fodrin as a candidate autoantigen in primary Sjogren's syndrome. *Science* 1997;276(5312):604-7.
61. Bacman S, Perez Leiros C, Sterin-Borda L, Hubscher O, Arana R, Borda E. Autoantibodies against lacrimal gland M3 muscarinic acetylcholine receptors in patients with primary Sjogren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39(1):151-6.
62. Robinson CP, Brayer J, Yamachika S, Esch TR, Peck AB, Stewart CA, et al. Transfer of human serum IgG to nonobese diabetic Igm null mice reveals a role for autoantibodies in the loss of secretory function of exocrine tissues in Sjogren's syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95(13):7538-43.
63. Waterman SA, Gordon TP, Rischmueller M. Inhibitory effects of muscarinic receptor autoantibodies on parasympathetic neurotransmission in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2000;43(7):1647-54.
64. Beroukas D, Goodfellow R, Hiscock J, Jonsson R, Gordon TP, Waterman SA. Up-regulation of M3-muscarinic receptors in labial salivary gland acini in primary Sjogren's syndrome. *Lab Invest* 2002;82(2):203-10.

65. Jordan R, Diss TC, Lench NJ, Isaacson PG, Speight PM. Immunoglobulin gene rearrangements in lymphoplasmacytic infiltrates of labial salivary glands in Sjogren's syndrome. A possible predictor of lymphoma development. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995;79(6):723-9.
66. Harris NL. Lymphoid proliferations of the salivary glands. *Am J Clin Pathol* 1999;111(1 Suppl 1):S94-103.
67. Bloch KJ, Buchanan WW, Wohl MJ, Bunim JJ. Sjogren's syndrome. A clinical, pathological, and serological study of sixty-two cases. 1965. *Medicine (Baltimore)* 1992;71(6):386-401; discussion 401-3.
68. Manoussakis MN, Moutsopoulos HM. Sjogren's syndrome. *Otolaryngol Clin North Am* 1999;32(5):843-60.
69. Gardiner P, Ward C, Allison A, Ashcroft T, Simpson W, Walters H, et al. Pleuropulmonary abnormalities in primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1993;20(5):831-7.
70. Tumiati B, Casoli P, Parmeggiani A. Hearing loss in the Sjogren syndrome. *Ann Intern Med* 1997;126(6):450-3.
71. Suzuki H, Hickling P, Lyons CB. A case of primary Sjogren's syndrome, complicated by cryoglobulinaemic glomerulonephritis, pericardial and pleural effusions. *Br J Rheumatol* 1996;35(1):72-5.
72. Aasarod K, Haga HJ, Berg KJ, Hammerstrom J, Jorstad S. Renal involvement in primary Sjogren's syndrome. *Qjm* 2000;93(5):297-304.
73. Kraus A, Caballero-Uribe C, Jakez J, Villa AR, Alarcon-Segovia D. Raynaud's phenomenon in primary Sjogren's syndrome. Association with other extraglandular manifestations. *J Rheumatol* 1992;19(10):1572-4.
74. Jabbari B, Salardini A. Painful tonic/dystonic spasms in Sjogren's syndrome. *Mov Disord* 1999;14(5):860-4.
75. Alexander EL. Neurologic disease in Sjogren's syndrome: mononuclear inflammatory vasculopathy affecting central/peripheral nervous system and muscle. A clinical review and update of immunopathogenesis. *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19(4):869-908.
76. Moll JW, Markusse HM, Pijnenburg JJ, Vecht CJ, Henzen-Logmans SC. Antineuronal antibodies in patients with neurologic complications of primary Sjogren's syndrome. *Neurology* 1993;43(12):2574-81.
77. Callen JP, Mahl CF. Oculocutaneous manifestations observed in multisystem disorders. *Dermatol Clin* 1992;10(4):709-16.
78. Ramakrishna R, Chaudhuri K, Sturgess A, Manoharan A. Haematological manifestations of primary Sjogren's syndrome: a clinicopathological study. *Q J Med* 1992;83(303):547-54.

79. Alexander EL, Arnett FC, Provost TT, Stevens MB. Sjogren's syndrome: association of anti-Ro(SS-A) antibodies with vasculitis, hematologic abnormalities, and serologic hyperreactivity. *Ann Intern Med* 1983;98(2):155-9.
80. Starkebaum G, Dancey JT, Arend WP. Chronic neutropenia: possible association with Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1981;8(4):679-84.
81. Freimark B, Fantozzi R, Bone R, Bordin G, Fox R. Detection of clonally expanded salivary gland lymphocytes in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1989;32(7):859-69.
82. Pablos JL, Carreira PE, Morillas L, Montalvo G, Ballestin C, Gomez-Reino JJ. Clonally expanded lymphocytes in the minor salivary glands of Sjogren's syndrome patients without lymphoproliferative disease. *Arthritis Rheum* 1994;37(10):1441-4.
83. De Vita S, Ferraccioli G, De Re V, Dolcetti R, Carbone A, Bartoli E, et al. The polymerase chain reaction detects B cell clonalities in patients with Sjogren's syndrome and suspected malignant lymphoma. *J Rheumatol* 1994;21(8):1497-501.
84. Santana V, Rose NR. Neoplastic lymphoproliferation in autoimmune disease: an updated review. *Clin Immunol Immunopathol* 1992;63(3):205-13.
85. Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, Moutsopoulos HM. Malignant lymphoma in primary Sjogren's syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjogren's Syndrome. *Arthritis Rheum* 1999;42(8):1765-72.
86. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84(5):1361-92.
87. Guo K, Major G, Foster H, Bassendine M, Collier J, Ross D, et al. Defective repair of O6-methylguanine-DNA in primary Sjogren's syndrome patients predisposed to lymphoma. *Ann Rheum Dis* 1995;54(3):229-32.
88. Manthorpe R, Oxholm P, Prause JU, Schiodt M. The Copenhagen criteria for Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl* 1986;61:19-21.
89. Fox RI. Epidemiology, pathogenesis, animal models, and treatment of Sjogren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 1994;6(5):501-8.
90. Schall GL, Anderson LG, Wolf RO, Herdt JR, Tarpley TM, Jr., Cummings NA, et al. Xerostomia in Sjogren's syndrome. Evaluation by sequential salivary scintigraphy. *Jama* 1971;216(13):2109-16.
91. Homma M, Tojo T, Akizuki M, Yamagata H. Criteria for Sjogren's syndrome in Japan. *Scand J Rheumatol Suppl* 1986;61:26-7.
92. Fujibayashi T, Sugai S, Miyasaka N. Preliminary revision of the Japanese criteria for sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1997;24 Suppl 50:38.

93. Skopouli FN, Drosos AA, Papaioannou T, Moutsopoulos HM. Preliminary diagnostic criteria for Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl* 1986;61:22-5.
94. Fujibayashi T, Sugai S, Miyasaka N. Criteria for the diagnosis of Sjogren's syndrome (Japanese criteria III): 1999 annual reports of research group of autoimmune disease; 1999.
95. Osterberg T, Landahl S, Hedegard B. Salivary flow, saliva, pH and buffering capacity in 70-year-old men and women. Correlation to dental health, dryness in the mouth, disease and drug treatment. *J Oral Rehabil* 1984;11(2):157-70.
96. Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S. The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjogren's syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1994;53(10):637-47.
97. Brun JG, Jacobsen H, Kloster R, Cuida M, Johannesen AC, Hoyeraal HM, et al. Use of a sicca symptoms questionnaire for the identification of patients with Sjogren's syndrome in a heterogeneous hospital population with various rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12(6):649-52.
98. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31(3):315-24.
99. Misra R, Hissaria P, Tandon V, Aggarwal A, Krishnani N, Dabadghao S. Primary Sjogren's syndrome: rarity in India. *J Assoc Physicians India* 2003;51:859-62.
100. Schein OD, Hochberg MC, Munoz B, Tielsch JM, Bandeen-Roche K, Provost T, et al. Dry eye and dry mouth in the elderly: a population-based assessment. *Arch Intern Med* 1999;159(12):1359-63.
101. Manthorpe R, Asmussen K, Oxholm P. Primary Sjogren's syndrome: diagnostic criteria, clinical features, and disease activity. *J Rheumatol* 1997;24 Suppl 50:8-11.