

165679

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AĞIZ, DİŞ, ÇENE HASTALIKLARI
VE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

DANIŞMAN: PROF. DR. HAKKI TANYERİ

**SJÖGREN SENDROMLU HASTALARDA GENOMİK
İNSTABİLİTENİN SİTOGENETİK BİR BİOMARKER
OLAN KARDEŞ KROMATİD DEĞİŞİM SIKLIĞI
YÖNTEMİYLE ARAŞTIRILMASI**

SERTAN ERGUN

Diş Hekimi

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL 2005

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
---------------------	---

GENEL BİLGİLER

Sjögren Sendromu.....	3
Lenfoma.....	27
Sjögren Sendromu ve Lenfoma İlişkisi.....	39
Kardeş Kromatid Değişim Sıklığı.....	42

GEREÇ VE YÖNTEM.....	45
----------------------	----

BULGULAR.....	56
---------------	----

TARTIŞMA

Yöntemin Tartışması.....	69
Çalışmanın Tartışması.....	89

SONUÇLAR.....	98
---------------	----

ÖZET.....	99
-----------	----

SUMMARY.....	100
--------------	-----

KAYNAKLAR.....	101
----------------	-----

ÖZGEÇMİŞ.....	128
---------------	-----

Doktora eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bizler için her zaman yol gösterici olan Bilim Dalı Başkanımız ve danışman hocam Sayın Prof. Dr. Hakkı Tanyeri'ye,

Doktora eğitimim boyunca desteklerini benden esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Ülker Güç'e, Prof. Dr. Meral Ünür'e ve Doç. Dr. Gülsüm Ak'a,

Tez çalışmamın başlangıcından itibaren yakın alakasından bir an için fedakarlık etmeyen Sayın Doç. Dr. Şükrü Öztürk'e,

Kontrol gruplarımın şekillendirilmesinde ve tezime kattığı tüm yardımlarından dolayı Sayın Doç. Dr. Reyhan Küçükaya'ya,

Tezin laboratuvar aşamalarını büyük bir titizlik ve özveri ile yürüten Sayın Dr. Nilgün Duman'a ve MSc Bio Haluk Erkal'a,

Tezimin sonuçlarının değerlendirilmesindeki değerli katkılarından dolayı Sayın Prof. Dr. Ahmet Gül'e,

İstatistiksel analizlerin yapılması ve yorumlanmasındaki katkılarından dolayı Sayın Dr. Sevdâ Özel'e,

Tez çalışmama katılan tüm gönüllülere,

Bugüne dek beni ben yapan unsurlar için Sevgili Annem, Babam ve Teyzeme,

Çalışmalarım süresince bana huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan ve bana her zaman destek olan Sevgili Eşime,

Ve yetişmemde emeği geçen tüm hocalarıma sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Saygılarımla,

Sertan ERGUN



Çalışma;

*İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliği
tarafından T – 379 / 08032004 sayılı projesi ile desteklenmiş olup,*

*2004 / 778 sayılı İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurul Onayı
alınarak yürütülmüştür.*

İSALTMALAR

NA: Antinükleer Antikorlar

S: Behçet Sendromu

T: Bilgisayarlı Tomografi

MV: Sitomegalovirus

EBV: Epstein-Barr Virüsü

HCV: Hepatit C Virüsü

DL: Hodgkin Dışı Lenfoma

HSV-8: Human Herpes Virus 8

HIV: Human Immunodeficiency Virus

HLA: Human Leukocyte Antigen

γA: Immünglobülin A

γG: Immünglobülin G

γM: Immünglobülin M

CA: Kromozomal Aberasyon (CA - Chromosomal aberration)

KD: Kardeş Kromatid Değişim Sıklığı (SCE - Sister Chromatide Exchange)

LT: Lenfotoksin

MALT: Mucosa associated lymphoid tissue (mukoza ile ilişkili lenfoid doku)

MEAS: Myoepitelyal sialadenitis

MM: Multipl myeloma

MNC: Mononuclear Cells (Mononükleer Hücreler)

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

NLPHD: Nodüler Lenfositopredominant Hodgkin lenfoma

NSAID: Non-steroid antienflamatuarlar

ORT: Östrojen replasyon tedavisi

PCR: Polymerase Chain Reaction (Polimeraz zincirleme reaksiyonu)

PVC: Polivinil klorid

RA: Romatoid artrit

REAL: Revised European-American classification of lymphoid neoplasm (Gözden geçirilmiş Avrupa-Amerikan lenfoid neoplazmların sınıflaması)

RF: Romatoid faktör

S: Reed-Sternberg

SLE: Sistemik Lupus Eritamatosus

SS: Sjögren sendromu

TNF: Tümör Nekroz Faktörü

USG: Ultrasonografi



GİRİŞ VE AMAÇ

Sjögren sendromu (SS), özellikle tükürük ve lakrimal bezler olmak üzere tüm ekzokrin bezlerde progresif lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu ile karakterize kronik, organa özgü bir otoimmün hastalıktır. SS, insanlarda romatoid artrit'den sonra görülen en sık otoimmün hastalıktır. SS tek başına görülebildiği gibi (primer formu) diğer otoimmün hastalıklar ile beraber görülebilir (sekonder formu). Hastalık, hayatın 4. ve 5. dekadlarında sıkça görülürken, kadınlarda erkeklere oranla dokuz kat daha fazla görülür. Hastalığın en önemli iki bulgusu olan kserostomi ve kseroftalmi sikka semptomları olarak adlandırılır ve ekzokrin bez fonksiyonlarının kronik enflamasyon sonucunda bozulmasıyla görülür. Teşhis edilen pediatrik SS'li olgular nadirdir.

Özellikle primer formu olmak üzere SS'li olguların, aynı yaş grubu, cinsiyet ve ırktan oluşmuş sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırıldıklarında yüksek oranda lenfoma gelişme riskleri bulunmaktadır. SS'li hasta grubu kendi içinde değerlendirildiğinde yaklaşık olarak %5 oranında lenfoma geliştiği bildirilmiştir. İmmunohistolojik çalışmalarda bu lenfomaların sıklıkla B hücre orijinli ve sıklıkla mukoza ile ilişkili lenfoid doku (MALT – mucosa associated lymphoid tissue) tipinde marjinal zon lenfoma sınıfına ait oldukları belirtilmiştir. SS'de lenfoma gelişiminin çok basamaklı bir süreç olduğu bilinmektedir. Bu sürecin basamaklarını etkileyen antijenik stimülasyonlar ve onkojenik durumlar araştırmacılar tarafından çeşitli yöntemlerle gün ışığına çıkarılmaya çalışılmıştır. SS'li hastalarda lenfoma gelişme riskini arttıran bazı kriterler bulunmaktadır; bunlar: (1) parotis bezi şişliğinin bulunması (2) palpe edilebilen purpura ve (3) düşük C4 değeridir. SS tanısı konmuş ve bu üç kriterin bir arada bulunduğu bireyler, lenfoma gelişme riski yönünden daha sık kontrol edilmelidirler.

Kardeş Kromatid Değişim Sıklığı (KKD / SCE – Sister Chromatide Exchange) yöntemi kullanılarak çeşitli hastalıklarda genetik instabilite değerlendirilmeye çalışılmıştır. Genetik instabilitenin, hastalıkların etyolojilerinde olduğu kadar malign transformasyonlarında da önemli rolü bulunmaktadır. Amacımız, KKD sıklığı ile yapılmış

Çalışmalarda lenfoma hastaları başta olmak üzere tüm kanser hastalarında, artmış KKD sıklığının defalarca bildirilmesinden yola çıkarak henüz lenfoma gelişmemiş SS'li hastaların, tanısı yeni konmuş henüz tedavilerine başlanmamış lenfoma hastalarının ve sağlıklı kontrol grup bireylerinin lenfositlerinde KKD sıklığını araştırmak, elde edilen KKD sıklıklarını istatistiksel olarak birbirleri ile karşılaştırmak ve hem grup içi hem de lenfomalı ve sağlıklı kontrol grubu bireylerinin ortalama KKD sıklığına oranla anlamlı derecede yüksek KKD sıklığı tespit edilen SS'li hastaların lenfoma gelişme riski nedeniyle daha sık aralıklar ile takiplerinin devamı için bir önerge sunmaktır.



GENEL BİLGİLER

SJÖGREN SENDROMU (SS)

Sjögren sendromu (SS), tüm ekzokrin bezlerde progresif lenfositik ve plazma hücre infiltrasyonu ile karakterize kronik, organa özgü bir otoimmün hastalıktır (4, 8, 30, 33, 39, 100, 103, 105, 108, 128, 130, 138, 147, 154, 162, 165, 171, 188, 189, 190, 195, 200, 210, 211). Sıklıkla lakrimal ve tükürük bezleri etkilenmekte, ilgili bezler kronik enflamasyon sürecine girmekte ve bu durum da hastalığın en önemli iki bulgusu olan ve sikka semptomları olarak adlandırılan kserostomi ve kseroftalminin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (103, 105, 108, 128, 162, 165). Sekresyon yapan tüm bezlerdeki oluşmuş hasar geri dönüşümsüzdür (189). SS, insanlarda romatoid artrit'den sonra görülen en sık otoimmün hastalıktır (185). Hastalık, hayatın 4. ve 5. dekadlarında sıkça görülürken, kadınlarda erkeklere oranla dokuz kat daha fazla görülür. Hastalık tek başına görülüyorsa primer SS'den, başka bir otoimmün hastalık eşlik ediyorsa sekonder SS'den bahsedilir. Teşhis edilen pediatrik SS'li olgular nadirdir.

Tarihçe

Keratitis, ağız kuruluğu ve tükürük bezi şişmeleri gibi çeşitli klinik özellikler ilk kez 19. yüzyılın sonlarına doğru Hadden, Leber ve Mikulicz tarafından tarif edildi. Bu klinik bulguların poliartrit ve sistemik hastalıklar ile ilişkili olduğu 1925 yılında Fransa'da Gougerot ve 1933'de İsveç'te Sjögren tarafından tanımlandı. Bir oftalmatolog olan Sjögren bu hastalığın klasik monografını tanımladığı çalışmasında göz tutulumunun bu sistemik hastalığın lokal bulgusu olduğunu belirtti (98). 8 Mayıs 1933'de benzer özellikler gösteren 19 hastasını sunduğu tezi ile uzmanlık belgesini aldı (162). Daha önce filamentöz konjunktivitis

olarak tanımladığı göz tutulumunu gözyaşının azalmasına bağlı olarak oluşan ülseratif lezyonlardan dolayı keratokonjunktivitis olarak tanımladı. Oluşmuş korneal ve konjunktival ülserasyonların rahatça görülebilir hale gelmesi için %1'lik rose bengal solüsyonunun kullanımını önerdi ve Schirmer testinin bu metoddan üstün bir yanı olmadığını belirtti. 1951 yılında bu sendromlu toplam 80 hastalık bir vaka serisi sunumu yayınladı. 50 hastada (% 62) artrit varlığını gösterdi (98).

1953 yılında Morgan ve Castleman, parotis bezinde fokal lenfositik infiltrasyonunun Sjögren Sendromunun karakteristik bulgular ile benzerlik gösterdiğini gösterdiler. 1960'lı yılların sonuna doğru SS'li hastalarda otoantikörlerin varlığı tespit edildi. Sonraki çalışmalarda bu hastalığın spesifik HLA antijenleri ile tanımlanmış genetik predispozisyonu belirlendi. İleri hücrel ve moleküler teknikler ile, otoantikörlerin sellüler komponentler olan Ro(SS-A)'a ve La(SS-B) 'a özgüllüğü tanımlandı (98).

Epidemiyoloji

Sjögren sendromu her yaşta görülebildiği gibi sıklıkla 4. ve 5. dekatlarda bulunan bireyleri etkiler. Kadınlar erkeklere oranla 9 kat daha fazla etkilenir (98). SS'nin genel popülasyondaki görülme sıklığı ile ilgili detaylı çalışmalar yapılmamış olup geriatric popülasyon incelendiğinde bu sendromun %3 oranında görüldüğü bildirilmiştir (53). Yapılan bir başka epidemiyolojik çalışmada yaşları 52-72 arasında olan rasgele seçilmiş 705 kadın SS açısından değerlendirilmiş, hasta bireylerin yüzdesi 2.7 olarak bulunmuştur (97).

Çocuklarda nadiren görülmesine rağmen bir çok araştırmacı SS'nin pediatrik yaşlarda da görüldüğünü vurgulamışlar, bu çocukların büyük bölümünün primer SS'li olduklarının altını çizmişler ve vaka raporları şeklinde sunmuşlardır (39, 189). Şu ana dek bildirilmiş olan en genç SS'li hasta 3 yaşında bir çocuktur (178). Farklı bölgelerden toplam 16 yaş altı olmak üzere toplam 40 SS'li çocuğa ulaşılan bir çalışmada, 3 yıl süre ile takipleri ve tedavileri yapılmıştır. Hastaların % 72.5'inde rekürrent parotis şişmeleri kaydedilirken oküler ve oral semptomların daha az görüldüğü bildirilmiştir (98). Pediatrik yaşlarda da cinsiyet ayrımına bağlı olarak tutulum gözlenmiş, bu oranın bu yaş grubunda K:E=7:1 olduğunu bildirilmiştir.

Ostuni ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada tüm SS'li popülasyonun % 5.5'ini pediatrik olguların oluşturduğunu belirtmişlerdir (146).

Etyoloji

SS'in etyolojisinde rol oynadığı düşünülen genetik, infeksiyöz, endokrin ve immunolojik faktörlerin hiçbiri tek başına hastalığın ortaya çıkışını ve prognozunu açıklayamamaktadır. SS'in ortaya çıkış ve gelişimi 3 basamak ile açıklanmaya çalışılmıştır (98):

1. Belirli genetik yatkınlığı bulunan faktörler otoimmunitiyi harekete geçirmektedir
2. Otoimmun reaksiyon, normal immun regülatör mekanizmalar ile kronik hale gelir
3. Devam eden inflamatuvar süreç neticesinde doku lezyonları meydana gelmektedir.

Otoimmunitiyi harekete geçiren temel faktörlerin viruslar, genetik yapı, hormonlar ve psikolojik etkenlerin olduğu bilinmektedir.

Hem insanlarda hem de deneysel olarak yapılan hayvan çalışmalarında, viruslar ile enfekte konak dokularına karşı oimmun reaksiyonların başladığı ve bu nedenle belirli otoimmun hastalıklarda virusların majör etyolojik faktörler olarak belirtildiği bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda SS'li hastalarda, Sitomegalovirus (CMV) ve Epstein-Barr virus (EBV) etyolojik faktör olarak sorgulanmıştır; SS'li hastaların serumlarında anti-CMV antikorlarına rastlanmasına rağmen bu bulgular doğrulanamamış, EBV replikasyonunun SS'li hastaların tükürük bezlerinde meydana geldiği fakat bu virusun aktivasyonunun zaten hastalığın seyri sırasındaki lenfoproliferasyonun sonucu olarak meydana geldiği belirtilmiştir (204, 214). Talal ve arkadaşları, SS'li hastaların serumlarında retroviral proteinlere karşı varolan antikorları incelemişler, SS'li hastaların %30'unda HIV'in p24 kapsid glikoproteinine karşı antikorların varlığını tespit etmişlerdir (98).

SS'li hastaların aile bireyleri değerlendirildiğinde, bu bireylerde benzer yaş ve cinsiyet gruplarına göre SS ve diğer otoimmün hastalıkların görülme sıklığında artışın varlığı bildirilmiştir. SS'li hastalarda sağlıklı bireylere oranla HLA-B8, HLA-Dw3 ve HLA-DR3'ün görülme sıklığında anlamlı bir fark bulunmaktadır (98). Yapılan çalışmalarda, farklı etnik gruplara mensup SS'li hastalarda farklı HLA antijenlerin varlığı tespit edilmiştir (151, 137). Yapılan bir çalışmada HLA klas 1 ve 2 haplotiplerinin primer SS'in genetik predispozisyonu ile yakın ilişkili olduğu bildirilmiştir (121). SS de dahil olmak üzere tüm otoimmün hastalıkların gelişiminde majör histokompatibilite komplekslerinin (MHC) genetik risk faktörleri oldukları belirtilmiştir (143).

Klinik Özellikler

SS, iki ana gruba ayrılmaktadır. Eğer herhangi bir başka otoimmün hastalık yok, SS tek başına gözleniyorsa Primer SS dan bahsedilir. SS'ye Romatoid artrit (RA) (10), Lupus Eritamatozus (LE) (7, 11) veya skleroderma (6) gibi diğer otoimmün hastalıklar eşlik ediyorsa Sekonder SS'den bahsedilir. Bir çok hastada SS yavaş seyirli ve selim bir tablo çizer (153). Hastaları hekimlerine başvurmaya zorlayan semptomlar subjektif şikayetlerdir. Bunların başında sıklıkla %47'lik oranla kseroftalmi yani gözlerde kuruluk ve % 42.5'luk oranla kserestomi yani ağızda kuruluk gelir. Hastalığın ilerlemesi ve tam gelişmiş bir SS haline gelmesi 8-10 yıllık bir süreyi içine alır (98).

Oküler Tutulum: Kseroftalmi SS'nin majör tutulumudur. Azalmış gözyaşı üretimi hem korneal hem de bulbar konjunktival epitelde yıkıma yol açar ve bu durum keratokonjunktivitis sikka olarak adlandırılır (98, 162, 200). Göz tutulumunun diğer fiziksel belirtileri arasında bulbar konjunktival damarlarda genişleme, perikorneal enjeksiyon ve lakrimal bezlerde büyüme sayılabilir. Hastalar göz kapakları altında sanki yabancı bir cisim varlığı hissetmekten ve gözlerinde yanma hissinden rahatsızdırlar. Ayrıca ışığa karşı artmış bir hassasiyet durumu mevcuttur. Daha az sıklıkla kızarıklık, göz yorgunluğu ve sabahları gözde ipliksi birikintilerden şikayet ederler.

Oral Tutulum: Kserestomi yani ağızda kuruluk SS'nin en önemli oral semptomudur. SS'li hastaların yaklaşık %80'inde oral tutulum mevcuttur (162, 188). Ağız kuruluğu tükürük bezlerindeki azalmış tükürük üretimi sonucunda meydana gelmektedir. Histopatolojik değerlendirmede etkilenen majör ve minör tükürük bezlerinde kronik ve progresif bir lenfosit infiltrasyonu gözlenmektedir. Minör tükürük bezlerinde görülen lenfosit infiltrasyonun büyük çoğunluğunun CD4+ T yardımcı hücreler tarafından meydana geldiği ve bu lenfositlerin sıklıkla periduktal bölgelerde lokalize olduğu bildirilmiştir (33). Bundan dolayı farklı derecelerde hiposalivasyon meydana gelmektedir. Sellüler infiltrasyonun büyük bölümünü B lenfositleri oluşturmaktadır (74, 182). CD4 hücreleri tarafından üretilen sitokinlerin (5) veya baskılayıcı T lenfositlerinin (176) etkilenen bezlerde B lenfositlerinin hiperaktivasyonunun stimule edilmesinde rol oynadıkları düşünülmektedir. Bu durum hipergamaglobulinemiye ve çok çeşitli organa özgün ve organa özgün olmayan otoantikörlerin üretilmesine yol açar (176). Tükürük bezlerindeki hasar geri dönüşümsüzdür (189).

Oral dokuların devamlılığı büyük oranda tükürük bezlerinin sekresyon özelliğine bağlıdır; tükürüğün sert ve yumuşak dokular üzerinde temizleyici, kayganlaştırıcı, remineralizasyon ve antimikrobiyal özelliği vardır (55, 63, 131). Bu nedenle tükürüğün kalitesinde ve miktarındaki değişiklikler hastaların hayat standartını düşürmektedir (87, 120, 176). Hastalar özellikle kuru gıdaların yutulması sırasında karşılaştıkları güçlüklerden şikayet ederler. Bu nedenle gıda tüketimi esnasında sıvı alımı artmış durumdadır.

Fiziksel muayenede kuru, eritamatöz ve atrofik oral mukoza, dilin dorsal kısmında filiform papillalarda atrofi göze çarpar. Dilin yüzeyinde kırışıklar, lobuller ve bunların arasında derin fissürlerin oluşumu kırmızı et görünümünü oluşturur (125, 162). Oral mukoza ve dilin fiziksel muayenesi sırasında ağız aynasının temas ettiği alanlara yapışması karakteristik bir bulgudur. Coğrafik dille SS'li olgularda çok nadir rastlanılmaktadır (190). Yapılan bir çalışmada primer ve sekonder SS'li olguların oral muayeneleri sonucunda primer SS'li hastalarda %62 oranında dilin dorsal bölgesinde eritamatöz yapılara, %24 oranında anguler şelite, %19 oranında eritamatöz bukkal / vestibuler bölgelere, %24 oranında eritamatöz yumuşak damağa rastlanılmış ve bu bulgular sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (190). Aynı çalışmada sekonder SS'li hasta grubunun yapılan

oral muayenesinde ilgili yapılarda primer SS'li hasta grubunun oral muayene sonuçlarına benzer bir tablo ortaya çıkmış, ancak bukkal/veüstibüler yapılarda sağlıklı bireylere oranla anlamlı derecede bir fark gözlenmemiştir. Tad değişikliği, ağızda yanma hissi, artmış çürük insidansı, hareketli protez kullanım güçlüğü, konuşma güçlüğü, bazı gıdalara karşı aşırı duyarlılık, acı ve metalik tad, ağızda yanma hissi, tükürük bezlerinde ağrı, oral enfeksiyonlara açıklık ve kandidiazis SS'de tükürük azlığına bağlı olarak gelişen başlıca komplikasyonlardan birkaçıdır (162, 188, 189).

Oral kandidiazis baş ve boyun maligniteleri için radyoterapi görmüş bireylerde, kemoterapi esnasında, diyabette, hormonal düzensizliklerde, bazı ilaç kullanımları esnasında, anemide, beslenme yetersizliğinde, kortikosteroid veya antibiotiklerin uzun süre kullanımında, HIV enfeksiyonlarında, lösemide ve lenfomada görülür. SS'de oral kandidiazis gelişimi bir çok araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir (85, 125). SS'li olgularda görülen kandidiazis kronik eritematöz kandidiazisdir (85, 190) ve sıklıkla ağızda etkilenen bölgeler dil, damak ve dudak köşeleridir. SS'li olguların oral florasından elde edilen mantar türleri arasında en sık olarak izole edilen cins %66'lık bir oranla *C. albicans*'dır; diğer candida türler *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis* ve *C. parapsilosis*'tir (190). Celeste ve arkadaşları toplam 22 Sjögren sendromlu hastayı oral kandidiazis yönünden değerlendirmişler, oral kandidiazis görülme sıklığının sağlıklı bireylere oranla anlamlı derecede yüksek olduğu sonucuna varmışlardır (4). Armondo ve arkadaşları 21'i primer, 29'u sekonder olmak üzere toplam 50 Sjögren sendromlu olgu ile çalışmışlar, oral kandidiazise SS'li olgularda %74 rastlarlarken sağlıklı bireylerde oral kandidiazis'in görülme sıklığını %23 olarak sunmuşlardır (105). Kindelan ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada Sjögren sendromlu olgular sağlıklı kserestomik bireyler ile karşılaştırılmış, ağızda benzer tükürük varlığında her iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiş ve bu nedenden dolayı SS'li olgularda oral kandidiazis görülmesinin immunolojik nedenlerden olmadığı altı çizilmiştir (190). Yine aynı çalışmada Primer ve Sekonder SS'li olgu gruplarında oral kandidiazis görülme sıklığı açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Sweet ve arkadaşları, SS'li oral kandidiazisi bulunan hastaların tükürük kalproktin seviyelerinin artmış olduğunu buna karşın HIV ile enfekte oral kandidiazisi bulunan hastaların tükürük kalproktin seviyelerinin azaldığını

bildirmişlerler, bu durumun HIV ile enfekte bireylerde oral kandidiazisin etyolojisinde predispozisyon oluşturan bir faktör olarak yorumlanabileceğini rapor etmişlerdir (195).

SS'li olgularda tükürüğün miktarının azlığına bağlı olarak diş çürükleri insidansında artma bildirilmiştir. Dişlerin özellikle diş çürüğü oluşma riski düşük olan servikal, insizal ve tüberkül tepelerinde devamlı deminerilizasyona bağlı olarak progresif ve agresif çürüme meydana gelmektedir (19, 23). Dental erozyona sık rastlanılır. SS'li olguların bir çoğunun edante ağızlara sahip olmalarının nedenini bu durum kolayca açıklamaktadır (19). Daniels ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada primer SS'li hasta grubunun %63'ünde, sekonder SS'li hasta grubunun %45'inde servikal, insizal veya atipik çürüklere rastladıklarını bildirmişlerdir (42). Armando ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada bu tipte çürüklere rastlama insidansları primer ve sekonder SS'li hasta grupları için %88 ve %80 olarak verilmiştir (189). Edante ağıza sahip SS'li hastaların %68'i diş kayıplarının nedeni olarak hastalıklarını göstermektedirler (123). Christensen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada toplam 53 primer SS'li hasta grubunun oral muayenesi sonucunda, bu grup hastaların sağlıklı bireylere oranla daha fazla diş çürüğü ile karşı karşıya kaldıkları ve daha radikal dental tedavilere ihtiyaç duydukları bildirilmiştir (38).

SS'li olgularda düşük miktarda tükürük üretimine bağlı olarak dental plağın oluşma süresi kısalmıştır. Tükürük dental plağı maturasyon fazında etkilediğinden diştaşı formasyonu daha hızlı olmaktadır. Bu hasta grubunda periodontal hastalıkların az sıklıkla görüldüğü bildirilmiş ise de Tseng ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada SS'li olgularda peridontal hastalıkların gelişme riskinin sağlıklı bireylere oranla 2.2 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (142). Yapılan çalışmalarda artmış plak indeksi skoru, alveoler kemikte kayıp, artmış sondalama derinliği, yüksek kanama insidansı ile ataşman kayıpları bildirilmiştir (142, 202). Lundstöm ve Lindström primer SS'li olgularda %9 oranında ağır dereceli periodontitise rastladıklarını bildirmişlerdir (123). Buna karşılık olarak Pedersen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada bu hasta grubunda artmış periodontal hastalık oluşma riskinin bulunmadığının altını çizmişlerdir (155). Çelenligil ve arkadaşları bu iki farklı sonucun nedenini, dişeti oluşu sıvısının direk olarak tükürüğün azlığından etkilenmediğini, büyük oranda dental plağın birikmesinden etkilendiğini bildirerek açıklamaya çalışmışlardır (32).

Parotis veya majör tükürük bezi büyümeleri sıklıkla primer SS'li olgularda görülmesine karşın (%60) tüm SS'li olguların %24'ünde görüldüğü bildirilmiştir (98). En sık etkilenen majör tükürük bezi parotis olup, şişlik nadiren tek taraflıdır. Antibiotiklerle baskılanabilir ama kronik ve aralıklarla seyreden bir tablo çizer. Bazı çalışmalarda tüm SS'li olguların %30-40'ında parotis şişliklerine rastlanıldığı bildirilmiştir (189). Genel olarak çift taraflı olarak tespit edilen bu sert şişlikler palpasyonda hassas değildir (175). Erişkin SS'li olgularda parotis şişlikleri teşhisin önemli komponentleri değildir (39). Sıklıkla hastalığın sikka komplikasyonları ön plandadır. Buna karşılık çocuklarda SS'in en önemli teşhis kriteri bu tekrarlayan, antibiotiklere cevap vermeyen parotis şişlikleridir ve teşhis edilen hemen hemen tüm pediatrik SS'li olgular hastalığın primer tipidir (39). Nikolaos ve arkadaşları 4 yaşında çeşitli aralıklarla tekrar eden ve antibiotiklere cevap vermeyen bilateral parotis şişliği hikayesi bulunan hastanın primer SS'li bir olgu olarak tanımlamışlar ve hastanın klinik muayenesinde SS'in başka herhangi bir komplikasyonuna rastlamamışlardır (189). Drosos ve arkadaşları pediatrik SS hastalarının %77'inde parotis bezi şişliklerine rastlamışlardır. (39). Ostuni ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada pediatrik SS'li olgulardan farklı olarak erişkin SS'li hastalarda bez tutulumlarının daha az rastlandığının altını çizmişlerdir (39). Chudwin ve arkadaşlarının yaptıkları retrospektif çalışmada teşhis ettikleri tüm pediatrik SS'li olguların hepsinde parotis bezi şişliklerinin varlığını bildirmişlerdir. Anaya ve arkadaşları 5 pediatrik SS'li olguyu takdim ettikleri çalışmada, parotitisin teşhiste en önemli kriter olduğunu vurgulamışlardır (39). Tomiita ve arkadaşlarının yaptıkları epidemiyolojik çalışmada toplam 42 pediatrik primer SS'li olgunun hiçbirinde sikka semptomlarına rastlamadıklarını bildirmişlerdir (39). Pediatrik SS'li olguların teşhisi için neredeyse en önemli kriter olan parotis şişliklerinin bu nedenle benign rekürrent parotitisle, Burkitt Lenfoma ile, streptokokal ve stafilokokal enfeksiyonlar ile ve Epstein-Barr virüs enfeksiyonları ile ayırıcı tanısının yapılması önemlidir (39).

Diğer Organ Tutulumları

Vasküler Tutulumu: Vaskülitler SS'li olguların yaklaşık %5'inde görülmektedir. Nedeni tam olarak bilinmemekle beraber genelde küçük ve orta büyüklükte damarlar etkilenmekte ve karşımıza sıklıkla purpura, rekürrent ürtiker, deri ülserasyonları ve mononörit şeklinde çıkmaktadır (98, 147). Raynaud fenomeni primer SS'li olguların yaklaşık üçte birinde görülmektedir (183, 147). Abdominal ve mezenterik vaskülitlerin görüldüğü bildirilmiştir (132).

Pulmoner Tutulum: SS'li olgularda trakeobronşiyal mukozanın kuruluşuna bağlı olarak interstisyel akciğer hastalıkları bildirilmiştir (162). Bu tablo hafif derecede seyreder, subklinikdir ve ancak hastanın tam fonksiyonel veya radyolojik değerlendirmesi sonucu ortaya çıkar (98). Akciğerin radyolojik değerlendirilmesi sırasında nodüller veya mediatenal lenfadenopati fark edilirse hasta psödolenfoma veya aşikar lenfoma açısından muhakkak değerlendirilmelidir (98).

Gastrointestinal Tutulum: SS'li olgularda farinksin ve özafagusun kuruluşuna bağlı olarak disfaji meydana gelmektedir (165). Gastrik mukoza biopsi örneklerinde kronik atrofik gastritis ve tıpkı minör labiyal tükürük bezi biopsi örneklerinde olduğu gibi lenfositik infiltrasyonlar gözlenmektedir (98). Akut veya kronik pankreatitis nadiren bildirilmiştir (98). SS ile kronik karaciğer hastalıkları arasındaki ilişki çok net bir biçimde ortaya çıkarılmıştır. SS'li olguların %70'inde karaciğer enzimleri ve alkalen fosfataz değerleri yüksek bulunmuştur. Ayrıca sekonder SS'li olguların birçoğunda primer bilier siroz teşhis edilmiştir (203).

Renal Tutulum: SS'li olguların üçte birinde üriner asidifikasyon testi anormal değerlerdedir ve yine bu hastaların çoğunda distal renal tubuler asidozis görülmektedir (162). Bu durum çoğu kez hastaya herhangi bir şikayet vermemekle beraber tedavi edilmediği takdirde böbrek taşlarının oluşumuna ve nefrokalsinozise yol açar (98). Primer SS'li olgularda glomerulonefrit görülebilir (62).

Nöromusküler Tutulum: SS'li olguların yaklaşık %10-20'unda periferik duysal veya duysal-motor nöropatiler görülmektedir (162). Duysal nöropatilerin küçük damarların vaskülitleri sonucu geliştikleri bildirilmiştir (98). Karpal Tünel sendromu ve kraniyal nöropati nadiren görülür (162). Bu hasta grubunda anksiyete, depresyon ve kişilik bozuklukları sık görülmektedir (162).

Pediyatrik Sjögren Sendromlu olgularda parotis bezi şişlikleri ve sıkka komplikasyonlarının yanı sıra diğer organ tutulumları bildirilmiştir. Bartunkova ve arkadaşları, 8 çocuk SS'li hastada yaptıkları incelemeler sonucunda ateş, halsizlik, vulvovajinit gibi non-spesifik bulguların yanında renal tubuler asidozise ve santral sinir sistemi tutulumlarına da rastladıklarını bildirmişlerdir (39). SS'li çocuk hastalarda ayrıca hepatit, poliartritler ve Raynaud fenomeni de görülmektedir (39). Anaya ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada primer SS'li çocuk hastaların % 51.3'ünde nörolojik, dermatolojik, vasküler, gastrointestinal ve hematolojik tutulumların varlığından bahsetmişlerdir (176).

Sekonder Sjögren Sendromu: Sjögren Sendromu, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, skleroderma ve diğer otoimmün patogeneze sahip hastalıklar ile ilişkili halde ise sekonder formundan bahsedilir (189). Sekonder SS'li olguların ancak üçte birinde vaskulit, pulmoner fibrozis, renal tubuler asidozis ve nöropati gibi ekstrasgladüler tutulumlar görülür (10). Bahsi geçen bu otoimmün hastalıkların içinde Sekonder SS'nun en sık ilişkili olduğu hastalık romatoid artritdir. Bazı durumlarda romatoid artritin teşhis edilmesi nedeniyle sekonder SS'un teşhisi gecikebilir (10). Andonopoulos ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada romatoid artrit teşhisi yapılmış olguların %5'inde klinik olarak SS, %20'sinde ise subklinik olarak SS belirlenmiştir (10). Romatoid artrit ile ilişkili olan sekonder SS'li olgularda parotis veya diğer majör tükürük bezlerindeki şişlikler, lenfadenopatiler ve renal tutulumlar nadiren görülürler (kitapda). Sistemik lupus eritematozus ile ilişkili olan sekonder SS'li olgularda artralji, periferik nöropati ve glomerulonefrit sık görülür (98). 31 Sekonder SS'li çocuk olgu ile yapılan bir çalışmada, hastaların %41'inde juvenil artrit, %29'unda sistemik lupus eritematozus ve %26'sında mikst konnektif doku hastalıkları görülmüştür (39). Tomita ve arkadaşlarının 19 sekonder SS'li çocuk hasta ile yaptıkları çalışmada vakaların büyük bir bölümünün (%65) sistemik lupus eritematozus ile ilişkili oldukları tespit edilmiştir (39).

Yapılan başka bir çalışmada 12 sekonder SS'li çocuk olgunun 5'inde sistemik lupus eritematozus, dördünde mikst konnektif doku hastalıkları rapor edilmiştir (39).

Teşhis

Günümüze kadar SS'in tanısında uluslararası kabul görmüş beş kriter mevcuttur; bunlar Kopenhag (197), Japon (89), Yunan (181), Kaliforniya-Fox (66) ve Avrupa Komisyonu (205) kriterleridir. Avrupa Komisyonu Kriterleri daha uniform bir sınıflandırma sistemi yapılabilmesi için hazırlanmış olup günümüzde Kaliforniya Kriterleri ile beraber SS'nun tanısında en çok kabul gören ve kullanılan kriterlerdir (188).

Kaliforniya Kriterleri

1. Keratokonjunktivitis Sikka
 - a) Schirmer testi ile azalmış gözyaşı akışının tespiti (5 dakika içerisinde 9 mm'den daha az ıslanma)
 - b) Rose Bengal veya Florescein boya ile artmış boyanma
2. Kserostomi
 - a) Subjektif semptomlar
 - b) 3 dakika içerisinde azalmış bazal ve stimule edilmiş akış miktarı
3. Normal bukkal mukozadan elde edilen minör tükürük bezi patolojisi (Greenspan skalası kullanılarak belirlenmiş fokus skoru $\geq 2/4 \text{ mm}^2$)
4. Herhangi bir spesifik antikorun varlığı (Romatoid faktör, antinükleer antikor, Ro ve La)

Teşhis edilmiş lenfomalı, graft-versus-host hastalıklı, AIDS'li, sarkoidozlu, hepatit C veya retrovirus enfeksiyonu olan ve antikolinerjik yan etkileri bulunan ilaçları kullanan hastalar dışındaki bireyler kriterler için göz önünde bulundurulacaklardır. SS teşhisinin konabilmesi için yukarıda sayılan bu dört kriterin varolması şarttır. 3 kriterin varlığında muhtemel SS'nun varlığından bahsedilir.

Avrupa Komisyonu Kriterleri

1. Subjektif olarak belirtilen gözyaşı azalması
2. Subjektif olarak belirtilen ağız kuruluğu
3. Anormal oftalmatolojik test sonuçları, Rose Bengal skoru (≥ 4 van Bijtersveld) veya Schirmer Testi (5 dakika içerisinde 5 mm'nin altındaki değerlerin varlığında)
4. Minör tükürük bezi biyopsi fokus skoru $\geq 1/4 \text{ mm}^2$
5. Tükürük bezi tutulumu; en sık kullanılan 3 üç testten en az birinde anormal sonuç(stimule edilmemiş tükürük akış hızı $\leq 1.5 \text{ ml/15 dak}$, veya sialografi, veya sintigrafi
6. Serumda spesifik antikorlar olan Ro veya La'nın varlığı

Teşhis edilmiş lenfomalı, graft-versus-host hastalıklı, AIDS'li, sarkoidozisli, sialoadenitli ve kserostomiye yol açan yan etkileri bulunan ilaçları kullanan hastalar dışındaki bireyler kriterler için göz önünde bulundurulacaklardır.

Başka herhangi bir hastalığı bulunmayan bireylerde geçerli olmak kaydıyla Primer SS teşhisi konabilmesi için 6 kriterden en az 4'ünün olması gerekmektedir. Potansiyel başka bir hastalığı bulunan (diğer konnektif doku hastalıkları) bireylerde geçerli olmak kaydıyla Sekonder SS teşhisi konabilmesi için 3., 4. ve 5. kriterden en az biri veya iki tanesi olması gerekmektedir.

Görüldüğü gibi Avrupa Komisyonu Kriterleri ile Kaliforniya Kriterleri arasında bazı farklar bulunmaktadır. Bu nedenle bir hastaya SS teşhisi konulabilmesi için tek bir kriterler sistemi seçilmesinin önemi büyüktür. Yapılan çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda farklı araştırmacıların farklı kriter sistemleri kullandıkları görülmektedir. Yapılan bir çalışmada Kaliforniya Kriterleri baz alınarak SS teşhisi konmuş hastalar Avrupa Komisyonu Kriterlerine göre tekrar sorgulanmış, bu hasta grubunun ancak %15'ine Avrupa Komisyonu Kriterlerine göre SS teşhisi konabilmiştir (188). Bu durum SS hakkında yapılan tüm çalışmalarda kıyaslama yönünden problemler doğurmaktadır.

Çocuklarda SS'nun teşhisi için uluslar arası kabul görmüş tanı kriterleri mevcut bulunmamaktadır. Bartunlova ve arkadaşları, Avrupa Komisyonu Kriterlerinin bazılarını çıkararak (ağız ve göz kuruluğu) ve bazı kriterler ekleyerek (rekürrent parotit, alerjik veya enfeksiyöz etyolojisi bulunmayan konjunktivit, vulvovajinit gibi diğer mukozal yüzey tutulumları, lökopeni, yüksek sedimentasyon, renal tubuler asidozis gibi) yeni bir düzenleme yapmaya çalışmışlardır (196). Buna karşılık çocuk SS'li olgular ile ilgili günümüzde yapılan çalışmalarda Avrupa Komisyonu Kriterleri geçerli kriterler olarak kullanılmaktadır (120, 123).

Laboratuvar Testleri

SS'li olguların dörtte birinde hafif dereceli anemi görülmektedir. Lökopeni hastaların %10'unda görülürken trombositopeni nadiren görülür. Artmış eritrosit sedimentasyon değeri sıklıkla görülür (98). Primer SS'li olguların % 80'inde hipergammaglobulinemi görülmektedir (98). Serum IgA değerinin artmış olduğu bilinmektedir (17). Antigastrik parietal hücre, tiroglobulin tiroid mikrozomal, mitokondrial ve tükürük bezi antikorları gibi organa özgü antikorların varlığı kadar SS'li olguların % 70'inde IgG'nin epitoplarına karşı oluşmuş romatoid faktör (RF), antinükleer antikorlar (ANA) ve anti-histon gibi organa özgü olmayan otoantikorların bulunduğu bilinmektedir (162, 58). 35 primer SS'li hastanın klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirildiği bir çalışmada ANA %94, anti-Ro %85 ve anti-La %35 oranlarında pozitif bulunmuştur (102). Bu otoantikorların varlığının poliklonal B-hücre aktivitesi sonucunda oluştuğu düşünülmektedir (162). Gene tüm SS'li olguların % 42-60'ında serumda ribonukleoprotein antijenleri olarak bilinen SS-B (La) (48kd) ve SS-A (Ro) (60 kd ve 52 kd)'nın varlıkları tespit edilmiştir (59, 196). Primer SS'li olguların % 95'inde SS-A'nın, % 87'sinde SS-B'nin varlığı gösterilmiştir (162). Bu antijenler ile ilgili otoantikorların (anti-Ro ve anti-La) hastalığın semptomlarının erken ortaya çıkışı, hastalığın süresinin uzaması, parotis bezi büyümeleri, splenomegali, lenfadenopati ve vaskulit ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (128, 129). Kolinerjik antikorun primer SS'li hastaların % 100'ünde bulunduğunu ve bu durumun Ro ve La antikorlarının varlığından bağımsız olduğunu bildiren başka bir çalışmada serumda muskarinik asetilkolin reseptörlerine karşı

oluşmuş antikorların varlığının primer SS'in gelişiminin patofizyolojisinde bir faktör olarak değerlendirilebileceği bildirilmiştir (24). Hipergammaglobulinemi ile serumda RF, anti-SS-A ve anti-SS-B antikorları değerlerinin periduktal lenfositik infiltrasyon varlığı ile doğru orantılı olduğu bildirilmiştir (170). Tüm SS'li olguların yaklaşık yarısında serumda duktal epitelyal hücrelere karşı otoantikorların varlığı saptanmıştır (8). SS'li hastaların bir bölümünde endotelyal hücrelere karşı otoantikorların varlığı tespit edilmiş, bu durumun diğer bir çok otoimmün hastalıkta da geçerli olduğu göz önüne alınarak SS'in teşhisi için kriter olmadığı ve SS'de vaskülit tutulumunun nedeni olmadığı belirtilmiştir (162). C-reaktif protein konsantrasyonlarının primer SS'li olgularda normal düzeyde bulunduğu, sekonder SS'li hastalarda artmış olduğu bildirilmiştir (162).

Teşhiste Kullanılan Testler

1. Oftalmatolojik Testler

- a) *Schirmer Gözyaşı Testi:* Lakrimal bezlerin gözyaşı sekresyonunu değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır. Test, 30 mm uzunluğundaki strip veya filtreli kağıtların kullanımı ile yapılmaktadır. Strip alt göz kapağının içine yerleştirilerek ve aşağıya sarkacak şekilde asılı bırakılır. Beş dakika içinde 5 mm'den daha az ıslanma yetersiz gözyaşı üretiminin güçlü bir göstergesidir. Ancak bu durum asla keratokonjunktivit olarak yorumlanmamalıdır (98).
- b) *Rose Bengal Boyama:* Anilin bir boyadır ve devitalize veya zarar görmüş kornea ve konjuktivanın epitelini boyama özelliği vardır. Boyama sonrası keratokonjuktivit varlığı hafif ışık altında kolayca tespit edilebilir (98).
- c) *Gözyaşı film tabakasının saptanması:* Göze bir damla florescein damlatılır. Gözün kırılması sonrası film tabakası üzerindeki koyu alanlar ölçülür. Film tabakasının hızlı kopması veya dağılması, müsin veya lipid tabakası anormalliğini gösterir (98).

2. *Tükürük Bezlerinin Değerlendirilmesi*

a) *Dudak Biyopsisi:* Alt dudağın iç kısmında normal görünümlü mukoza alanında yapılır. Dudağın orta hattı ile kommissür arasında bir alana sadece epitel derinliğinde 1.5-2 cm uzunluğunda bir kesi yapılır; beş veya daha fazla sayıda minör tükürük bezi eksize edilir, patolojik incelemeye gönderilmek üzere fiksasyon işlemi yapılır ve kesi suture edilir (43). Tükürük bezinin histopatolojik incelemesinde mononukleer infiltrasyon periduktal yıkımı gösterir; bu bulgu primer SS'li olgularda sık rastlanılır (188). Elli veya daha fazla sayıda lenfositin bir araya gelerek oluşturduğu topluluğa 'fokus' adı verilir; 4 mm²'lik alanda toplam fokuslar sayılır (14, 115, 206). Bu metod günümüzde SS'in en etkin oral diyagnostik testi olarak kabul edilmektedir (43) ama sensivitesi ve spesifitesi açısından kesin teşhis için tek başına yeterli değildir (188). Yapılan çalışmalarda yanlış negatif cevap değerleri %18-40 arasındadır (115, 116), ayrıca hastalığın erken evrelerinde lenfositik infiltrasyonun gözlenmediği de bildirilmiştir (8). Bu tip durumlarda dudak biyopsisinin belli zaman aralıklarında tekrarlanması önerilmektedir (195). Biyopsi sonucu negatif olan ve hastalığın erken subjektif semptomlarını gösteren hastalarda dudak biyopsisi 1 yıl sonra tekrarlanmış, negatif biyopsilerin büyük çoğunluğunun pozitif sonuçlandığı tespit edilmiş (116) veya ilk infiltrasyonel skorlarında artma meydana gelmiştir (99). Lenfositik infiltrasyonun dinamik bir yapısının olduğu bildirilmiş ve zamandan zaman değişiklikler gösterebildiği rapor edilmiştir (188). Bu nedenle majör ve minör tükürük bezlerindeki hasarlar eşit olmayabilir. Dudak biyopsisinin komplikasyonları, kassal, sinirsel ve damarsal dokulara azami dikkat gösterildiği takdirde çok azdır. Yapılan bir çalışmada, hastalar biyopsi sonrası operasyona bağlı hafif dereceli rahatsızlık belirtmişler, hastaların %98'i bu işlemi rahatlıkla tekrar yaptırabileceklerini söylemişlerdir (188). Tohrü ve arkadaşları sikka şikayetleri bulunan 107 hastada yaptıkları çalışmada parotis bezinin sialografik değişiklikleri ile labiyal tükürük bezi histopatolojik bulguları arasındaki ilişkiyi incelemişler, SS sendromu teşhisi konulan hastaların parotis bezlerindeki sialografik değişikliklerin çoğu vakada labiyal tükürük bezlerindeki periduktal lenfositik infiltrasyon bulguları ile uyumlu olduklarını göstermişlerdir (171). Gene

aynı çalışmada her iki bulgunun SS'na bağlı periferel kandaki immunolojik bozukluklarla yüksek uyumluluğuna dikkat çekmişlerdir. Diğer araştırmacılar da SS'li olgularda dudak biyopsinin, otoantikorların ve keratokonjuktivitinin varlığı ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (188). Yukiko ve arkadaşları SS'li olguların dudak biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesinde, tükürük bezlerindeki lenfoepitelyal adacıklar ile iltihap hücreleri arasında direk bir ilişkinin bulunmadığını ancak iltihap hücrelerinin miktarını etkileyebileceklerini belirtmişlerdir (211).

- b) *Sialometri*: Bu metod ile tüm bezlerin aynı anda veya tek bir bezin, stimule edilmiş veya edilmemiş tükürüş akış fonksiyonu ölçülebilir. Stimule edilmemiş tükürük toplama en kolay metoddur (188). Tükürük 5 veya 15 dakikalık zaman dilimlerinde toplanır; dakikada 0.1 ml'den daha az tükürük miktarı yetersiz kabul edilir (188). Bu metodun sonucunda, hastalığın erken evrelerinde ve 1 yıl sonra yapılan ölçümlerde yakın değerler bulunmaktadır (188). Metod, dişhekimisi muayenehanesinde veya kliniklerinde kolaylıkla uygulanabilir, fakat yapılan çalışmalarda metodun sensitivitesi % 46-82 arasında değişen değerlerde bulunduğundan teşhis için asla tek başına değerlendirilmemelidir (188). Tek bir bezin tükürük akış fonksiyonunu belirlemek için özel aletlere ve eğitilmiş personele ihtiyaç duyulmaktadır. Bu metotta sıklıkla parotis bezinin tükürük akış fonksiyonu ölçülmektedir. Stimulasyon sonrası Stenon kanalında özel bir tüp aracılığı ile tükürük toplanır. 3 dakikalık zaman diliminde 0.5ml'den daha az miktarlar yetersiz kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda bu metodun sensitivitesi %66-87 arasında bulunmuştur (188). Dudak biyopsisine yanaşmayan hastalar için sialometri sonuçlarının otoantikorların varlığı ile birlikte değerlendirmenin doğru olacağı rapor edilmiştir (191). Hay ve arkadaşları bu metodun hastalığın erken evrelerinde tercih edilmemesi gerekliliğini savunmuşlardır (41). Vitali ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada sialometri uygulanan tüm SS'li olguların %45'inde normal değerlere ulaşılmasına rağmen (14) bu grup hastaların monitorize edilmesinde ve değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılması gereklidir.

- c) *Sialografi*: Kontrast bir maddenin tükürük bezi kanalına retrograd olarak verilerek, bezin yapısının incelenmeye çalışıldığı bir metoddur. SS'li olguların sialografisinde karakteristik özellik 'kar yağışı' veya 'yılbaşı ağacı' görünümüdür. Eğer bezdeki hasarın boyutu ağır derecede ise bazı yapılar gözlenemez. Yıllardır kullanılmasına rağmen test ağırlı, riskli, tekrar edilmesi güç ve zaman alıcıdır. Sialografi, bez disfonksiyonu ağır dereceli ise kontrendikedir (188). Yapılan çalışmalarda metodun daha az ağırlı olabilmesi için yağlı kontrast maddeler yerine su bazlı kontrast maddeler kullanılmış ve benzer sonuçlar elde edilmiştir (205). SS'li olguların %72-86 'sında sialografi sonuçlarına göre sialektazi teşhis edilmiş; bu bulgu dudak biyopsisi sonucu ile birlikte değerlendirildiğinde yüksek doğru pozitif sonuç elde edilmiştir (188). Kazunori ve arkadaşları, SS'in teşhisinde ultrasonografi (USG) ile sialografiyi karşılaştırmışlar, sialografinin teşhiste doğruluk yüzdesinin hem erken evre hemde ileri evre olgularda USG ile karşılaştırıldığı takdirde çok yüksek olduğunun altını çizmişler, buna karşın sialografinin ağırlı bir metod olması nedeniyle hastaların öncelikle USG ile değerlendirilmesinin, pozitif sonuç çıkmaması halinde sialografinin uygulanmasının doğru olacağını bildirmişlerdir (213).
- d) *Sintigrafi*: Bu metod ile tükürük bezlerinin fonksiyonu değerlendirilir. Sintigrafide sodyum perteknatın ^{99m}Tc izotopu kullanılır ve bu markerın tükürük bezlerindeki yoğunluğu ölçülür (188). Yapılan çalışmalarda bu testin sensitivitesi %75-87, spesifitesi %54-79 olarak bulunmuştur (205). Tekrarlanmasının güçlüğü ve yalnızca hastane ortamında yapılabilmesi gibi bazı dezavantajları vardır (84).

Teşhis Kriterleri Olarak Kabul Edilmeyen Fakat Tükürük Bezlerinin Değerlendirilmesinde Kullanılan Testler

- a) *Sialokimya*: Bu teknik ile tükürüğün organik ve inorganik komponentleri değerlendirilir. Değerlendirme için elektroforez, ELISA, Western blot ve immunofloresans gibi metodlar kullanılmaktadır (188). Böylece, tükürük bezlerindeki hasara bağlı olarak sekresyon içeriği ve lokal iltihap aktivitesi

izlenebilir. Yapılan çalışmalarda SS'li olgularda tükürükte farklı proteinlerle çalışılmıştır (188). Bunlar arasında salgısal IgA, laktoferrin, lizozim, β_2 -mikroglobulin, romatoid faktör ve Ro ile La sayılabilir (188). Ca^{++} (154), Mg^{++} , K^+ , Na^+ ve Cl^- değerleri farklı çalışmalarda incelenmiş ve SS'li olguların birçoğunda anormal değerlere rastlanılmıştır. Yapılan bir çalışmada sekonder SS'li olgularla yaptıkları çalışmada tükürükte IgA, laktoferrin ve β_2 -M konsantrasyonlarını incelemişler, SS'li olguların teşhisine yönelik olarak yararlı markerlar olabileceklerini belirtmişlerdir (14). SS'li olgular ile çalışan Levy ve arkadaşları IgA'nın sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede artmış olduğunu vurgulamışlar (117), Swaak ve arkadaşları ise tükürükteki β_2 -mikroglobulin konsantrasyonunun SS'nun teşhisine yardımcı bir kriter olabileceğini belirtmişlerdir (194). İbtisam ve arkadaşları SS'li olgular ile sağlıklı bireylerden toplamış oldukları tükürük örneklerini 3 farklı elektroferez yöntemi (SDS-PAGE, Aniyonik-PAGE ve IPG) kullanarak karşılaştırmışlar, sonuçların elektroferez yöntemine bağlı olarak değişken olmakla beraber, her 3 yöntem ile yapılan değerlendirmelerde SS'li olgularda tükürük proteini P-4.25'in varlığının anlamlı derecede artmış olduğunu belirtmişlerdir (8). Scully ve arkadaşları, SS'li olgularda tükürük içeriğinin değerlendirilmesinin çok az bir diyagnostik değeri olduğunu vurgulamışlar, neden olarak da zaten sekresyon aktivitesi düşük olan SS'li olgulardan yeterli hacimde tükürük toplayabilmenin çok güç olmasını göstermişlerdir (175).

- b) *Tükürükde otoantikörlerin değerlendirilmesi:* SS'li olguların birçoğunda anti-Ro (SS-A) ve anti-La (SS-B)'nin serumda artmış halde bulunmalarının bilinen bir hematolojik özellik olmasına karşın, sekresyon yapan organlarda ne gibi bir rolleri oldukları bilinmemektedir (188). Ro ve La'nın varlıkları SS'li olgularda dudak biyopsi skorları ve ekstraplanduler tutulumlar ile ilişkilidir. Sreebny ve arkadaşları, SS'li olguların %84'ünün tükürüğünde bu antikörlerin varlığını belirlemişler, buna karşın aynı hastaların serumlarında ilgili antikörlere rastlamadıklarını bildirmişleridir (191). Bu durum hastalığın serum aktivasyonu yönünden ilgi çekicidir. SS'li olguların tükürüklerinde Ro ve La'nın değerlendirilmesi teşhise yardımcı olmakla beraber, tek başına bir değeri bulunmamaktadır.

c) *Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve ultrasonografi (USG):* Her iki görüntüleme yöntemi ile parankim dokuların mükemmel sayılabilecek görüntüleri elde edilebilmekte olup sıklıkla kitlelerin ve kistlerin tanı ve teşhisinde kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu görüntüleme metodlarının SS'in teşhisinde kullanılabileceği belirlenmiş fakat yüksek maliyet ve SS'in teşhisinin çok çeşitli faktörlerin bir arada bulunma özelliği dikkat edilerek pratikte kullanılmaktadır (188). Ancak SS'li olgularda lenfomanın varlığından şüphe duyuluyorsa etkin bir teşhis aracı olduğu rapor edilmiştir (45). USG ile tükürük bezinin dejeneratif bulguları net bir biçimde ortaya konulabilmesine karşın bu dejeneratif değişikliklerin kserostomiye neden olan SS haricinde bir çok hastalıkta da görülüyor olması sebebiyle, USG'nin SS'de etkin kullanım alanı ortaya çıkamamıştır (45). Hisao ve arkadaşları, bilateral lakrimal bez büyümesi gösteren 2 SS'li hastada bilgisayarlı tomografi (BT) ve MRG metodlarını uygulamışlar, bu metodların SS'li olguların bez büyümelerinin lenfoma riski açısından değerlendirilmesinde yararlı olduklarını rapor etmişler, ancak biyopsinin erken evre lenfoma lenfoma taramasında daha etkin olduğunu vurgulayarak, bu metodlar sayesinde minimum komplikasyon riski taşıyan başarılı bir biyopsi planlamasının yapılabileceğinin altını çizmişlerdir (200). Yasuhiro ve arkadaşları, 3 boyutlu sialografik MRG metodu ile bi- veya unilateral, parotis veya submandibuler bez büyümeleri bulunan toplam 20 hastayı incelemişler, bu metodun tükürük bezlerinin çeşitli rahatsızlıklarının hem teşhisinde hem de cerrahisine yardımcı olduğunu belirtmişlerdir (136). Metodun başarısının yüksek oranda operatöre bağımlı olduğunu vurgulamışlar, bu nedenle metodu uygulayacak kişilerin muhakkak teknik eğitim almalarının gerekliliğini belirtmişlerdir (136).

Ayırıcı Tanı

SS'nun ayırıcı tanısı kserostomi, kseroftalmi ve parotis bezi şişliğine yol açan diğer tüm hastalıklar ile yapılmalıdır. Özellikle sarkoidozda SS'ye çok benzer bir klinik tablo ile karşılaşılır; sarkoidozis tanısı konmuş hastaların minör tükürük bezi biyopsilerinde

çoğunlukla Ro(SS-A) ve La(SS-B) antijenlerine karşı otoantikörle rastlanmaz (98). SS'nun ayırıcı tanısı bilateral parotis bezi büyümelerine yol açan jüvenil rekürrent parotit, diffuz infiltratif lenfositöz sendromu, streptokok veya stafilokok enfeksiyonları, Epstein-Barr virus veya sitomegalovirus enfeksiyonları , sialadenosis, pnömatik parotis iltihabı gibi iyatrojenik durumlar, özellikle lenfoma gibi neoplastik hastalıklar ve polikistik parotis hastalığı gibi nadir konjenital hastalıklar ile yapılmalıdır (189). SS'nin sayılan bu hasta grupları ile ayırıcı tanısı minör tükürük bezi biyopsileri ve serumda Ro(SS-A) ve La(SS-B) antijenlerine karşı otoantikörlerin varlığının belirlenmesi ile yapılmaktadır. HIV ile enfekte bireylerde de SS'ye benzer klinik tablonun oluştuğu bildirilmiştir; ağız ve gözde kuruluk, parotis bezi büyümesi, pulmoner tutulum ve lenfadenopati sıklıkla gözlemlenmektedir (98). Hepatit C ile enfekte hastalardan alınan tükürük bezi biyopsilerinde SS'li hastaların biyopsi örneklerine çok benzer bir durum ile karşılaşılmaktadır; Bu grup hastaların yaklaşık %50'sinde kronik lenfotik sialadenitis rapor edilmiştir fakat ayırıcı tanı serumda HCV'ye karşı otoantikörlerin eksikliği ile yapılmaktadır (98).

Tedavi

Sistemik Tedavi

SS'nin tedavisinde yıllar boyunca farklı ilaçlar kullanılmış fakat hiçbiri mononükleer infiltrasyonun oluşmasında azalmaya neden olamamıştır. Bu nedenle SS'nin tedavisinde kullanılan ilaçlar semptomların varlığı ile ilgili olarak planlanmaktadır (162). Bu ilaçlar kortikosteroidler, non-steroid antienflamatuarlar (NSAII), immun düzenleyiciler, immün depressörler ve antibiyotiklerdir. NSAII'lar, kas ve eklem ağrılarının giderilmesinde, kortikosteroidler ise ağır dereceli ekstraplandüler ve glandüler komplikasyonların önüne geçilmesinde kullanılmaktadır (188). NSAII'lara dirençli SS'li olgular bildirilmiş, metotreksatın düşük dozlarda kullanılabileceği vurgulanmıştır (162). Kortikosteroidler düşük dozlarda (15-30mg/gün) ve kür halinde verilmelidirler (188). Siklofosfatamid gibi immunsupresif ajanlar diffuz interstisel pnömoni, glomerulonefrit, vaskulit ve periferik nöropatilerin oluşma insidansının azaltılması amacıyla kullanılmaktadır (98). Ancak bu ilaçların SS'nin prognozunu nasıl etkiledikleri bilinmemektedir. Lenfoma oluşmuş ise tedavi

lenfomanın tipine, lokasyonu ve yayılımına bağı olarak planlanır (98). Sistemik tedavide dikkat edilmesi gereken en önemli unsur, bez sekresyonunu daha da azaltacak ilaçların alınmasının önlenmesi ve başta kandidiazis olmak üzere oral enfeksiyonların oluşma sıklığını arttıracak immun baskılayıcı ilaçların kısa aralıklarla veya dozlarının düşük verilmesidir (188). SS'li çocuk hastalarda öncelikli olarak semptomlara dayalı tedavi uygulanmalı, kortikosteroid tedavisine organ hasarının ortaya çıktığı, belirgin lökopeninin oluştuğu veya klinik semptomların çok ağır derecede seyrettiği durumlarda başlanmalıdır (180). Antibiyotik tedavisi parotisin veya submandibuler bezin ani şişmelerinde enflamasyonu azaltmak ve glandüler abse formasyonuna bağı komplikasyonları önlemek amacıyla kullanılmaktadır (162).

Lokal Tedavi

Lokal uygulanan tedavinin esası, sekresyon yetersizliğine bağı olarak ilgili organ ve dokularda meydana gelmesi muhtemel semptomların önüne geçmektir.

Oral Tedavi: Ne yazık ki, ağız kuruluşunun herkes tarafından kabul görmüş bir tedavisi bulunmamaktadır. Tedavide amaç, hastaların yetersiz tükürük sekresyonundan minimum etkilenecek kadar oral dokuların nemli kalmasının sağlanmasıdır (188). En basit yöntem su, tuzlu su, çay veya sodyumbikarbonatlı suların kullanımıdır. SS'li hastaların büyük çoğunluğu suyu tercih etmektedirler . Su yeterli miktarlarda kullanılmalıdır, aksi takdirde zaten oral dokularda az miktarda bulunan müköz tükürüğün de uzaklaşmasına ve kuru ağız hissinin artmasına neden olur (188). SS'li olguların bazıları tükürük bezi stimülasyonuna cevap verirken bazıları vermezler. Stimülasyon, bazı gıdalar ile, mekanik veya sistemik metodlarla yapılabilir. Asitli besinler aracılığı ile yapılan stimülasyon bazı hastalarda acı hissinin ve mine demineralizasyonunu arttırmaktadır. Şekersiz sakızların çiğnenmesi veya kuru meyva parçalarının (şeftali, vişne ve nektarin) emilmesi bazı hastaların kuru ağız hissinin giderilmesinde faydalı olmuştur (188). Sistemik olarak verilen pilokarpin hidrokloridin, yemeklerden yarım saat önce günde üç kez 5 mg'lık tabletler halinde alındığı takdirde efektif olduğu bilinmektedir. SS'li olgularda tükürük sekresyonunu arttırmak amacıyla akupunktur ve elektrostimülasyon denenmiş fakat tükürük sekresyonunda anlamlı derecede bir fark

bildirilmemiştir (201). Stimulasyona cevap vermeyen SS'li olgularda tek çözüm yapay tükürük kullanımıdır. Yapay tükürük olarak, karboksimetilsellüloz, müsün veya poliakrilik asit esaslı solüsyonlar kullanılmaktadır. Bunlar, özellikle seyahat sırasında, konuşma esnasında veya gece uyanmalarını sık yaşayan hastalarda tercih nedenidir. Florid içeren ve Ph'ı 6 ve üzeri olan yapay tükürük solüsyonları dişlerini kaybetmemiş bireyler için tercih edilirken, florid içermeyen ve Ph'ı 5.5 ve daha az olan yapay tükürük solüsyonları edente ağza sahip hastalarda tercih edilmelidirler (188). Johannes ve arkadaşlarının toplam 42 SS'li olgu ile yaptıkları çalışmada, oral mukozadaki ağır dereceli değişikliklerin tükürük glikoproteinlerinin yani müsünün eksikliğine bağlı olarak geliştiğini rapor etmişler, müsün ihtiva eden pastillerin kullanımının SS'li olguların oral semptomlarının hafifletilmesinde başarılı olduğunu vurgulamışlardır (73). Bazı hastaların yapay tükürük yerine sütü tercih ettikleri bildirilmiştir; Süt içerdiği yüksek kalsiyum ve fosfor nedeniyle remineralasyonu artırır, oral dokuların Ph'ını ayarlar ve mukozanın nemli kalmasına yardımcı olur (207). SS'li hastalar, sayılan bu yardımcı metodlardan kendilerine en uygun olanı zaman içerisinde deneyerek bulmaktadırlar. Hastalar özellikle sigaradan uzak durmalı, kuru gıdaları sıvı almaksızın tüketmemeli ve trisiklik antidepressanlar, antispazmolitik veya anti-Parkinson gibi antikolinerjik yan etkileri bulunan ilaç kullanımını kısıtlamalıdır.

SS'li olgularda diş çürüğü oluşma insidansında anlamlı derecede artma söz konusudur. SS'li olgularda önemli olan, oluşmuş çürüğün tedavisine yönelik çalışmalar yapmak değil diş çürüğünün etyolojik faktörlerini yok edebilme yönünde hazırlıkları tamamlayabilmektir (188). Bu nedenle çürük oluşmasını önleyici dental tedavi önem kazanmaktadır. SS'li olgular dişhekimini 3-4 ayda bir ziyaret etmeli, kontrol radyografileri alınmalı, etkin diş fırçalama tekniklerini öğrenmelidirler (188). Diş fırçalama süresi 5-10 dakika arasında olmalı, fırçalama sonrası diş ipi veya diş arası fırçalar ile interdental bölgelerin temizliğinin sağlanmasına çalışılmalıdır. Diş fırçası yumuşak kıllara sahip olmalıdır. SS'li hastalar dental plağın efektif olarak uzaklaştırılmasında diş hassasiyeti ve mukozit nedeniyle problemler yaşamaktadırlar. Bu nedenle ağız kuruluğu hikayesi bulunan bireyler için hazırlanmış diş macunlarını tercih etmelidirler(189). Rutin yapılan dental çürük aktivite testleri ile karyojenik mikroorganizma miktarı belirlenmeli, artmış halde diyet ve fırçalama tekniği yeniden düzenlenmelidir. 1.000.000 ve üzeri laktobasil sayısının tespit

edidiği durumlarda hastanın şeker alımı kısıtlanmalıdır (188). Karyojenik mikroorganizmaların azaltılmasına yönelik olarak klorheksidinli gargalar veya antimikrobiyal ajanlar kullanılabilir. Bunlar özellikle jel formunda kullanıldıkları takdirde daha etkilidirler. Kullanılacak olan tüm gargara ve ajanların remineralizasyon açısından florid içermesi tercih edilir fakat frajil oral dokuların varlığı nedeniyle alkol içermemelidirler (189). Diyetle dikkat edilmesi gereken en önemli nokta; yumuşak, yapışkan ve likit gıdaların bakteri plağı formasyonunu arttırması, tuzlu ve baharatlı gıdaların oral mukozayı irite etmesi, kafein gibi substanzların kserestomiyi arttırması ve kuru gıdaların ağız kuruluğunun daha fazla hissedilmesine yol açması nedeniyle bu tip besinlerin alımının kısıtlanmasıdır (188). Dişlerin çürüğe karşı dirençlerinin arttırılması amacıyla florid ihtiva eden gargaların veya jellerin kullanımı önem kazanmaktadır. Jel formundaki ajanlar, oral mukozanın iritasyonunu önlemek amacıyla asidik değil nötral olmalıdır. Hastalara özel yapılan akrilik dental plaklar aracılığı ile floridli jel uygulaması sadece dişhekimi muayenahanelerinde değil hastaların evlerinde de yapılabilir hale gelmiştir (188). Floridli ajanların etkinliği konsantrasyonlarına, miktarına ve uygulama süresine bağlıdır. Çürük kavitesi bulunmayan dişlerde fissür örtücülerin kullanımı önerilmektedir. Dental plağın asit üretiminin nötralizasyonu ve tükürük bezlerin sekresyon stimülasyonu amacıyla şekersiz sakızlar kullanılmalıdır. Aktif çürüklerin geçici veya basit restorasyonlar ile tedavi edilmesi ve dolgu materyali olarak cam iyonomerlerin kullanımı önerilmektedir (60). Eğer varolan bir restorasyonda çürük olmaksızın bir fraktür meydana gelmiş ise restorasyon değiştirilmeden fissur sealent ile onarılmalıdır. Kserestomik hastalar ile yapılan bir çalışmada, restorasyon materyalleri kullanım etkinliği bakımından karşılaştırılmış, amalgamın diğer restoratif materyallere göre daha başarılı olduğu vurgulanmıştır (188).

SS'li olgularda özellikle parsiyel ve total gibi hareketli dental protezlerin kullanımının oral mukozada ülserasyonlara, iritasyonlara ve hastada ağrı ile sonuçlanan durumlara yol açması nedeniyle uygun olmadığı bilinmesine karşın çoğu kez bu protezler tek dental restoratif seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır. Binon ve arkadaşları, SS'li olgularda implant destekli protez kullanımını önermişler fakat sekresyon yetersizliğine bağlı olarak yumuşak doku iyileşmesinde enfeksiyon riskinin fazla olması ve yüksek maliyet gibi dezavantajları belirtmişlerdir (22). Hareketli protez kullanan SS'li olgularda, ağız

kuruluğunun ve protez retansiyonun sürekli bir problem oluşturması halinde protezlere yapay tükürüğün depolanması amacıyla küçük hazneler yapılarak, ağız ortamına sürekli bir tükürük akışı sağlanması hedeflenmiştir (67).

SS'li hastalarda oral kandidiazis görülme sıklığı anlamlı derecede artmış bulunmaktadır. Oral kandidizise ait herhangi bir semptomun varlığında derhal kültür yapılmalı, organizma ve koloni sayısı belirlenmelidir. Tedavide sıklıkla topikal ajanlar tercih edilmektedir, çünkü böylece ilaç organizmalar ile direk temasta olmaktadır (188). Topikal ajanlar jeller, kremler, gargaralar, süspansiyonlar veya merhem formlarda olup etken madde olarak nistatin, klortrimazol ve mikonazol içerirler (188, 190). SS'li olgularda oral kandidizis ağız kuruluğu ile direk ilişkili olduğu için topikal ajanlar sıklıkla şeker ihtiva etmeyen likit formlarda tercih edilmektedirler (190). SS'li olgularda, oral kandidiazisin sistemik tedavisine ancak hasta immunosupresif tedavi görüyor veya enfeksiyon akut ise başvurulur (6). Klorheksidinli gargaralar SS'li olgulara oral kandidizisinin oluşmasını önlemek amacıyla her altı ayda bir verilebilir (190). Hastanın oral hijyeni optimum seviyede tutulmalı ve hareketli protezler periyodik olarak dezenfekte edilmelidir (188). SS'li olgularda, rekürrens sık görülmektedir. Bu nedenle amfoterisin B ihtiva eden pastillerin kullanımı önerilmektedir (162).

Oküler Tedavi: Gözyaşı yetersizliğine bağlı olarak kuruluk hissi bulunan hastalar, çok sık aralıklarla yapay gözyaşı preparatlarını kullanmalıdırlar. Yapay gözyaşı preparatları, viskozitelerine göre çeşitlilikler gösterirler. Viskozitesi yüksek preparatlar, az visköz preparatlara oranla daha seyrek kullanılırlar, fakat gözde bulanık görüntüye yol açması nedeniyle nadiren tercih edilirler (98). SS'li olgularda korneanın korunması amacıyla soft lens kullanımı bildirilmiştir (98). Hastalar, özellikle rüzgarlı ve kuru havalardan kaçınılmalıdır (162).

Lenfoma

Lenfomalar, lenf düğümü hücrelerinin malign transformasyonu sonucu meydana gelirler. Başlıca iki tipi mevcuttur: (1) Hodgkin Hastalığı ve (2) Hodgkin Dışı Lenfomalar

1. Hodgkin Hastalığı

Epidemiyoloji ve Etyoloji

Tedavisi multidisipliner yaklaşım gerektiren Hodgkin hastalığının görülme sıklığı, yaş dönemleri ile yakın alaka gösterir. Gelişmiş ülkelerde 15-35 yaşlar arası (birinci pik) ve 50 yaş sonrası (ikinci pik) olmak üzere 2 yaş döneminde artışın olduğu bildirilmiştir (140). Az gelişmiş ülkelerde birinci pikin daha erken yaşlarda başladığı vurgulanmaktadır. 50 yaş sonrası görülen lenfomaların az bir kısmı Hodgkin hastalığı olup, sınıflandırılması kolay ve prognozu daha iyidir (72). Hodgkin dışı lenfomanın tersine Hodgkin hastalığında geçen yıllar göz önüne alındığında görülme sıklığında bir artış bulunmamaktadır (31). Erkeklerde kadınlara nazaran daha sık görülmekle beraber (1.3:1.0), bu farklılık özellikle genç bireylerde (birinci pik) belirgindir. Etyolojisinde cinsiyete bağlı genetik faktörlerin ve hormonların rolü olabileceği bildirilmiştir (72). Kardeş ve ailedeki birey sayısının az olması, kardeşler arasında ilk çocuk olma, tonsillektominin varlığı ve bazı HLA anjenlerinin varlığında Hodgkin hastalığının meydana gelme sıklığı artmaktadır (140). Kardeşlerden birinde Hodgkin hastalığının varlığında diğer kardeşlerin de aynı hastalığa yakalanma riski 10 kat daha fazla iken eğer kardeşler tek yumurta ikizi iseler bu risk 99 katına çıkmaktadır (72).

Hodgkin hastalığı, immün yetmezlik ve otoimmünite durumlarında daha sıklıkla görülür. Bazı yazarlar, viral enfeksiyonların belirli bir yaş ve belirli çevresel şartlar bir araya geldiği takdirde Hodgkin hastalığının oluşmasına yol açtıklarını savunmuşlardır (72). Yapılan çalışmalarda Epstein-Barr virusunun (EBV) artmış aktivasyonun Hodgkin hastalığının gelişmesinde rolü olduğu bildirilmiş, Hodgkin biyopsi örneklerinde EBV nükleik asidinin Reed-Sternberg (RS) hücrelerinde lokalize olduğu gösterilmiştir (111).

Hodgkin lenfoma tanısı konmuş hastaların on yıllık hayatta kalma insidansları %66-89 olarak bildirilmiştir (21). İleri evrelerde Hodgkin lenfoma tanısı konmuş HIV pozitif hastaların prognozu kötüdür (3).

Klinik Belirtiler

Lokalize olarak başlayan, komşuluk yolu ile yayılan ve hastalığın ileri evrelerinde ekstra-lenfoid dokuları infiltre eden Hodgkin lenfomanın ilk belirtisi lenf bezi büyümesidir. Büyümüş olan lenf bezleri genellikle baş ve boyun bölgesi lokalizasyonlu olanlar olup hastalar tarafından kolaylıkla fark edilirler. Klinik muayenede sert ve ağrısız oldukları görülür (140). Hodgkin hastalarının ancak %25-40'ında sistemik 'B' semptomları adı verilen ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı belirtileri mevcuttur. Özellikle ateş ve şiddetli gece terlemeleri yaşlı ve/veya ileri evre Hodgkin hastalarında görülmektedir (72). Hastaların %10'unda generalize kaşıntı şikayeti mevcuttur. Bu duruma çoğu kez deri döküntüleri de eşlik etmektedir (72).

Tutulan organlara ait belirtiler ancak ileri evre olgularda görülmektedir; bunlar mediastinal, pulmoner, plevral veya perikardial tutulumla bağlı olarak öksürük, göğüs ağrısı ile nefes darlığı, kemik tutulumu sonucu kemik ağrısı, intrakraniyal tutulum sonucu şiddetli baş ağrısı ve görme bozukluğu, abdominal tutulumla bağlı olarak karın ağrısı ve asit görülebilmektedir.

Teşhis ve Sınıflama

Hodgkin hastalığında tanı, sıklıkla lenf düğümleri kaynaklı, yeterli miktarda doku ihtiva eden biyopsi materyalinde hastalığa ait özel histopatolojik bulguların varlığının gösterilmesi ile konulmaktadır. Hodgkin hastalığının biyopsiye dayalı en önemli histopatolojik bulgusu RS hücrelerinin uygun lenfosit, eozonofil, nötrofil, plazma hücreleri ve histiosit içeren hücre ortamında bulunmasıdır (72). Fakat RS hücreleri Hodgkin hastalığına spesifik değildir, Hodgkin dışı lenfomalarda ve infeksiyöz mononükleoz enfeksiyonlarında da görülebilmektedir (72).

Hodgkin hastalarından alınan biyopsi örneklerinde yeterli miktarda doku alınmasının önemi büyüktür, zira R-S hücreleri tüm doku materyalinin %0.1-10'unun oluşturmaktadır ve bu nedenle çoğu kez RS hücrelerinin varlığının belirlenmesi güç olabilmektedir (72). RS hücreleri büyük, çift veya çok lobullü olabilirler. Nukleuslarında belirgin inklüzyona benzer nukleoluslar vardır. Olguların yaklaşık %98'inde tespit edilen RS hücreleri olgun B hücrelerinden kaynağını almaktadırlar; nadiren periferik T hücre kaynaklı olabilirler (72). Teşhiste özellikle iki antijenik marker önemlidir; bunlar CD-30 ve CD-15'dir. Bu markerlar RS hücrelerinin yanında yer alırlar (72). Özellikle bazı tipleri başta olmak üzere Hodgkin lenfomaların teşhisinde sitogenetik incelemelerin yüksek değeri olduğu belirtilmiştir (166).

Teşhis için kriter olmamakla beraber sınıflama ve tedavi için yol gösterici olmak amacıyla bazı laboratuvar testleri gereklidir. Bunlar tam kan sayımı, trombosit sayımı, sedimentasyon, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleridir. Ayrıca serum alkalın fosfataz ve laktat dehidrogenaz değerleri bilinmelidir. Özellikle semptomatik hastalarda trombositoz sık görülmekle beraber tedavi ile bu durum ortadan kalkar. İleri evre ve HIV pozitif Hodgkin hastalarında lenfopeni görülmektedir (72). Bu durum kötü prognozu gösterir. Tedavi öncesi ve sonrası sedimentasyon değerindeki değişimler prognostik bilgi vermektedir. Artmış alkalın fosfataz kemik tutulumun varlığını gösterebilir. Bu durumda gerekli radyolojik değerlendirmeler yapılmalıdır (72). Radyolojik değerlendirmelerin başında göğüs radyografisi ile göğüs, karın ve pelvisin bilgisayarlı tomografisi gelmektedir. Bu rutin değerlendirmelerin dışında pozitron-emisyon tomografi (PET) ve galyum radyonüklid tarama önemli bilgiler sağlamaktadır (72).

Hodgkin hastalığı'nda kemik iliği tutulumu nadir olarak görülse de eğer hastada sistemik semptomlar ile abdominal veya generalize lenfadenopati mevcut ise ve tedavide cerrahi düşünülüyorsa kemik iliği biyopsisi muhakkak yapılmalıdır. Biyopsi çift taraflı olarak iliak kemik iliğinden yapılmalıdır.

Çeşitli morfolojik varyantları bulunan RS hücrelerinin, sayılarının ve fibröz zemininin tayininin, Hodgkin hastalığının histolojik tipinin belirlenmesinde önemi büyüktür (140).

Kural olarak, ektranodal dokularda tespit edilen bulguların, RS hücrelerinin varlığı gösterilmeden hiçbir diyagnostik değeri yoktur (72). Dünya Sağlık Örgütü (WHO – World Health Organization) ‘nün belirlediği sınıflamaya göre, Hodgkin lenfomanın (B hücre orijinli olduğunun belirtilmesi amacıyla ‘hastalık’ yerine ‘lenfoma’ kelimesi kullanılmıştır) iki majör histolojik tipi bulunmaktadır: (1) nodüler lenfositten zengin Hodgkin lenfoma (NLPHD) ve (2) klasik Hodgkin lenfoma. Nodüler lenfositten zengin Hodgkin lenfoma, Hodgkin lenfomanın nadir görülen bir formu olup bu hasta grubu kaynaklı biyopsi materyallerinde sadece birkaç malign hücre (popcorn hücreleri) ayırt edilebilmektedir. Sıklıkla perifeik nodül tutulumu gösteren NLPHD, nadiren mediastinum veya dalağı etkilemektedir (72). Prognoz genellikle iyidir. Klasik Hodgkin hastalığının ise nodüler sklerozis, lenfositten zengin, karışık hücreli ve lenfositten fakir gibi alt grupları bulunmaktadır (68, 72). Nodüler sklerozis, klasik Hodgkin lenfomanın en sık görülen formudur (%70), genç kadınlarda daha fazla rastlanır ve mediastinum haricinde nadiren başka bölge tutulumu gösterir (90). İkinci sık görülen klasik Hodgkin lenfoma tipi karışık hücreli tipidir, sıklıkla erkeklerde görülür, generalize lenfadenopati veya ektranodüler tutulumlar sonucu gelişen sistemik semptomlar hastayı hekime yönlendirmektedir (72). Klasik Hodgkin lenfomanın diğer tipleri nadir görülürler. Gözden geçirilmiş lenfoid neoplazmların Avrupa-Amerikan sınıflamasına (REAL – Revised European-American classification of lymphoid neoplasm) göre Hodgkin hastalığı 4 alt gruba ayrılmış bulunmaktadır; bunlar (1) Lenfosit predominant tip, (2) Nodüler sklerozis tip, (3) Karışık hücreli ve (4) Lenfosit deplezyon tipidir (81).

Ayırıcı Tanı

Hodgkin hastalığında görülen lenfadenopatilerin %80’i diyafram üzeri bölgede bulunmaktadır. Olguların ancak %10-20’sinde diyafram altı tutulum mevcuttur. Generalize lenfadenopati sık görülmemektedir. Bu nedenle hastalığın ayırıcı tanısı, lenfadenopatinin lokalizasyonu, büyüklüğü ve var olma süresi göz önüne alınarak yapılmalıdır (72, 166).

Mediastenal tutulum varlığında, tümör büyük hacimlere ulaşmadıkça semptom nadiren vermektedir. Hacminden dolayı meydana gelen semptomların başında göğüs ağrısı,

öksürük ve hırıltılı solunum gelir. Bu bölgede Hodgkin hastalığının ayırıcı tanısı timoma, tuberkuloz gibi enfeksiyonlar, sarkoidoz ve diğer neoplazmlar ile yapılmalıdır (72). Özellikle yaşlı hastalarda akciğer ve mediastinum karsinomlar akla gelmelidir (140).

Bölgesel lenf nodül tutulumları sıklıkla servikal, supraklavikular, aksiller ve nadiren de Waldeyer tonsil halkası, preaurikuler, oksipital ile mezentrik bölgelerde görülür. Bir çok durumun bölgesel lenf adenopatiye yol açtığı bilindiğinden Hodgkin dışı lenfoma ile meme karsinoma dışlandıktan sonra ayırıcı tanı reaktif lenfadenopatiye yol açan enfeksiyonlar, neoplazmlar ve otoimmün hastalıklar ile yapılmalıdır (72).

Hodgkin hastalığının nadir görülen genaralize lenfadenopati varlığında ayırıcı tanı viral, bakteriyel, fungal, mikobakteriyel enfeksiyonlar ile otoimmün hastalıklar, HIV ile ilişkili lenfadenopati ve Hodgkin dışı lenfoma ile yapılmalıdır (140).

Hodgkin hastalığında ektranodüler tutulum iki yol ile olmaktadır; birinci yol E-lezyon olarak da adlandırılan direk invazyon, diğer yol ise hastalığın evre 4 aşamasında hematojen yol ile olur. Nodüler tutulum olmaksızın ektranodüler tutulum varlığında Hodgkin dışı lenfoma ve HIV enfeksiyonu dışlanmalıdır.

Evrelendirme

Tedavi planının şekillendirilmesi evresinde en önemli kriter hastalığın evrelendirilmesidir. Evrelendirme hem klinik hem de histopatolojik olarak yapılır(140). Hodgkin hastalığının evrelendirilmesinde klasik olarak Ann-Arbor sistemi kullanılmaktadır (72). Ann-Arbor evrelendirme sistemi 1990 yılında revize edilerek Cotswolds modifikasyonu adı altında kullanılmaktadır (145) Bu sistem ile toplam dört evre ayırt edilmekte, sistemik semptomların varlığı durumunda B harfi, semptomların olmaması durumunda ise A harfi kullanılmaktadır.

Cotswold Evrelendirme Klassifikasyonu

Evre I: Tek bir lenf nodülü veya yapının tutulumu (örn: dalak, timus, Waldeyer halkası)

Evre II: Aynı taraftaki iki veya daha fazla lenf nodülü tutulumu (Mediastinum tek bir bölge, hilar lenf nodülleri ise çift taraflı olarak kabul edilmelidir)

Evre III: Çift taraflı olarak lenf nodülleri veya yapılarının tutulumu

Evre IV: Ekastranodüler tutulumun varlığı

Bunlara ek olarak yardımcı kriterler

A: Semptom yok

B: Ateş, gece terlemesi, kilo kaybı

X: Geniş hacimli tümör (Mediastinumun genişliğinin yarısından veya nodüler kitlenin hacminin 10 cm²den daha büyük olması)

E: Tek bir ekstranodüler yapının tutulumu

CS: Klinik evre

PS: Patolojik evre

Evre I ve II ‘erken evre’, evre III ve IV ise ‘ileri evre’ olarak kabul edilmektedir. Bazı klinisyenler universal kabul edilmemiş olmasına rağmen evre I ve II’yi tümör hacminin 10 cm’den daha büyük olup olmaması, B semptomların varlığı veya sedimentasyon değerlerine göre alt gruplara ayırmaktadırlar (72).

Tedavi

Erken evre Hodgkin hastalarında, tedavi ‘altın standart’ olarak kabul edilen radyoterapidir. Laporotomi sonrası kesin erken evre olarak kabul edilen hastaların yalnız radyoterapiyi içeren tedavileri sonrasında 15-20 yıllık yaşam süreleri yaklaşık olarak %90 olarak bulunmuştur (90). Hastaların yalnızca %20-25’inde nüks kaydedilmiş ve rölapsların %75’i ilk üç yıl içerisinde meydana gelmiştir (90). Erken evre Hodgkin hastalarının tedavisinde diğer bir tedavi alternatifi düşük doz radyoterapi ile birlikte kemoterapinin

beraber uygulanmasıdır. Son yıllarda bu tedavi şekli ‘yeni altın standart’ olarak kabul edilmektedir (72).

İleri evre Hodgkin hastalarında tedavi kemoterapi, radyoterapi+kemoterapi veya kombine kemoterapi olarak uygulanır. Tedavi planını belirleyen unsurlar hastalığın evresi, kemoterapi ile radyoterapinin ilk uygulamaları sonrası hastalıkta regresyon durumu ve oluşan yan etkilerdir. Tedavinin ilk üç kürünün tamamlanması sonrasında tümör hacminde %50’den daha fazla regresyon olmaması durumunda patolojik evre yeniden değerlendirilmelidir (72).

Tedavi sonrası rölaps görülen vakalarda, eğer nüks daha önceki tutulum yerinden farklılık gösteriyorsa yalnızca radyoterapi uygulanabilir. Rölaps durumlarında veya tam remisyona giremeyen olgularda kombine kemoterapi uygulanabileceği gibi allojenik veya otolog kemik iliği nakli de tedavi seçenekleri içinde yer almaktadır (140).

Hem radyoterapi hem de kemoterapinin yan etkileri ve komplikasyonları olmaktadır. Radyoterapinin erken yan etkileri arasında ağız kuruluğu, tad almada bozukluk, farinks iltihapları, dermatit ve ateş sayılabilir. Gecikmiş yan etkiler ise hipotiroidizm, koroner arter hastalıklarında artış, benign tiroid nodüllerin ve melanom gelişme riski olabilmektedir. Hodgkin hastalığının tedavisinde kullanılan kemoterapik ajanlar pulmoner toksisiteye, otonomik nöropatiye ve genom tablosunun değişmesine yol açabilmektedir (72, 21).

2. Hodgkin Dışı Lenfoma

Epidemiyoloji ve Etyoloji

Hodgkin dışı lenfomalar (HDL) 20-40 yaş arasında görülmekle beraber yaş arttıkça sıklığı artmaktadır (54). Erkekleri ve beyaz ırkı daha fazla etkilemektedir (72, 31, 82). Yapılan çalışmalarda her yıl tanısı konan kanser vakalarının %4’ünün Non- Hodgkin lenfoma olduğu, hayat boyu HDL hastası olabilme riskinin yaklaşık olarak %2 olduğu bildirilmiştir (72).

Hodgkin hastalığından farklı olarak HDL gelişme riskinde yıllar boyunca bir artış söz konusudur. Bu artışın her yıl başına yaklaşık olarak %4 olduğu vurgulanmıştır (31).

Bir çok olguda etyoloji netlik kazanmamıştır. Etyolojik faktörler arasında immun anomaliler, infeksiyöz ajanlar ve çevresel faktörler sayılabilir. X geçişli lenfoproliferatif hastalıklar gibi kalıtsal hastalıklar ile organ transplantasyonu sonrası ilaca bağlı durumlar, Sjögren sendromu ve romatoid artrit gibi kazanılmış immun yetmezlik hastalıkları, HDL'nin etyolojik faktörlerden biri olarak düşünülen immun anomaliler grubunu oluştururlar. İnfeksiyöz ajanlar arasında Epstein-Barr virus (EBV), Hepatit C virüs ve Helikobakter pylori sayılabilir. Organik çözücüler başta olmak üzere, ultraviyole ışığı, içme sularında artmış nitrat değeri ve yüksek yağ oranlı besinlerin sık tüketilmesi HDL'nin çevresel etyolojik faktörlerinden birkaçı olarak değerlendirilebilir (72).

Klinik Belirtiler

Hodgkin dışı lenfomanın en sık belirtisi periferik, ağrısız lenfadenopatidir. Sıklıkla aksiller, servikal ve inguinal bölgelerde bulunan lenfadenopatiler mediastinum ve retroperitenium bölgede oluştukları zaman hastada ilgili bölgedeki organa özgü semptomlar ortaya çıkmaktadır. Lenfadenopatinin lokalizasyonuna bağlı olmaksızın ateş, gece terlemesi ve açıklanamayan kilo kaybı gibi sistemik semptomlar bulunabilir. Bir çok HDL'li olguda kemik iliği tutulumu da mevcuttur. Buna bağlı olarak enfeksiyonlar, spontan kanamalar ve anemi meydana gelebilmektedir. HDL'nin komplikasyonları arasında otoimmun hemolitik anemi ve immuntrombositopeni gibi immunolojik anomaliler ile periferik nöropatiler sayılabilir (72, 140).

Teşhis ve Sınıflama

Inguinal bölge hariç bir cm'den büyük ve 6 hafta içerisinde regresyon göstermeyen lenfadenopatinin varlığında biyopsi yapılmalıdır. HDL'nin klassifikasyonu ile alt grubunun ve evresinin tayini için yeterli miktarda doku örneğinin alınması gereklidir. Bu nedenle çoğu kez eksizyonel biyopsi tercih edilmektedir (140).

HDL'lerin sınıflandırılmasında bir çok sınıflama önerilmiş ve kullanılmıştır. Bunlar arasında Rappaport klassifikasyonu, Lukes-Collin sınıflaması, WHO sınıflaması, Kiel sınıflaması, Working Formulation sınıflaması, REAL sınıflaması ve Ann-Arbor sınıflaması sayılabilir (31, 82, 96, 124, 126, 165). Günümüzde sıklıkla sınıflandırma için WHO sınıflaması, evrelendirme için ise Ann-Arbor sistemi kullanılmaktadır.

HDL'nin WHO Klassifikasyonu (72) :

1) Prekürsor T ve B Hücreli Lenfomalar

- Prekürsor B Lenfoblastik Lenfoma
- Prekürsor T Lenfoblastik Lenfoma

2) Olgun B Hücreli Lenfomalar

- Küçük Lenfositik Hücreli Lenfoma
- Mukozal Lenfoid Dokunun Ekstranodüler Marjinal Zonlu Lenfoma (MALT Lenfoma)
- Foliküler Lenfoma
- Örtülü Hücreli Lenfoma
- Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
- Mediastenal Büyük B Hücreli Lenfoma
- Burkitt's Lenfoma
- B Hücreli Lenfomaların Nadir Görülen Tipleri

3) Olgun T Hücreli Lenfomalar

- Mikozis fungoides
- Olgun T Hücreli Lenfoma
- Primer Sistemik Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma
- Diğer Periferik T Hücreli Lenfomalar

4) T Hücreli Lenfomanın Nadir Görülen Alt Grupları

Sınıflamanın yapılabilmesi için bilateral kemik iliği biyopsisi haricinde çeşitli görüntüleme metodları da kullanılmaktadır. Bilgisayarlı tomografi ile hastalığın yaygınlık derecesi ile retroperitoneal ve mezenterik lenfadenopatilerin varlıkları belirlenebilir.

Lenfanjiografin pozitif olduğu durumlarda, lenf nodülleri henüz büyük hacimlere ulaşmadan karaciğerin ve dalağın tutulumunun varlığı belirlenebilir (140). Bu metodlar dışında özellikle ileri evre olguların teşhisinde Gallium sintigrafisinin önemi büyüktür (65).

Ekstranod  ler lenfomalar, tüm HDL'nin yaklaşık olarak dörtte birini oluşturmaktadırlar ve bu hastaların da yine dörtte birinden fazlasını Sjögren sendromu tanısı konmuş bireyler oluşturmaktadır (82). Tüm HDL hastalarının %10'u baş ve boyun bölgesi ekstranod  ler tutulum gösterir ve bu HDL'lerin çoğu B hücre orijinli olup %11'i erken evre tutulumlarıdır (124). Tükürük bezlerinin primer malign lenfomaları nadirdir, ekstranod  ler tutulum gösteren HDL'lerin en sık tutulum gösterdiği bölgeler Waldeyer Halkası, burun, paranasal sinüsler ve tiroid bezleridir (68). Tükürük bezlerinde HDL çok nadir görülmektedir; lenfoma ya bezin parankiminde yada bez nodülünün içinde yer almaktadır (160). HDL'nin genital bölge tutulumu (112) ve santral sinir sistemi tutulumu (54) da nadiren görülmektedir. Genellikle lenf tutulumu göstermeyen marjinal zon hücreli lenfomanın en sık belirtisi splenomegali olup periferik kan ve kemik iliği tutulumu bulunabilir (126). Son yıllarda yapılan bir çalışmada diffüz büyük B hücreli lenfomanın immunfenotipine göre germinal ve non-germinal santralli olmak üzere iki tipinin olduğu belirlenmiş, ayrıca Burkitt lenfomanın teşhis kriterleri içinde c-myc gen re-aranjmanının gerekliliğinin altı çizilmiştir (96).

Ayırıcı Tanı

HDL hastalarında meydana gelen lenfadenopatinin infeksiyöz mononükleoz ve sitomegalovirus gibi viral ve bakteriyel kaynaklı enfeksiyonlar ile ayırıcı tanısının yapılması önemlidir. Hodgkin hastalığı ve karsinomların lenf düğümü metastazları ekarte edilmelidir. HDL hastalarının yaklaşık beşte birinde mediastinal lenfadenopati ve buna bağlı olarak öksürük, göğüs ağrısı ve hırıltılı solunum gibi lokal semptomlar bulunmaktadır (140). Özellikle böyle bir durumun varlığında tuberküloz gibi enfeksiyonlar, sarkoidoz, Hodgkin hastalığı ve diğer neoplastik hastalıklar akla gelmelidir (72).

Evrelendirme

HDL'nin Ann-Arbor Evrelendirme Klassifikasyonu:

- Evre I: Diafragmanın altı veya üstünde lokalize lenf nodülü bölgesi hastalığa yakalanmıştır.
- Evre II: Diafragmanın altı veya üstünde birden fazla lenf nodülü bölgesi hastalığa tutulmuştur.
- Evre III: Diafragmanın hem altı hem de üstü hastalığa yakalanmıştır
- Evre IV: Lenf nodülleri hastalığa tutulsun veya tutulmasın bir veya daha çok ektranodüler tutulum söz konusudur. En Fazla kemik iliği ve karaciğer tutulmaktadır.

Bunlara ek olarak her evre A (sistemik semptomların olmaması) ve B (son 6 ay içinde vücut ağırlığının %10'nun nedeni bilinmeksizin kaybı, gece terlemesi, ateşin sürekli olarak 38° C ve üzerinde seyretmesi) olmak üzere alt katagorilere ayrılmıştır.

Tedavi

HDL'nin her sınıfı için prognoz ve tedavi planlaması değişkenlik göstermektedir (99). Uluslararası Prognoz İndeks'ine göre HDL'nin prognozunu belirlemede beş faktör bulunmaktadır (177). Bu faktörler yaş, laktat dehidrogenaz -LDH- seviyesi, ektranodüler tutulum gösteren bölgelerin sayısı, evre ve rutin laboratuvar değerlendirmeler sonrası şekillenen performans durumu'dur (177). Bu faktörlere ilave olarak tümörün büyüklüğü, sitogenetiği, hücre proliferasyon değerleri ve p53 gen mutasyonları da değerlendirilmelidir (72).

Lokalize MALT lenfoma hastaları için cerrahi tedavinin sıklıkla küratif değeri yüksektir. Bu durumun dışında HDL'nin diğer sınıfları için cerrahinin, tedavide sınırlı rolü bulunmaktadır (207). Lokalize tutulumların varlığında HDL'nin en iyi tedavi şekli tek başına radyoterapi veya radyoterapiye ek olarak kemoterapidir. Radyoterapi ayrıca kemoterapi

sonrası relapsın önlenmesinde de kullanılmaktadır. Evre ve sınıflandırmaya bağılı olarak HDL'nin tiplerine göre tedavi seçenekleri farklılık göstermekle beraber, HDL'nin tedavisinde sıklıkla kombine kemoterapi kullanılmaktadır (72).



Sjögren Sendromu ve Lenfoma İlişkisi

Bir çok organa özgü otoimmün hastalıkta, hastalıkların ileri evrelerinde lenfoma geliştiği bilinmektedir (77, 88, 104, 157, 192). Özellikle Hashimoto tiroitinde ve Sjögren Sendromu'nda lenfoma gelişimi aynı grubun diğer hastalıklarına nazaran daha sıklıkla bildirilmiştir (75, 88, 101, 104, 106, 107, 141, 161, 172, 185, 186). SS tanısı konulduktan sonra hastalığın gelişimi sırasında, hastaların yarısında sistemik tutulumlar gözlenmektedir. Bu tutulumlar esnasında bazı organlarda lenfositik infiltrasyonlar sonucu meydana gelen lezyonlara rastlanmaktadır (130).

Yapılan bir çalışmada SS'in üç evrede incelenebileceği belirtilmiştir (101). İlk evrede bulunan hastalar yalnızca sikka semptomları olarak bilinen kserostomi ve kseroftalmi'den yakınmaktadırlar, sistemik tutulumları bulunmamaktadır ve laboratuvar parametrelerinde herhangi bir değişiklik görülmemiştir. İkinci evrede bulunan hastalar (SS tanısı konmuş hastaların yaklaşık %50'si) 'da lenfositik organ hasarı bulunmaktadır. Üçüncü evrede bulunan SS'li hastalar, tüm SS hastalarının yaklaşık %5'sini oluştururlar ve hastalarda malign lenfoma gelişimi bildirilmiştir (77). Genel popülasyonla karşılaştırıldığında, SS'li hastalarda lenfoma gelişme riskinin 44 kat daha fazla olduğu altı çizilmiştir (186). Rapor edilen lenfomaların çoğu REAL sınıflamasına göre mukoza ile ilişkili lenfoid doku (MALT) tipinde marjinal zon lenfoma sınıfında yer almaktadır ve bunların çoğu mide ve tükürük bezlerinde bulunmaktadır (75, 106, 107, 141, 186, 198).

SS'de lenfoma gelişiminin etyolojisinin belirlenebilmesi amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır (1, 18, 78, 80, 101, 130, 163, 172, 185). Bu çalışmalar ışığında, SS'li hastalarda çok basamaklı bir süreç olan lenfoma gelişimi kısaca şöyle özetlenebilir:

- Tükürük ve lakrimal bezlerde T ve B hücreli poliklonal lenfositik infiltrasyon
- Farklı stimülasyonlar sonucunda agresif oligoklonal lenfoproliferasyon
- Düşük dereceli monoklonal MALT lenfoma gelişimi
- Yüksek dereceli MALT lenfoma gelişimi

Süreç, tam olarak ne kadar zamandır devam ettiği bilinmeyen kronik inflamasyonun, lenfositik infiltrasyon ile sonuçlanması ile başlar. Dilate halde bulunan duktuslar, çok sayıda lenfoid foliküller ile çevrili haldedir. Duktal epiteli infiltre eden polipolik B hücreleri ve plazma hücreleri ortamda bulunmaktadır. Lezyon ilerledikçe normal tükürük bezi dokusu yerini, bezin hacmen genişlemesine yol açan lenfoid dokuya bırakmaktadır. Duktal epitel hücrelerinin ve B hücrelerinin beraber toplanarak oluşturduğu epimyoepitelyal adacıklar göze çarpmaya başlar. Bu durumda artık benign karakterde olan myoepitelyal sialadenitis (MESA)'den bahsedilir (1). Bazı olgularda bu adacıkların kistik yapılara dönüştüğü bildirilmiştir (1). Duktal epitel hücrelerinin proliferatif olma özelliğinin yanı sıra, asinal hücreleri için kök hücre olma özellikleri vardır (95). Kullanılan immunohistokimyasal ve moleküler genetik metodlar ile MESA'da, monoklonal B hücre sürecinde rastlanılan gen rearanjmanlarının varlığı gösterilmiştir (1). Bundan dolayı klonal B hücre proliferasyonlarının, benign lenfoepitelyal lezyonların patofizyolojisinde rol oynadığı ve tükürük bezlerinin düşük dereceli B hücreli lenfomaları ile yakın ilişkili olduğu kabul edilebilir (101). Duktal epitel hücrelerin stimulusuyla meydana gelen germinal santrallerin oligo- veya monoklonal B hücre hiperaktivitesi ile yakın ilişkili olduğu bilinmektedir (161). MESA tanısı konmuş lezyonların 6 ay ila 29 yıl arası bir zaman diliminde MALT tipinde lenfomaya dönüştüğü bildirilmiştir (1). MALT tipi lenfoma düşük dereceli bir neoplazm olup lokalize bir hastalık olarak kabul edilmektedir; bundan dolayı agresif bir tedaviye gerek duyulmaz, fakat daha yüksek dereceli malign bir lenfomaya dönüşebilme riski bulunmaktadır (130). Bu nedenle MALT tipi lenfoma tanısı konmuş hastaların rejyonel lenf nodülü ve diğer anatomik bölge tutulumları açısından daha yakın takibi önerilmektedir (1).

Benign lenfoepitelyal lezyonlar ile MALT lenfomaların ayırıcı tanımlarının yapılabilmesi cerrahi patolojide zor bir diyagnostik problem olarak kabul edilmektedir. Bunun en önemli nedeni, SS'li hastaların tükürük bezleri lokalizasyonlu çoğu benign lezyonda klonal B ve T hücrelerinin varlığıdır. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR – Polymerase Chain Reaction) kullanılarak MALT tipi düşük dereceli B hücreli lenfomalarda monoklonal immünglobulin gen rearanjmanlarının bulunduğu belirlenmiştir (1).

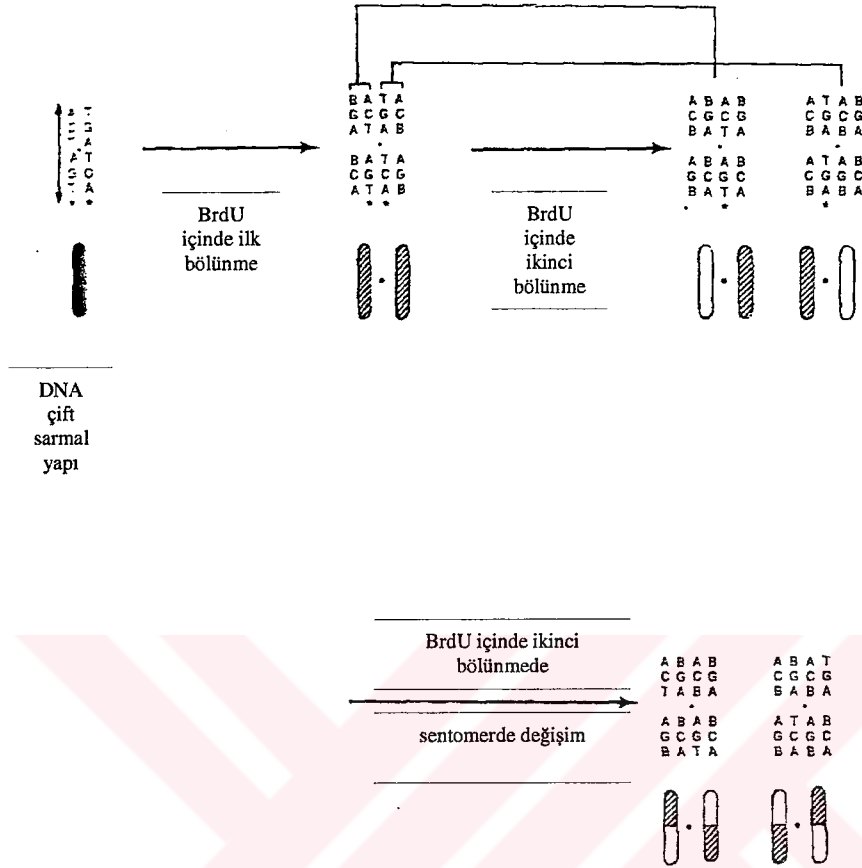
Poliklonal lezyonun monoklonal özellik kazanmasını hızlandıran etkenlerin başında, ekzojen kronik inflamasyonun veya otoantijenlerin geldiği düşünülmektedir (130). Yapılan bir çalışmada, gastrik MALT lenfomanın etyolojik faktörleri arasında bulunan Helikobakter pylori enfeksiyonunun T hücre yardımıyla tümör hücrelerinin gelişimini stimule ettiği gösterilmiştir (15). Bundan dolayı, SS'li hastaların tükürük bezlerinde bulunan T hücreleri, eksojen veya otoantijenler ile stimule olarak B hücre proliferasyonunda önemli bir rol oynayabilir (130). B hücrelerinin antijenik stimülasyonunda ve hastalığın progresyonunda önemli faktörlerden biri, romatoid faktör gruplarını stimule eden IgG'dir (16). IgG haricinde CD40L-CD40 arasındaki aktivasyon ve bcl-2 veya ilgili proteinlerin apoptozisin inhibisyonu da B hücrelerinin önce oligoklonal daha sonra monoklonal yapıda varolmalarının nedeni olarak gösterilmektedir (130). Özetle parotis şişkinliğinin bulunması, palpe edilebilen purpuranın varlığı, adenopati, splenomegali, mikst siroglobulinemi ve düşük C4 değeri, tanısı konmuş SS hastalarında lenfoma gelişimi açısından pozitif indikatörler olarak sayılabilmektedir.

Kardeş Kromatid Değişim Sıklığı

Kardeş kromatid değişimi, eş kromozom lokuslarında iki kromatid arasında meydana gelen ve kromozom morfolojisinde değişikliğe neden olmayan karşılıklı segment değişimi olarak tanımlanır (64). Kardeş Kromatid Değişim (KKD) sıklığının belirlenme yöntemi sofistike bir sitomoleküler bir teknik olup, klastojenitenin, genotoksisitenin veya genetik instabilitenin araştırıldığı çalışmalarda kullanılmaktadır. Artmış KKD sıklığı günümüzde artmış kanser riskini ifade eden erken mutajen etkinin biomarkeri olarak kabul edilmektedir (76).

KKD sıklığı, DNA'nın duplikasyonunda meydana gelen kromatidler arası değişim sırasında her DNA sarmalında oluşan kırıkları içerir. Bu olay, hücre siklusunun S fazında meydana gelmektedir ve DNA replikasyonunu engelleyen mutajenler nedeniyle oluşmaktadır. KKD formasyonu onarım ile nokta mutasyonlarının, gen amplifikasyonlarının ve sitotoksitenin indüksiyonu ile yakın ilişkilidir (64).

İlk defa 1957 yılında J.H. Taylor tarafından gözlenmiştir. H3 Timidin bağlanmasını müteakip non-radyoaktif ortamda kromozomların kardeş kromatidlerini gözlemlemiştir. ancak çok zaman alıcı ve radyoaktif bir yöntem olması dolayısıyla yaygın kullanım olanağı bulamamıştır. 1972 yılında Zacharov ve Egoлина ilk defa timidin analogu olan 5'-Bromodeoksiuridin (BrdU)' i kardeş kromatidleri göstermek amacıyla Çin hamster hücre kültürlerinde kullanmışlardır (215). BrdU replikasyon sırasında yeni yapılan DNA molekülünün yapısına girmekte ve bunu takiben Giemsa ile boyamada iki kardeş kromatid farklı olarak boyanmaktadır. Yapısında BrdU bulunan DNA, Hoechst 33258 boyasına diğer kromatiden daha sıkı bağlanmakta ve ışığa maruz kaldığında boyayı kolay bırakmamaktadır. Bu nedenle daha sonra preparat Giemsa ile boyandığında BrdU içeren DNA daha açık boyanmaktadır (109, 113, 114). Flöresan mikroskopta incelenmektedir. DNA boya kompleksi yaklaşık 360 nmde en yüksek eksitasyon illuminasyonu gösterir. Emisyon ise 475 nmde pik düzeye ulaşır. Flöresan mikroskopta mavi yeşil renk verir.



Resim 1. Kardeş Kromatid Değişiminin Gözlenebilir Hale Getirilmesi

KKD sıklığının araştırılması yöntemi, periferik kanda lenfositler üzerinde uygulanır. İşlem *in vivo* uygulanabileceği gibi (bir replikasyon siklusu yeterli olmaktadır) *in vitro* olarak da uygulanabilmektedir (en az iki replikasyon siklusu gerekmektedir). Lenfositlerin aspesifik bir antijen olan fitohemaglutinin ile stimule edilerek bölünmeleri sağlanır.

KKD sıklığının araştırılması yöntemi, tekniğe özgün hassasiyet gerektirmektedir. Kültüre ilave edilen BrdU konsantrasyonlarındaki minör değişimlerin, sonuçları anlamlı dercede etkilediği bildirilmiştir (173). KKD, bir kromozomun kardeş kromatidleri arasındaki sayısal değişimi ifade eder. Bu moleküler değişimler ışık mikroskobu altında metafaz plaklarında kolaylıkla tespit edilebilir. Artan kardeş kromatid değişimi sayısı mutagenik etkinin varlığını gösterebilir (44). Sağlıklı kişilerin periferik kan lenfosit kültürlerinde KKD sıklığı laboratuardan laboratuara farklılık göstermektedir (5) Ayrıca sağlıklı insan B ve T

hücreleri KKD sıklığı yönünden değerlendirilmiş, anlamlı farklar elde edilmemiştir (173). Bronşiyal epitel hücrelerinin çevresel etkenler ile daha fazla etkileşimlerinin olmasından yola çıkılarak, bu hücreler KKD sıklığı yönünden değerlendirilmiş, akciğer kanseri ile sonuçlanma riskine yol açan genetik hasarın bu yöntem ile belirlenebilme ihtimalinin varlığı bildirilmiştir (91).

Viral enfeksiyonlar (112), malign hastalıklar (132, 149) , kimyasal maddeler (150) ve ultraviyole ışığına maruz kalmanın (36) KKD sıklığını artırdığı gösterilmiştir.



GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Seçimi

Sjögren Sendrom'lu Hasta Grubu

Sjögren Sendrom'lu hasta grubu 2002-2004 yılları arasında İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı'ndan ve İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan labiyal tükürük bezi biyopsisi isteği ile İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Hastalıkları Bilim Dalı'na SS ön tanısı ile yönlendirilen 22 hasta dahil olmak üzere, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı'nda Avrupa Komisyonu Kriterlerine göre SS tanısı konan, takip ve tedavileri devam eden 42 hasta arasından çalışma grubu kriterlerimize uyum sağlayan 30 hastadan oluşturuldu.

SS'li hastaların çalışma grubuna dahil olma kriterleri aşağıdaki gibidir:

- Avrupa Komisyonu Kriterleri'ne göre SS tanısı konmuş olması
- Sigara kullanmıyor olması
- Çalışmada yer aldığı tarih dahil olmak üzere tüm hayatı boyunca herhangi bir malignitenin var olmaması
- Çalışmada yer aldığı tarih dahil olmak üzere tüm hayatı boyunca herhangi bir sitotoksik ilaç kullanmamış olması
- Çalışmada yer aldığı tarihte herhangi bir enfeksiyonun bulunmaması

Tablo 1. Çalışma Grubunu Oluşturan SS'li Hastaların Demografik, Klinik Ve Laboratuvar Bilgileri

Hasta No	Hasta	Cinsiyet	Yaş	Tip	*	Kserostomi	Kseroftalmi	Labiyal Biyopsi	Ana	Ro	La	Sigara
1.	G. Ç.	K	72	SEK./RA	2	+	+	+	E	E	H	H
2.	H. Y.	K	67	SEK./RA	6	+	+	+	H	E	H	H
3.	C. T.	K	24	PRİM.	1	+	+	+	E	E	E	H
4.	S. Ö.	K	54	PRİM.	7	+	+	+	H	E	E	H
5.	F. P.	K	62	SEK./RA	6	+	+	+	H	H	E	H
6.	S. K.	K	48	SEK./RA	3	+	+	+	H	E	E	H
7.	A. B.	K	39	SEK./RA	2	+	+	+	E	E	E	H
8.	N. D.	K	30	SEK./RA	5	+	+	+	E	H	H	H
9.	H. G.	K	70	PRİM.	5	+	+	+	H	E	E	H
10.	H. K.	K	46	SEK./RA	6	+	+	+	E	E	E	H
11.	Z. K.	K	65	SEK./RA	4	+	+	+	E	E	E	H
12.	M.M.	K	47	SEK./RA	2	+	+	+	H	E	E	H
13.	N. A.	K	44	SEK./RA	8	+	+	+	H	H	H	H
14.	H. Ç.	K	58	SEK./RA	5	+	+	+	H	H	H	H
15.	H. B.	K	52	SEK./RA	3	+	+	+	H	E	H	H
16.	F. A.	K	40	SEK./RA	8	+	+	+	H	E	E	H
17.	M. S.	K	41	SEK./RA	8	+	+	+	E	E	H	H
18.	Ö. M.	K	56	SEK./RA	2	+	+	+	H	H	E	H
19.	M. O.	K	47	SEK./RA	2	+	+	+	H	H	H	H
20.	A. Ö.	K	39	PRİM.	1	+	+	+	H	E	H	H
21.	T. Ö.	K	66	SEK./RA	4	+	+	+	H	E	E	H
22.	N. B.	K	23	PRİM.	2	+	+	+	E	E	E	H
23.	E.N.B.	K	62	SEK./RA	1	+	+	+	H	H	E	H
24.	M.B.B.	K	32	PRİM.	2	+	+	+	E	E	E	H
25.	A. Ç.	K	69	SEK./RA	4	+	+	+	E	H	E	H
26.	M. Ç.	K	47	SEK./RA	3	+	+	+	E	E	H	H
27.	M. Ö.	K	71	SEK./RA	4	+	+	+	E	H	H	H
28.	F. B.	E	39	SEK./RA	2	+	+	+	H	E	H	H
29.	N. A.	K	44	SEK./RA	4	+	+	+	H	H	E	H
30.	G. C.	K	46	PRİM.	5	+	+	+	E	E	H	H

* Hastalığın tanısının konulduğu tarih ile çalışmanın yapıldığı tarih arasında geçen süre

Lenfomalı Hasta Kontrol Grubu

Lenfomalı hasta grubu, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı'nda, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Onkoloji Enstitüsü'nde ve SSK Okmeydanı Hastanesi Onkoloji Bölümü'nde lenfoma tanısı konan 18 hasta arasından kontrol grubu kriterlerimize uyum sağlayan 15 hastadan oluşturuldu.

Lenfoma'lı hastaların kontrol grubuna dahil olma kriterleri aşağıdaki gibidir:

- Tipi ve evresi fark etmeksizin lenfoma tanısı konmuş olması
- Tedavisinin henüz başlamamış olması
- Sigara kullanmıyor olması
- Çalışmada yer aldığı tarih dahil olmak üzere tüm hayatı boyunca herhangi bir sitotoksik ilaç kullanmamış olması

Tablo 2. Lenfomalı Hasta Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri

Hasta No	İsim Soyad	Yaş	Cinsiyet	Tip	Sigara
1.	S.A.	36	K	HDL	H
2.	M. B.	67	E	HDL	H
3.	G.A.	43	K	HDL	H
4.	R. T .	70	K	HODGKİN	H
5.	S. Ç.	52	K	HDL	H
6.	M. Y.	47	E	HDL	H
7.	N. O.	64	K	HDL	H
8.	U. H.	53	K	HDL	H
9.	R. K.	50	K	HDL	H
10.	M. S.	19	K	HDL	H
11.	S. Ö.	55	K	HODGKİN	H
12.	K. Z.	62	E	HDL	H
13.	N. Ç.	27	K	HODGKİN	H
14.	Y. T.	17	K	HDL	H
15.	Y. Y.	26	K	HDL	H

Sağlıklı Kontrol Grubu

Sağlıklı kontrol grubu, İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Hastalıkları Bilim Dalı kliniğine herhangi bir sebep ile başvuran hastalar arasından kontrol grubu kriterlerimize uyum sağlayan 15 hastadan oluşturuldu.

Sağlıklı bireylerin kontrol grubuna dahil olma kriterleri aşağıdaki gibidir:

- Hekim tarafından tespit edilmiş ya da hasta tarafından anemnezle alınmış herhangi bir sistemik hastalığı bulunmaması
- Sigara kullanmıyor olması
- Çalışma grubumuzu oluşturan hastalar ile benzer yaş ve cinsiyet özelliği göstermesi (20 - 70 yaş arası kadınlar)
- Çalışmada yer aldığı tarih dahil olmak üzere tüm hayatı boyunca herhangi bir sitotoksik ilaç kullanmamış olması

Tablo 3. Sağlıklı Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri

Hasta No	İsim Soyad	Yaş	Cinsiyet	Sigara
1.	N. A.	24	K	H
2.	T. T.	44	K	H
3.	C. Ç.	49	K	H
4.	A. A.	21	K	H
5.	D. T.	25	K	H
6.	E. B.	63	K	H
7.	C. H.	53	K	H
8.	Y. T.	50	K	H
9.	S. S.	47	K	H
10.	E. T.	22	K	H
11.	M. K.	22	K	H
12.	N. A.	50	K	H
13.	S. D.	47	K	H
14.	S. Y.	48	K	H
15.	A. Ö.	42	K	H

Kardeş Kromatid Değişimi sıklığı analizi, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Genetik Bilim Dalı Sitogenetik Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Moorhead ve arkadaşlarının (300) geliştirdikleri mikrokültür tekniği bazı değişikliklerle kullanılmış ve Flörsan Plus Giemsa (FPG) tekniği ile kardeş kromatidler değerlendirilmiştir.

Normal Kültür Besiyerinin Hazırlanışı

Steril odada steril şartlarda; 100 ml Ham's F-10 medium (Seromed), 10 ml Fetal Calf Serum (Seromed), 1 ml Penisilin –Streptomisin, (Biological industries), 1.5 ml Pytohemaglutinin M (Seromed) ilave edilerek stok besi yeri hazırlandı.

Stok Bromodeoxyuridine Solüsyonu hazırlanması: 0.025 gram BrdU tartılıp 50 ml distile suda eritildi. 0.22 mikrometrelik Millex steril filtre ile sterilize edilip derin dondurucuda saklandı.

Kültürün Yapılışı

Her olgu için stok besi yerinden 15 ml'lik iki tüp'e 10'ar ml alınarak etüve kondu. Kültür ısındıktan sonra hastanın periferik veninden 1 ml'lik steril enjektörle alınan kandan her besi yerine 6 damla (0.2 ml) steril ortamda ekildi. Ağız sıkıca kapatıldıktan sonra tüp hafifçe sallandı. Üstüne hastanın adı, soyadı, tarih ve saati yazılı bir etiket yapıştırılarak etüve kaldırıldı. 24. saatte stok BrdU'dan 50 µl ilave edilerek (son konsantrasyon 0.5 mikrogram/ml olacak şekilde) hafifçe karıştırıldı ve işaretlenerek ışık geçirmeyen folyo kağıdı ile sarılıp etüve kondu.

Harvest İşlemi

Kültürlerin 70. saatinde kültür tüpü etüvden çıkarılarak 0.1 ml Colcemid (1 ml distile suda 4 mg eritilmiş) ilave edildi, karıştırıldı, tekrar kapağı kapatılarak etüve kaldırıldı.

72. saatte çıkarılarak 1500 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi, süpernatant atıldı. Dipte kalan hücre kümesi 1-2 fiske vurularak dağıtıldı. Önce 1 cc 0.075 M KCl (1.398 gr KCl 250 ml distile suda eritilmiş) ilave edilip hafifçe çalkalandı. Daha sonra 0.075 M KCl ile 10 ml'ye tamamlandı (hipotonik ile muamele). Oda ısısında 10 dakika bekletildi. 1500 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Tüplerin diplerinde yaklaşık 1 cc kalacak şekilde süpernatant atıldı. Kalan hücre kümesi hafifçe çalkalanarak dağıtıldı. Daha sonra taze hazırlanmış fiksatif (3 kısım metanol + 1 kısım glasiyal asetik asit) damla damla damlatılarak mikserle karıştırıldı. Daha sonra fiksatif 10 ml'ye tamamlanarak kuvvetlice çalkalandı. Yaklaşık 30 dakika oda ısısında bekletildi. Tüpler 5 dakika 1500 rpm'de santrifüj edildi. Süpernatant atıldı. 8 ml fiksatif kondu. Tekrar 5 dakika 1500 rpm'de santrifüj edilip, süpernatant atıldı. Dipteki çökeltiye 1-1.5 ml fiksatif ilave edilerek hücre süspansiyonu hazırlandı.

Preparatların Hazırlanması

Her olgu için 5'er lam iyice temizlendikten sonra hastanın adı, soyadı yazıldı sonra üzerine pipetle 5-6 damla hücre süspansiyonu damlatılarak hafifçe üflendi. Hazırlanan preparatlar havada kurutuldu.

Solüsyonlar

Buffer solüsyonu: 1 tablet buffer (Gurr's tablet) 1 lt distile suda eritildi.

Stok Leishman boyası: 40°C’de benmaride ısıtılan Methanolde (Merck 6009) 0.2 gr Leishman (Sigma) boyası eritildi.

Leishman çalışma solüsyonu: 1 kısım stok Leishman + 4 kısım Buffer solusyonu

PBS solüsyonu 8 gram NaCl, 0.2 gram KCl, 0.92 gram Na₂HPO₄, 0.2 gram KH₂PO₄ tartılıp, 1 lt distile suda çözdürüldü.

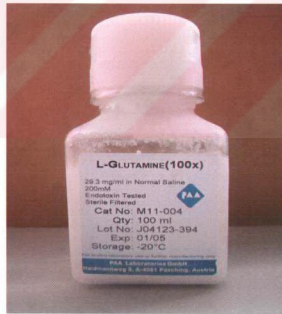
KKD İncelemesi İçin Fluoresan Plus Giemsa Tekniği (FPG) Gerekli Solüsyonlar

Stok Hoechst 33258 solüsyonu: 0.05 gr. Hoechst 33258 tartılıp 10 ml PBS’de eritildi. Hoechst 33258 çalışma solüsyonu: 0.1 ml stok Hoechst 33258 solüsyonu 99.9 ml PBS ile dilüe edildi.

2 x SSC solüsyonu: 17.5 gr. NaCl, 8.82 gr. Na₃C₆H₅O₇. 2H₂O tartılıp 1000 ml distile suda çözdürüldü.

İşlem Basamakları

- BrdU ilave edilen kültürden elde edilen preparatlar 5 dakika PBS’de tutuldu.
- 10 dakika Hoechst 33258 çalışma solüsyonunda bekletildi.
- Çıkarılan preparatların üzerine 3-4 damla Hoechst 33258-PBS (1 kısım stok Hoechst 33258 + 1 kısım PBS) konup üzeri 24x50 mm lamelle kapatıldı.
- 30 dakika 30 cm mesafeden siyah ışığa (GE Black light, F20 T12-BLB) maruz bırakıldı.
- Preparatlar distile suda iyice yıkandı.
- 60-65°C’deki 2 x SSC’de 30 dakika tutuldu.
- Distile suda iyice yıkandı.
- Leishman çalışma solüsyonunda 3.5 dakika boyandı.
- Distile suyla yıkanan preparatlar mikroskopta incelendi.



Resim 2. Besi yeri hazırlanması ve Harvest işlemleri sırasında kullanılan malzemeler

Mikroskopta İnceleme

Kardeş Kromatid Değişimi Fluoresan + Giemsa tekniği (FPG) ile boyanan preparatlarda kardeş kromatid değişimi sayıları ve kromozomlara dağılımı ışık mikroskopunda düzgün metafazlar seçilerek incelendi. Terminal değişimler bir, interstisyel değişimler iki değişiklik olarak sayıldı. Bir olguda sayılan toplam KKD'leri incelenen metafaz sayısına bölünerek bir hastanın metafaz başına düşen ortalama KKD sıklığı tespit edildi.

İki grubun karşılaştırılmasında student-t (t) ve Mann-Whitney U testi (z), üç grubun karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Kruskal-Wallis varyans analizi (χ^2) kullanılmıştır.

Nitel değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare (χ^2) ve Fisher (p) testleri kullanılmıştır.

BULGULAR

Cinsiyet Dağılımı ile ilgili istatistiksel değerlendirmeler

Çalışma grubumuz olan SS'li hasta grubumuzda (n=30) 1 erkek (%3.3) ve 29 kadın (%96.7) bulunmaktaydı. Lenfoma hastalarından (n=15) oluşan kontrol grubumuzda 3 erkek (%20) ve 12 kadın (%80) bulunmaktaydı. Sağlıklı kontrol grubunu oluşturan bireyler (n=15)'in tümü çalışma grubu ile cinsiyet benzerliği göstermesi amacıyla kadınlardan (%100) oluşturuldu. Çalışma ve lenfomalı hasta kontrol grupları arasında cinsiyet dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık gözlenmemekteydi (p=0.101).

Tablo 4. Grupların Cinsiyet Dağılımı

GRUP	CİNSİYET	SIKLIK	YÜZDE
SS	K	29	96,7
	E	1	3,3
	TOPLAM	30	100,0
LENFOMALI	K	12	80,0
	E	3	20,0
	TOPLAM	15	100,0
KONTROL	K	15	100,0

Yaş ile ilgili istatistiksel değerlendirmeler

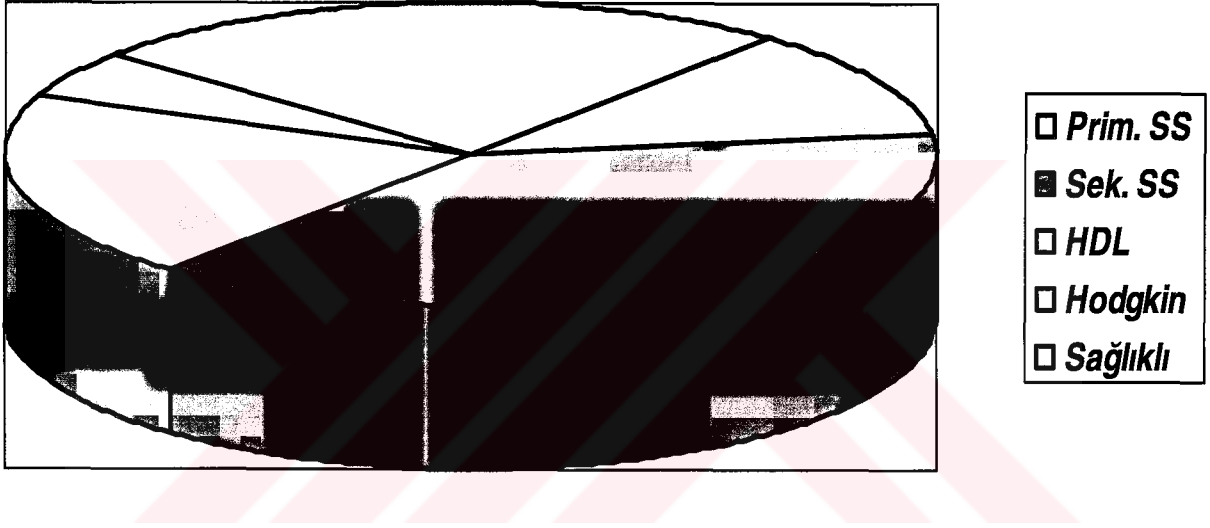
23-72 yaşlar arasında bulunan SS'li hastaların oluşturduğu çalışma grubunun ortalama yaşı 50 ± 13.985 idi. Lenfoma hastalarının yaşları 17 ile 70 arasında değişmekte ve ortalamaları ise 45.87 ± 17.361 idi. Yaşları 21 ile 63 arasında değişmekte olan sağlıklı bireylerin oluşturduğu kontrol grubunun ortalama yaşı 40.47 ± 13.752 idi. Gruplar arası istatistiksel değerlendirmede anlamlı bir farkın oluşmadığı gözlemlendi ($\chi^2=2.764$, $p=0.251$).

Tablo 5. Gruplar Arası Yaş Dağılım ve Ortalamaları

GRUP		YAŞ
SS	N	30
	Aritmetik Ortalama	50,00
	Standart Sapma	13,985
	Minimum	23
	Maksimum	72
LENFOMALI	N	15
	Aritmetik Ortalama	45,87
	Standart Sapma	17,361
	Minimum	17
	Maksimum	70
KONTROL	N	15
	Aritmetik Ortalama	40,47
	Standart Sapma	13,752
	Minimum	21
	Maksimum	63

Tablo 6. Grup İçi Tip ile Yaş Dağılım ve Ortalamaları

GRUP	TİP	SIKLIK	YÜZDE
SS	Primer	7	23,3
	Sekonder	23	76,7
LENFOMALI	Hodgkin	3	20,0
	HDL	12	80,0



Grafik 1. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Tiplerine Göre Dağılımı

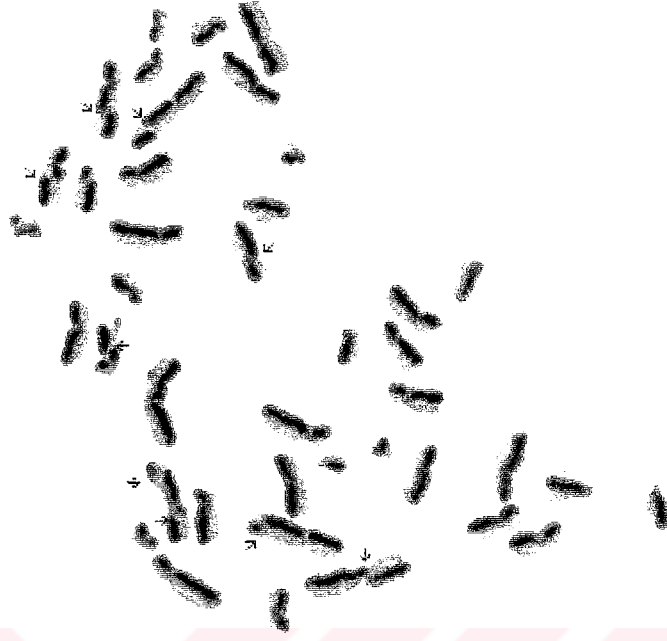
Grup içi değerlendirmeler göz önüne alındığında primer SS'li hastaların (n=7) ortalama yaşları 41.14 ± 16.99 , sekonder SS'li hastaların (n=23) ortalama yaşları 52.7 ± 12.1 idi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuyordu ($t=2.012$; $p=0.054$). Lenfomalı hastalardan oluşan kontrol grubunda, Hodgkin hastalarının sayısı (n=3) çok düşük olduğundan dolayı HDL'li hastalar (n=12) ile istatistiksel olarak karşılaştırılmadı.

ANA, Ro ve La ile ilgili istatistiksel değerlendirmeler

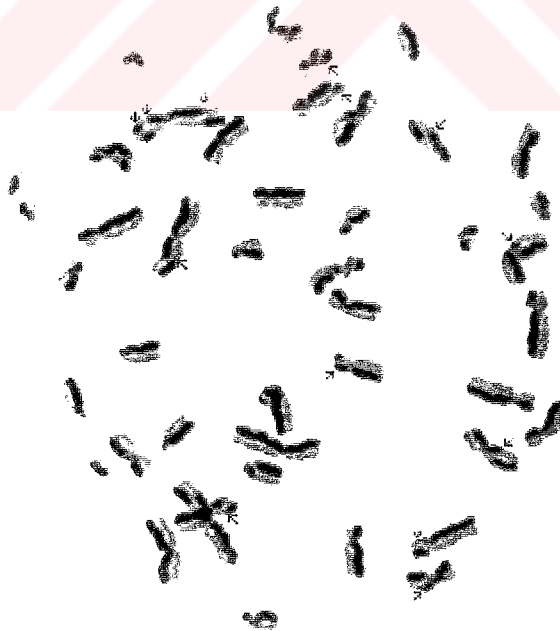
Primer SS'li hasta grubunun %57.1 'inde ANA, %100'ünde Ro ve %71.4'ünde La pozitif bulunmuştur. Sekonder SS'li hasta grubunun %39.1'inde ANA, 56.5'inde Ro ve %52.2'sinde La pozitif bulunmuştur. Primer SS'li hastaların üçünde (%42.9), sekonder SS'li hastaların üçünde (%13) her üç parametre de pozitif bulunmuştur. Bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=0.12$).

Hastalığın tanısının konulduğu tarih ile çalışmanın yapıldığı tarih arasında geçen süre ile ilgili değerlendirmeler

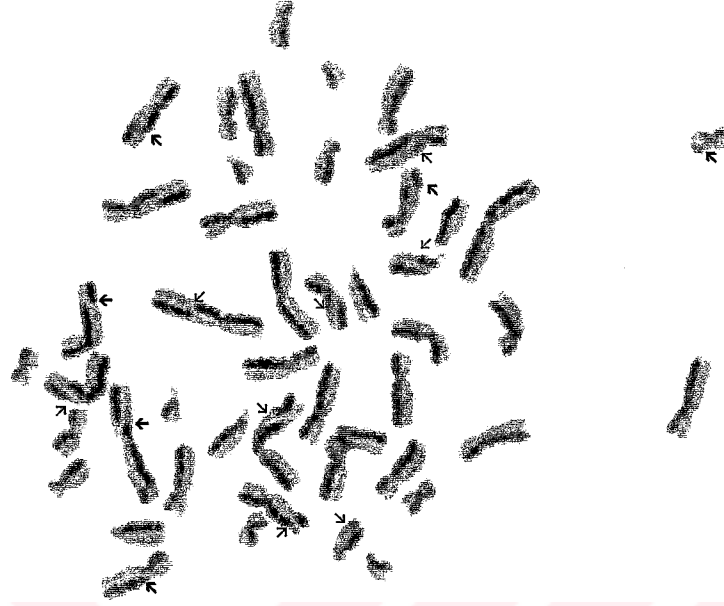
Bu süreler dikkate alındığında bu süre ortalamaları yıl cinsinden tüm SS'li hastalar için 3.90 ± 2.16 , primer SS'li hastalar için 3.29 ± 2.36 ve sekonder SS'li hastalar için 4.09 ± 2.11 idi. Bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktaydı ($z=0.97$, $p=0.322$).



Resim 3. SS'li Bir Olgunun Bir Metafazında İzlenen Kardeş Kromatid Değişimleri



Resim 4. SS'li Bir Olgunun Bir Metafazında İzlenen Kardeş Kromatid Değişimleri



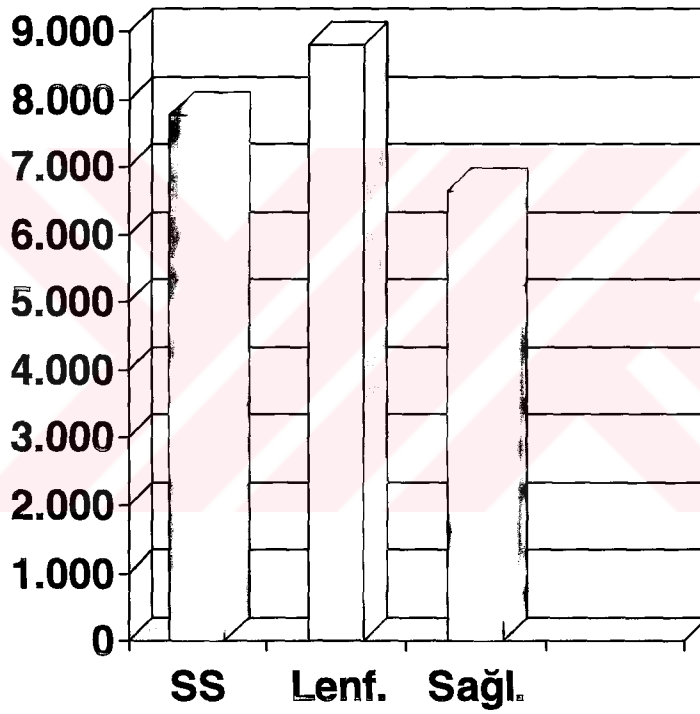
Resim 5. Lenfomalı Bir Olgunun Bir Metafazında İzlenen Kardeş Kromatid Değişimleri



Resim 6. Sağlıklı Bir Olgunun Bir Metafazında İzlenen Kardeş Kromatid Değişimleri

KKD Sıklıkları İle İlgili İstatistiksel Değerlendirmeler

Gruplar arası KKD sıklıkları değerlendirildiğinde, metafaz başına ortalama KKD sıklıkları SS'li hastalar için 7.771 ± 1.495 (Tablo 7), lenfoma hastaları için 8.799 ± 0.754 (Tablo 8) ve sağlıklı kontrol grubunu oluşturan bireyler için 6.645 ± 1.558 (tablo 9) olarak bulunmuştur. Üç grubun KKD değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($F=9.291$; $p=0.0001$). SS'li hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.107$). SS'li hasta grubu ile lenfomalı hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.007$), lenfomalı hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı ($p=0.0001$) fark bulunmuştur.



Grafik 1. Grupların Metafaz Başına Ortalama KKD Sıklıkları

Grup içi KKD sıklıkları değerlendirildiğinde, primer (7.429 ± 1.1828) ve sekonder (7.797 ± 1.5907) SS'li hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmezken

($t=0.564$, $p=0.577$), Hodgkin ve HDL hasta grupları arasında Hodgkin hasta sayısının çok düşük olması nedeniyle ($n=3$) karşılaştırma yapılamadı.

Tablo 7. SS'li Hasta Grubunun Demografik Özellikleri ve Metafaz Başına KKD Sıklıkları

Hasta No	Hasta	Cinsiyet	Yaş	Tip	KKD
1.	G. Ç.	K	72	SEK.	8.50
2.	H. Y.	K	67	SEK.	7.00
3.	C. T.	K	24	PRİM.	6.50
4.	S. Ö.	K	54	PRİM.	7.70
5.	F. P.	K	62	SEK.	8.70
6.	S. K.	K	48	SEK.	9.10
7.	A. B.	K	39	SEK.	7.70
8.	N. D.	K	30	SEK.	7.40
9.	H. G.	K	70	PRİM.	7.90
10.	H. K.	K	46	SEK.	8.75
11.	Z. K.	K	65	SEK.	9.30
12.	M.M.	K	47	SEK.	5.80
13.	N. A.	K	44	SEK.	12.10
14.	H. Ç.	K	58	SEK.	9.75
15.	H. B.	K	52	SEK.	6.60
16.	F. A.	K	40	SEK.	8.00
17.	M. S.	K	41	SEK.	8.40
18.	Ö. M.	K	56	SEK.	7.70
19.	M. O.	K	47	SEK.	8.10
20.	A. Ö.	K	39	PRİM.	9.60
21.	T. Ö.	K	66	SEK.	4.83
22.	N. B.	K	23	PRİM.	6.00
23.	E.N.B.	K	62	SEK.	7.00
24.	M.B.B.	K	32	PRİM.	5.90
25.	A. Ç.	K	69	SEK.	6.00
26.	M. Ç.	K	47	SEK.	7.50
27.	M. Ö.	K	71	SEK.	6.40
28.	F. B.	E	39	SEK.	9.1
29.	N. A.	K	44	SEK.	6.60
30.	G. C.	K	46	PRİM.	7.40

Tablo 8. Lenfomalı Hasta Grubunun Demografik Özellikleri ve Metafaz Başına KKD Sıklıları

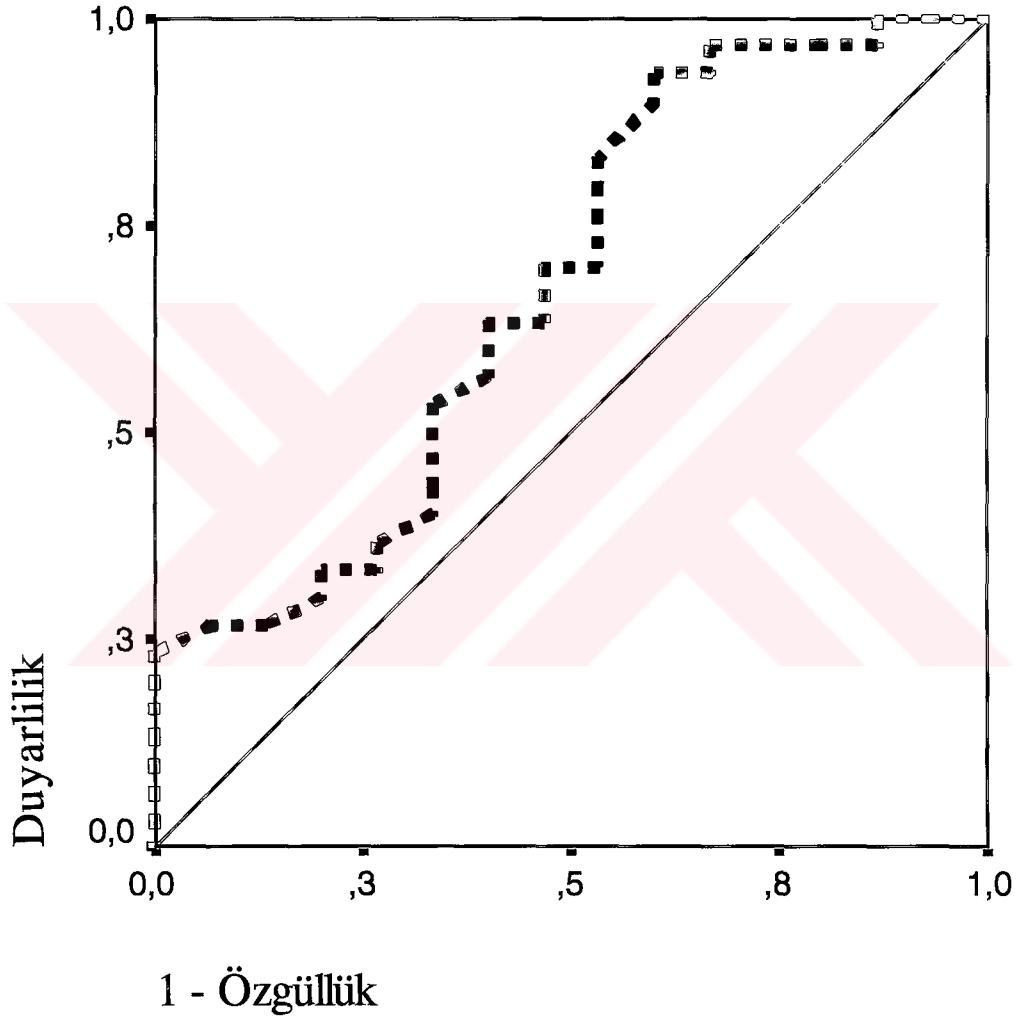
Hasta No	İsim Soyad	Yaş	Cinsiyet	Tip	KKD
1	S.A.	58	K	HDL	9
2	M. B.	67	E	HDL	10.20
3	G.A.	43	K	HDL	9.30
4	R. T .	70	K	HODGKİN	8.20
5	S. Ç.	52	K	HDL	9.70
6	M. Y.	47	E	HDL	8.00
7	N. O.	64	K	HDL	9.30
8	U. H.	53	K	HDL	9.30
9	R. K.	50	K	HDL	8.60
10	M. S.	19	K	HDL	9.20
11	S. Ö.	55	K	HODGKİN	7.70
12	K. Z.	62	E	HDL	8.90
13	N. Ç.	27	K	HODGKİN	8.90
14	Y. T.	17	K	HDL	8.10
15	Y. Y.	26	K	HDL	7.58

Tablo 9. Sağlıklı Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri ve Metafaz Başına KKD Sıklıkları

Hasta No	İsim Soyad	Yaş	Cinsiyet	KKD
1	N. A.	24	K	8.60
2	T. T.	44	K	8.70
3	C. Ç.	49	K	7.50
4	A. A.	21	K	8.30
5	D. T.	25	K	8.50
6	E. B.	63	K	6.72
7	C. H.	53	K	5.85
8	Y. T.	50	K	6.00
9	S. S.	47	K	8.00
10	E. T.	22	K	5.10
11	M. K.	22	K	5.20
12	N. A.	50	K	4.45
13	S. D.	47	K	7.05
14	S. Y.	48	K	4.50
15	A. Ö.	42	K	5.20

Kesim noktasının belirlenebilmesi amacıyla SS'li ve sağlıklı kontrol grupları için duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplanarak ROC eğrisi çizilmiştir. Eğri altında kalan alan 0.673 olarak bulundu ve kesim noktası olarak aynı anda en yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olan 7.225 değer kesim noktası olarak alındı.

Tablo 10. SS'li Hasta Grubunun KKD Sıklıkları için ROC Eğrisi



Tablo 11. SS'li Hasta Grubunun KKD Sıklıkları için Kesim Değerleri ve Noktası

Eşit veya Yüksek	Duyarlılık	1 - Özgüllük
3,4500	1,000	1,000
4,4750	1,000	,933
4,6650	1,000	,867
4,9650	,967	,867
5,1500	,967	,800
5,5000	,967	,667
5,8250	,933	,667
5,8750	,933	,600
5,9500	,900	,600
6,2000	,833	,533
6,4500	,800	,533
6,5500	,767	,533
6,6600	,700	,533
6,8600	,700	,467
7,0250	,633	,467
7,2250	,633	,400
7,4500	,567	,400
7,6000	,533	,333
7,8000	,433	,333
7,9500	,400	,333
8,0500	,367	,267
8,2000	,333	,267
8,3500	,333	,200
8,4500	,300	,200
8,5500	,267	,133
8,6500	,267	,067
8,7250	,233	,000
8,9250	,200	,000
9,2000	,133	,000
9,4500	,100	,000
9,6750	,067	,000
10,9250	,033	,000
13,1000	,000	,000

Tablo 12. KKD Değerleri Kesim noktası üzeri değere sahip ve ANA, Ro ve La pozitif SS'li bireyler

Kesim Noktası		ANA-Ro-La	ANA-Ro-La	
		üçü de pozitif	en az biri negatif	Toplam
7,225'in altı	n	3	8	11
	Kesim Noktası İçin	%27,3	%72,7	%100,0
	ANA-Ro-La Pozitifliği	%50,0	33,3%	%36,7
	Toplam %	%10,0	26,7%	%36,7
7,225 ve üstü	n	3	16	19
	Kesim Noktası İçin	%15,8	84,2%	%100,0
	ANA-Ro-La Pozitifliği	%50,0	66,7%	%63,3
	Toplam %	%10,0	53,3%	%63,3
Toplam	n	6	24	30
	Kesim Noktası İçin	%20,0	%80,0	%100,0
	ANA-Ro-La Pozitifliği	%100,0	%100,0	%100,0
	Toplam %	%20,0	%80,0	%100,0

KKD değeri kesim noktası değeri üstü ve ANA, Ro ve La pozitifliği bulunan SS'li 3 birey bulunmaktaydı. Bu bireylerin hepsi sekonder SS'li olgulardı.

TARTIŞMA

A. Yöntemin Tartışması:

Kardeş Kromatid Değişim (KKD) sıklığının araştırılması sofistike bir sitogenetik bir teknik olup, klastogenesitenin, genotoksisitenin veya genetik instabilitenin araştırıldığı çalışmalarda kullanılmaktadır. Artmış KKD sıklığı günümüzde artmış kanser riskini ifade eden erken mutajen etkisinin biomarkeri olarak kabul edilmektedir (76).

KKD sıklığının araştırılması yöntemi ile çeşitli hasta grupları ve farklı çevresel koşullara maruz kalan sağlıklı bireyler incelenmiştir.

Rowland ve Harding, yaşları 16 ile 25 arasında değişen, sigara kullanan 15 sağlıklı kadın ve kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada, sigara kullanımının KKD sıklığını anlamlı derecede artırdığını ve bunun da genetik hasarın bir göstergesi olmasından yola çıkarak tumörögenезis riskini ortaya çıkardığını belirtmişlerdir. Sigara kullanımının, genetik materyali nasıl etkilediğinin tam olarak bilinmediğinin altını çizmişler, fakat selüler DNA'nın solunum yollarında yüksek oranda bulunmasının önemli bir faktör olduğunu bildirmişlerdir (167).

Pursiainen, sigara kullanmamış ama bulundukları ortam nedeniyle pasif içici durumunda bulunan bireylerin periferik kanlarından elde ettiği lenfositlerde KKD sıklığı incelemesi yapmış, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek değerlere rastlamıştır (94).

Bu çalışmaları göz önüne alarak, çalışmamızda gerek SS'li hasta grubunun, gerekse de lenfomalı hasta ve sağlıklı birey kontrol gruplarının sigara kullanmayan bireyler arasından seçtik. Ülkemizde, pasif içicilik durumunun varlığının yaygın olması, çalışma ve kontrol grubu bireylerinin benzer hayat şartları göstermesi nedeniyle çalışmamızda pasif içicilik durumu ayrı bir parametre olarak değerlendirilmedi.

Wong ve arkadaşlarının, polivinil klorid (PVC) fabrikalarında görev yapan toplam 44 çalışan ile yaptıkları çalışmada, PVC'nin hammaddelerinden biri olan vinil klorid monomer (VCM) 'nin KKD sıklığını istatistiksel olarak anlamlı derecede yükselttiğini bulmuşlar, ayrıca bu fabrikalarda çalışmakta olan bireyleri sigara kullanımına göre gruplandırarak değerlendirmişler, sigara kullanan çalışanların KKD sıklıklarının sigara içmeyen çalışanlara oranla daha yüksek olduğunu vurgulamışlardır (208).

Metal döküm fabrikalarında görev yapan işçilerin mutajenik metaller, poliaromatik hidrokarbonlar ve nitrosaminler gibi kanser riskini arttıran genotoksik ajanlara maruz kalmalarından yola çıkarak Garry ve arkadaşları, 15 yıldan daha fazla bu fabrikalarda çalışmakta olan toplam 27 çalışanın (15'i tedavi edilmiş kanser hastası) periferik kanında kromozom hasarının belirlenmesi amacıyla Kromozomal Aberasyon (KA, CA - Chromosomal aberration) ve KKD sıklığı yöntemlerini uygulamışlardır. Aynı fabrikalarda ofis bölümünde çalışan (n=8) ve fabrikalarda (n=7) çalışmayan iki kontrol grubu oluşturmuşlardır. İncelemeler sonucunda, fabrikada çalışan her iki grup işçi arasında KS açısından anlamlı bir fark elde edilmemiş, fakat fabrikanın ofis bölümünde çalışan ve fabrikada çalışmayan bireylere oranla istatistiksel olarak anlamlı farklar elde edilmemiştir. KKD sıklığı yönünden hiçbir grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar elde edilmemiştir (69).

Çelik ve Akbaş, petrol istasyonlarında çalışan 30 personel (15'i sigara kullanan) ile 30 sağlıklı bireyi (15'i sigara kullanan) KKD sıklığı ve KA yönünden değerlendirmişler, istasyonlarda çalışan bireylerin lenfositlerinde KKD sıklığı ve KA yönünden istatistiksel olarak anlamlı yüksek değerler bulmuşlardır. İstasyonlarda görev yapan ve yapmayan, sigara kullanan grupları gene aynı metodlar ile değerlendirmişler, birinci grubun değerlerinin biraz fazla olmak kaydıyla istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunmadığını bildirmişleridir (34).

Dönmez ve arkadaşları mezotelioma, akciğer kanseri, plevral kalsifikasyon ve fibrozisin etyolojik faktörleri arasında sayılan asbeste maruz kalan ve sigara kullanmayan bireyleri (40 birey) KKD sıklığı yönünden değerlendirmişler, sağlıklı kontrol grubunu oluşturan ve gene sigara kullanmayan sağlıklı bireylere oranla istatistiksel olarak yüksek

anlamli sonuçlar elde etmişlerdir. Bu bulgularının daha önce yapılan çalışmalar ile uyumluluk gösterdiğinin altını çizmişler, asbest kullanımının mümkün olduğunca sınırlandırılmasını önermişlerdir (52).

Çalışma ve kontrol gruplarımızı oluşturan bireylerin hiçbiri yukarıdaki çalışmalarda belirtilen işyerlerinde çalışmıyorlardı ve farklı bir toksik maddeye maruziyetleri yoktu.

Slavutsky ve arkadaşları, tanısı konmuş fakat henüz tedaviye başlanmamış toplam 20 lenfoma hastasını (6 Hodgkin hastası, 14 HDL hastası) KKD sıklığı yönünden 30 bireyden oluşan sağlıklı kontrol grubu ve 6 lenfadenopatisi bulunan kontrol hastaları ile karşılaştırmışlardır. İncelemeler sonunda, tüm lenfoma hastalarının KKD sıklıklarının özellikle 1., 2. ve 3. kromozomları başta olmak üzere her bir kromozom için kontrol gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca, Hodgkin ve HDL hastaları arasında KKD sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunmadığını, her iki lenfoma grubu hastalarının tek bir neoplastik popülasyon olarak değerlendirilebileceğini söylemişlerdir. Bu sonuçların, kromozom instabilitesinin neoplastik durumlar ile çok yakın ilişkili olduğununun önemli bir göstergesi olduğunu savunmuşlardır (184).

Çalışmamızda tüm lenfoma hasta grubunun %80'ini HDL, %20'sini Hodgkin hastaları oluşturuyordu. Hodgkin hasta sayısının düşük olması nedeniyle (n=3), KKD sıklığı yönünden HDL ve Hodgkin hastaları arasında istatistiksel bir karşılaştırma yapılamadı. Hodgkin hastalarının aritmetik ortalama KKD sıklığı değeri 8.27 idi. HDL hastalarının aritmetik ortalama KKD sıklığı değeri ise 8.92 idi. İstatistiksel olarak karşılaştırma yapılamamasına rağmen, bu iki yakın değer ve tüm lenfoma hastalarının ortalama KKD sıklığı (8.799 ± 0.754) göz önüne alındığında, HDL ve Hodgkin hastalarının KKD sıklığı yönünden tek bir popülasyon olarak değerlendirilebileceğini düşünmekte ve bu açıdan çalışmamız Slavutsky ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma sonuçlarını desteklemektedir.

Bazopoulou ve arkadaşları, henüz tedavisine başlanmamış toplam 22 oral kanser hastasını KKD sıklığı yönünden değerlendirmişler, benzer yaş ve cinsiyet esas alınarak

oluşturulmuş sağlıklı kontrol grubu ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu durumun, bir çok benzer çalışmanın sonuçları ile uyumsuz olduğunu vurgulamışlardır. Çalışmalarında ayrıca, oral kanser hastalarını TMN sınıflandırmasına göre değerlendirmişler, KKD sıklığının tümörün evre derecesi ile uyumluluk gösterdiğine dikkat çekmişlerdir. Bu korelasyonun nedeninin, hastalığın biyolojik progresyonu ile ilişkili olabileceğini savunmuşlardır (20).

Desai ve arkadaşları, oral prekanseröz lezyonu bulunan toplam 100 hastayı (68'inde oral submüköz fibrozis, 18'inde lökoplazi ve 14'ü oral liken planuslu) KKD sıklığı ve eksofoliyatif mikroçekerdekli hücre sayıları yönünden değerlendirmişlerdir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, oral prekanseröz lezyonu bulunan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek eksofoliyatif mikroçekerdekli hücre sayısı bulunmuştur. Çalışma ve kontrol grupları KKD sıklığı yönünden incelendiğinde, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunduğunu gözlemlemişler, farklı oral prekanseröz lezyonu bulunan hastalar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (46).

Sönmez ve arkadaşları, toplam 22 Behçet Sendromlu (BS) hastayı KKD sıklığı araştırılması yöntemi ile genetik instabilite açısından, 20 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Hastaların ve sağlıklı kontrol grubu bireylerinin sigara kullanmayanlar arasından seçmekte özen gösteren araştırmacılar, yaptıkları incelemeler sonunda BS'li hastaların ortalama KKD sıklığı (10.43) ile sağlıklı kontrol grubu ortalama KKD sıklığı (7.5) arasında istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı bir farkın bulunduğunu bildirmişlerdir. BS'li hastalarda genetik instabilitenin kromozomal aberasyon yönünden incelendiği bir başka çalışmanın sonuçları ile çelişen bu çalışma sonucunda araştırmacılar, yüksek KKD sıklığından yola çıkarak ve artmış DNA hasarının BS'nin etyolojisi ve patogeneğinde rolü olabileceğini savunmuşlardır (187).

Parkes ve arkadaşları, tedavisine henüz başlanmamış farklı kanser hastalarından ve sağlıklı kontrol grubu bireylerinden elde ettikleri lenfositleri, fitohemaglutinin stimülasyonu sonrası farklı zamanlarda ikinci mitozlarını tamamladıktan sonra KKD sıklığı yönünden değerlendirmişlerdir. Sağlıklı kontrol grubu bireylerinin lenfositlerinde, özellikle 54. ve 78.

saatlerde spontan KKD sıklığı yönünden yüksek oranda değişim miktarları gözlemlerken, kanser hastalarından elde edilen lenfositlerde zamana bağlı bu değişim miktarının daha az olduğu belirlenmiştir. Bu durumun nedenini, sağlıklı bireylerde farklı KKD sıklığı özelliği gösteren lenfosit alt gruplarının varlığına, kanser hastalarında ise bu lenfosit alt gruplarının sayıca değişikliğine bağlamışlardır. Bu çalışmada da, her iki grup arasında zamandan bağımsız olarak istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunduğunu belirtmişlerdir. KKD sıklığının incelendiği çalışmalarda, yöntemin hassasiyeti nedeniyle, örneklerin PHA stimülasyonu sonrası belirlenmiş olabildiğince kısa tek bir zaman dilimi içinde değerlendirilmesinin önemi vurgulanmıştır. Bu nedenle çalışmada sadece ikinci metafazı tamamlanmış hücrelerdeki KKD değişimleri değerlendirmeye alınmıştır (152).

Privitera ve arkadaşları, cerrahi operasyon geçirmiş fakat radyo- veya kemoterapi görmemiş 36 kütanöz malign melanoma hastası (11'i evre 1, 13'ü evre 2 ve 12'si evre 3) ile bu hastalardan 27'sinin malignite göstermeyen 1. derecede akrabasını KKD sıklığı yönünden incelemişlerdir. Bu grupları, benzer yaş ve cinsiyet özellik gösteren 20 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. İncelemeler sonunda, malign melanoma hastaları ile hem akrabaları hem de sağlıklı kontrol grubu bireyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. Kanser hastalarının 1. derece akraba grubunun, özellikle bazı hastaların 1. derece akrabaların yüksek KKD sıklığı nedeniyle, sağlıklı kontrol grubu bireyleri KKD sıklığından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunun altını çizmişler, bu durumun ailesinde kanser hikayesi bulunan bireyler için benzer malignite gelişimi açısından yüksek prognostik değerinin bulunduğunu belirtmişlerdir (71).

Çalışma grubumuzu oluşturan SS'li hastalardan ve sağlıklı bireylerden aldığımız anamnezde, ailelerinde malignite varlığını SS'li hasta sayımızın kısıtlı olması nedeniyle dikkate almadık. SS'li hastalarda KKD sıklığı analizi ilk defa yapılmaktadır. Ailelerinde malignite hikayesi bulunan ve bulunmayan SS'li ve malignite göstermeyen olgularla yapılacak ileri çalışmalarda olası KKD sıklığı farklarının gün ışığına çıkabileceğini düşünmekteyiz.

Ghidoni ve arkadaşları, aile bireyleri içinde en az iki veya üç kütanöz malign melanoma hastası veya prekanseröz lezyonu bulunan üç aile ve yakın akrabaları ile sağlıklı kontrol grubu bireylerini (n=20) KKD sıklığı yönünden değerlendirmişlerdir. Metodu stimule edilmiş lenfositler ve deri fibroblastları üzerinde uygulamışlardır. Çalışmaları sonucunda, bazı ailelerde henüz malignite gelişmemiş bireylerde melanoma hastalarının değerlerine benzer yüksek KKD sıklığına rastlamışlar, bu durumun bu bireyler için kanser gelişimi açısından risk anlamına gelebileceğini bildirmişler, fakat bu hipotezin desteklenmesi için tüm aile bireylerinin klinik statülerinin uzun yıllar boyu takibinin gerektiğini vurgulamışlardır (70).

Roy ve arkadaşları, histopatolojik olarak meme kanseri olduğu kanıtlanmış ve ailesinde veya 2. veya 3. derece akrabalarının herhangi birinde meme kanseri hikayesi bulunan 11 hastayı (1. grup), ailesinde veya 2. derece akrabalarında meme kanseri hikayesi bulunan 36 sağlıklı bireyi (2. grup) ve aile veya akrabalarının hiçbirinde meme kanseri hikayesi bulunmayan 22 sağlıklı bireyi (3. grup) birbirleriyle KKD sıklığı ve kromozomal aberasyon yönünden karşılaştırmışlardır. İncelemeler sonunda, KKD sıklığı yönünden 1. ve 2. grup arasında, 1. ve 3. grup arasında ve 2. ve 3. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılıklar bulunmuştur. Ortalama KKD sıklıkları göz önüne alındığında, 1. ve 2. grup üyelerinin büyük bir kısmının (%81.81 ve % 61.11) ortalama KKD sıklıklarının, kontrol grubu üyesi ve KKD sıklığı en yüksek olan bireyden daha yüksek bir sıklığa sahip olduklarını bildirmişlerdir. 2. grup bireylerden 1. grup ortalama KKD sıklığından yüksek KKD sıklığı bulunanların, meme kanseri gelişimi yönünden daha yakın takip edilmesi gerekliliğini vurgulamışlardır. Bu çalışmadan çıkan sonuçların yorumlarının test edilebilmesi için, meme kanseri gelişimi açısından risk altında olduğu düşünülen bireyler ile düşük KKD sıklığı bulunan bireylerin daha uzun süreler takip edilmesi gerekliliğinin altını çizmişlerdir (168).

Dhillon ve arkadaşları, sigara ve alkol kullanmayan toplam 20 adet evre 2 meme kanseri hastasını cerrahi operasyon öncesi, hemen sonrası ve 3 yıllık bir aradan sonra KKD sıklığı yönünden değerlendirmişlerdir. Kontrol grubu olarak, ailesinde meme kanseri hikayesi bulunmayan, benzer yaş ve cinsiyet özellikleri taşıyan 50 sağlıklı kadın seçmişlerdir. İncelemeler sonunda, cerrahi öncesi ve 3 yıllık periyod sonrası KKD sıklığını, cerrahi

operasyon sonrası yapılan değerlendirmelere ve sağlıklı kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Cerrahi operasyon öncesi KKD sıklığının yüksek olmasının diğer tüm çalışmalarla uyumlu olduğunu belirtmişlerdir. Operasyondan hemen sonra ve operasyondan 3 yıl sonra KKD sıklığında oluşan istatistiksel olarak anlamlı farkın, tedavide kullanılan radyoterapi ve/veya kemoterapik ajanların KKD sıklığı üzerine olan etkilerinden dolayı olabileceği yada tedavi sonrası ikincil bir kanser gelişme riskinin yüksek olmasından ötürü ileri geldiğini belirtmişlerdir. Bu ayrımın yapılabilmesi için, bu hastaların takiplerinin çok uzun yıllar boyu yapılmasının gerekliliğinin altını çizmişlerdir (48).

Dhillon ve arkadaşları yaptıkları başka bir çalışmada, tanısı konmuş fakat henüz tedavi edilmemiş 24 prostat kanserli hastayı, yaşları 35 ile 60 arasında değişen sağlıklı 40 bireyi, atipik metafaz frekansı, kromozomal sapma ve KKD sıklığı yönünden değerlendirmişlerdir. Kanser hastalarının ortalama KKD sıklığını her bir metafaz için 9.24 ± 0.24 ve her bir kromozom için 0.203 bulmuşlardır. Kontrol grubu için ortalama KKD sıklığını her bir metafaz için 5.94 ± 0.24 ve her bir kromozom için 0.24 olarak bildirmişlerdir. İstatistiksel incelemeler sonunda, her iki grup arasında yüksek dereceli anlamlı bir fark bulunduğunu, bu durumun prostat kanserinin klinik teşhisinde önemli bir yarar sağlayacağını bildirmişlerdir (49).

Yokota ve arkadaşları, tedavisine başlanmamış 35 servikal kanser hastası (8'i in situ, 9'u evre 1, 9'u evre 2 ve 9'u evre 3) ile uteruslarında miyom tespit edilen 7 hasta ve benzer yaş ve cinsiyet özellikleri gösteren 18 sağlıklı birey ile genetik instabilite yönünden karşılaştırmışlardır. Spontan ve Mitomisin C ile uyarılan KKD sıklığını araştırmışlardır. İncelemeleri sonunda, kanser hastalarının ortalama KKD sıklığını hem miyomu bulunan hasta grubunun hem de sağlıklı kontrol grubu KKD sıklığından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Ayrıca, KKD sıklığının kanserin evre derecesi arttıkça yükseldiğini ve miyomu bulunan hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında KKD sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir. Artmış KKD sıklığını 2 muhtemel mekanizma ile açıklamaya çalışmışlardır. Birincisi, sirküle lenfositlerin normal hücrelerin kanserli hücre transformasyonunu veya direk kanser hücrelerini tanınması; ikincisi

ise bazı kişilerin kanserli hücre gelişimi için yatkın olması ve bu bireylerde lenfositlerde DNA hasarının daha ağır olmasıdır. Kanser evresi arttıkça KKD sıklığının artmasından dolayı, bu muhtemel mekanizmalardan birincisinin daha gerçekçi gözüktüğünü belirten araştırmacılar, bu nedenle KKD sıklığının araştırılması yönteminin servikal kanser oluşumu için preklinik bir biomarker olamayacağını bildirmişlerdir (212).

Yaşları 27-42 arasında değişen ve henüz tedavisine başlanmamış 14 servikal kanserli hastayı kromozomal instabilite ve KKD sıklığı yönünden değerlendiren Dhillon ve arkadaşları, çalışma grubu ile yaş ve cinsiyet benzerliği gösteren 20 sağlıklı birey arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunduğunu belirtmişlerdir. Servikal kanserli hastaların kromozomal instabilite düzeylerinin Hodgkin hastalarına oranla düşük ama meme kanserli hastalara oranla yüksek olduğunu vurgulamışlardır. Servikal kanserli hastaların KKD sıklıklarının, prekanseröz servikal lezyonu ve servikal in situ karsinomu bulunan bireylerin KKD sıklıklarına oranla yüksek olduğuna dikkat çeken araştırmacılar, kemoterapi sonrası artmış KKD sıklığı ferkansının ilaca bağımlı olabildiği gibi sekonder malignite gelişiminin bir sonucu olabileceğini bildirmişlerdir (50).

Dhar ve arkadaşları, kemo- veya radyoterapisine henüz başlanmamış ve menstruasyon döneminde bulunmayan, yaşları 39-63 arasında değişen ovaryum kanseri teşhisi konmuş 38 hastayı KKD sıklığı yönünden değerlendirmişlerdir. İncelemeleri sonunda, çalışma ve 12 kişilik sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit etmişler, KKD sıklığının kanserin evresi ile doğru orantılı olarak arttığına dikkat çekmişlerdir. Evrelerine göre 4 gruba ayrılan kanser hasta grupları arasından sadece evre 1 ve 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlar ve bu durumun nedeni olarak hasta grupları içindeki birey sayısının az olmasını göstermişlerdir. KKD sıklığının araştırılması yöntemi ile muhtemel malignitelerin belirlenebileceği görüşünü savunan Dhar ve arkadaşları, bu yöntemin ayrıca kanser teşhisi konmuş hastalarda hastalığın evrelendirme aşamasında büyük yararlar sağlayabileceğini bildirmişlerdir (47).

Çalışmamızda lenfoma hastalarının çalışmaya dahil olma kriterlerinde hastaların tedavisine başlanmamış olması ve sigara kullanmıyor olması gerekiyordu. Bu kriterler ve

çalışmamızın süresi dolayısıyla hasta sayısında dramatik bir azalma meydana geldi. Lenfoma hastalarının ortalama KKD sıklığı 8.799 ± 0.754 olmakla beraber değerler 7.58 ile 10.2 arasında değişmekteydi. Lenfomalı hastalarda yapılan çalışmalardaki KKD sıklığı analiz sonuçları (21, 28, 29, 156), çalışmamızda elde edilen lenfomalı hastaların KKD sıklıkları ile uyumlu idi. Bu hasta grubunda alt grupları ve evreleri değerlendirmek için yüksek hasta sayısına ihtiyaç duyulacağından, çalışmamızda lenfoma hastalarının evreleri dikkate alınmadı.

Cheng ve arkadaşları, opere edilmemiş 78 akciğer kanseri hastasını KKD sıklığı yönünden değerlendirmişlerdir. Hem çalışma hem de sağlıklı kontrol grubunun KKD sıklığı değerlerini yaş, cinsiyet, sigara ve antioksidan (Vit A, C, E ile Retinol, Selenyum) kullanımı açısından da sorgulamışlardır. İncelemeleri sonucu, kontrol grubu KKD sıklıklarının yaş (50-65 yaş arası KKD sıklığı max.), cinsiyet (Kadınlarda artmış KKD sıklığı), sigara ($=KKD\uparrow$) ve Vit A ($=KKD\downarrow$) kullanımı ile, çalışma grubu KKD sıklığı değerlerinin ise cerrahi operasyon durumu (cerrahi sonrası $KKD\uparrow$), Vit A ($=KKD\downarrow$) ve sigara kullanımı ($=KKD\downarrow$) ile istatistiksel olarak anlamlı derecede yakın ilişkili olduğunu vurgulamışlardır. Kanser hastalarında yüksek KKD sıklığı değerine sahip bireylerin hiç sigara kullanmamış olmasını, bu hastalarda diğer kanser hastalarına göre farklı endojen faktörlerin olmasına bağlayan araştırmacılar, hiç sigara kullanmamış bireylerde oluşmuş akciğer kanserinin etyolojisinin belirlenmesi amacıyla ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğunun altını çizmişlerdir. Kanser hastalarında operasyon sonrası artmış KKD sıklığının, anestezi sırasında kullanılan ilaçlar ve stres ile meydana gelmiş olabileceğini savunmuşlardır (37).

Çalışmamızda SS'li hastaların metafaz başına ortalama KKD sıklığı (7.771 ± 1.495), sağlıklı bireylerin ortalama KKD sıklığından (6.645 ± 1.558) yüksek bulunmuş fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya çıkmamıştır ($p=0.107$). Cheng ve arkadaşları KKD sıklığının cinsiyet ve yaş ile değişkenlik gösterebileceğini belirtmiş, kadınlarda erkeklere ve 50-65 yaşlar arası grubun diğer yaş gruplarına oranla yüksek KKD sıklığının bulunduğunu bildirmiştir. SS'li hastaların ortalama yaşının 50 ± 13.985 olması ve %96.7'sinin kadınlardan oluşmasından dolayı sağlıklı kontrol grubuz, SS'li hasta grubundan hem yaş hem de cinsiyet yönünden istatistiksel olarak anlamlı farkların oluşmaması nedeniyle benzer cinsiyet (%100

kadın) ve yaş (40.47 ± 13.752) grubundan oluşturuldu. Bu nedenle SS'li hastaların ve sağlıklı bireylerin ortalama KKD sıklıklarındaki istatistiksel olarak anlamlı olmayan fark, yaş ve cinsiyet parametrelerinden dolayı meydana gelmiş olamaz. Bu farkın, incelenen çalışmalarda belirtildiği gibi SS'li hastalarda malignite gelişimi riskinin sağlıklı popülasyona oranla 44 kat daha fazla olmasından dolayı ileri geldiğini düşünmekteyiz.

Atalay ve arkadaşları, tedavisi henüz başlanmamış malign mezotelyoma tanısı konmuş 10 hastayı, benzer yaş özelliği gösteren 10 tüberkuloz ve 10 sağlıklı, sigara kullanan bireyden oluşan kontrol grupları ile KKD sıklığı yönünden karşılaştırmışlardır. KKD sıklığı analizi, çalışma grubunda plevral efüzyon hücrelerinde değerlendirilmiştir. Tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.001$) fark bulan araştırmacılar, çalışma grubundaki on hastadan yedisinin hayatlarında hiç sigara kullanmamış olmalarına rağmen grubun diğer üyelerine ve sigara kullanan sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek KKD sıklığına sahip olduklarını belirtmişlerdir. Bu durumun açıklanabilmesi için yüksek sayıda hasta ve kontrol grubunu bireyleri ile yapılan çalışmaların gerekliliğini savunmuşlardır (13).

Cengiz ve arkadaşları, amacı çalışmamızın amacına benzer olan bir çalışmayı, üremik hastalar üzerinde, bu hasta grubunda malignite gelişme riskinin sağlıklı bireylere oranla 7 kat daha fazla olarak bildirilmesinden yola çıkarak yapmışlardır. Kronik glomerulonefrit, diyabetik glomerulosklerozis, kronik böbrek hastalığı, polikistik böbrek hastalığı, kronik piyelonefrit, interstisyel nefrit, nefrosklerozis, inaktif lupus nefrit ve obstruktif üropati tanısı konmuş 44 üremik hastayı, KKD sıklığı ve kromozom anomalileri yönünden 24 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Çalışmaları sonucunda çoğu literatürden farklı olarak, sağlıklı kontrol grubunda KKD sıklığı yönünden sigara içen ve içmeyenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığını belirtmişlerdir. KKD sıklığının, kanda kreatin seviyesi ile doğru orantılı olduğunu vurgulamışlardır. Çalışma ve kontrol grubunda KKD sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farkın varlığını bildiren araştırmacılar, çalışma grubu içinde en yüksek KKD sıklığının polikistik böbrek hastalarında gözlemlediklerini belirtmişlerdir. Üremik hastalıklar içinde polikistik böbrek hastalığında malignite gelişiminin en yüksek olması sebebiyle bu sonucun dikkat çekici olduğunu

vurgulamışlar, KKD sıklığı analizlerinin yüksek prognostik değerlerinin olduğunu belirtmişlerdir (35).

Emingil ve arkadaşları, generalize agresif periodontitis ve kronik periodontitis tanısı konmuş bireylerin periferik lenfositlerinde KKD sıklığı analizi yapmışlardır. Çalışmada, periodontal hasarın göstergesi olarak sondalama derinliği, klinik ataşman düzeyi, sondalamada kanamanın varlığı ve plak indeksi ölçümleri yapılmış, bu ölçümlere göre her iki grup arasında ve generalize agresif periodontitis hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Her iki çalışma grubu ve sağlıklı kontrol grubunun KKD sıklıklarını değerlendiren araştırmacılar, bu üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunmadığını bildirmişler, periodontal hastalıkların etyopatogenezinde genetik faktörlerin önemli rollerinin bulunduğunu bildiren çalışmalar ile elde ettikleri sonucun uyumsuz olduğu sonucunun çıkartılmaması gerekliliğini savunmuşlardır. Periodontal hastalıkların etyopatogenezinde başka genetik faktörlerin rol oynadığını bildiren araştırmacılar, bu hastalıklarda meydana gelen lokal doku yıkımı mekanizmasının KKD sıklığı analizi ile yapılacak ileri çalışmalarda gün ışığına çıkarılabileceğine inandıklarını vurgulamışlardır (61).

Tüm çalışma ve kontrol gruplarını oluşturan olguların oral muayenelerinde, hafif ve orta dereceli peridontitisi olan bireyler bulunmaktaydı. Bu durumun KKD sıklığı üzerine herhangi bir etkisinin bulunmamasından yola çıkarak, KKD sıklığı değerlendirmelerinde periodontitis varlığı göz önünde bulundurulmadı.

Hsu ve arkadaşları, Bowens hastalığı tanısı konmuş 15 birey ile yaptıkları çalışmada, bu hastaları KKD sıklığı ve replikasyon indeksi yönünden değerlendirmişlerdir. KKD sıklığının hem çalışma grubu hem de kontrol grubu için geçerli olmak kaydıyla yaş ve cinsiyetten bağımsız olduğunu vurgulamışlar, arsenik ile ilişkili olarak meydana gelen Bowen's hastalarında kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmişlerdir. Hem çalışma grubu hem de kontrol grubundan elde edilmiş kültüre lenfositlerin KKD sıklıklarının, sodyum arsenitin ortama katılmasıyla arttığını bildirmişlerdir (92).

Clare ve arkadaşları, farklı kanser tipi tanıları konmuş hastalarda sitotoksik kemoterapinin KKD sıklığı üzerine olan etkilerini incelemişlerdir. Çalışmada toplam 78 kanser tanısı konmuş hastadan, kemoterapi öncesi ve sonrasında belirli saatler ve günlerde venöz kan alarak KKD sıklıklarını değerlendirmişler, tedavi sırasında kullanılan ilaçlardan özellikle siklofosfamid'in KKD sıklığını ilk 24 saat içinde maksimum etkilediğini belirtmişlerdir. KKD sıklığındaki hızlı değişimlerin, uygulanan ilacın yarılanma ömrü ve metabolitleri ile yakın ilişkili olduğunun altını çizen araştırmacılar, bu değişimlerin tamir mekanizması ile ilişkili olabileceğini vurgulamışlardır. KKD sıklığının tedavinin başlangıcında ilaca verilen olumlu yanıt olarak değerlendirildiği takdirde, bu değerlerin kemoterapinin devamında hem doz hem de süre ayarlamalarının yapılabilmesi için önemli olduğunu bildirmişlerdir (40).

Petersheim ve arkadaşları, kütanöz T hücreli lenfoma tedavisinde kullanılan ekstrakorporal fotoferez tedavisinin sitogenetik etkilerinin incelenmesi için yaptıkları çalışmada, KKD sıklığının tedavi süresince yüksek değerlerde seyrettiğini, tedavi sonlandırıldıktan sonra tedavi öncesi değerlere ulaşıldığının altını çizerek, tedavi süresince artmış KKD sıklığının, tamir mekanizması olarak değerlendirilmesi gerektiğini ve tedavi sonrası, tedavi öncesindeki KKD sıklığı değerlerine ulaşılmasını ise, ekstrakorporal fotoferez işleminin herhangi bir DNA hasarına yol açmadığını savunmuşlardır (156).

Schwartz ve arkadaşları, kanser tedavisinde kullanılmakta olan alkalize ajanların akut non-lenfositik lösemiye neden olabildiğinin bildirildiği literatürlerden yola çıkarak, tedavi ile ilişkili akut non-lenfositik lösemi hastalarını, primer akut non-lenfositik lösemi hastalarını, sekonder kanser gelişimi riski bulunan malinite tespit edilmiş hastalar ile sağlıklı kontrol grubu bireylerini KKD sıklığı yönünden karşılaştırmışlardır. İncelemeleri sonucunda, tedavi ile ilişkili akut non-lenfositik lösemi hastalarının bazı alkalize ajanlarının mutajenik etkilerine karşı hassas olduklarını vurgulamışlardır (174).

Ekmekçi ve Şayli, tüberkülostatik kemoterapide kullanılan ilaçların sitogenetik etkilerini incelemek amacıyla kromozomal aberasyon ve KKD sıklığı analiz metodlarını kullanmışlardır. Tedavini standartizasyonu için, çalışma grubu hastalarına (n=15) aynı doz ve

sürede HRZ (izoniazid + rifampisin +pirazinamid) terapisi uygulanmıştır.Tedavi almış hastalar, henüz tedavisine başlanmamış hastalar (n=15) ve sağlıklı kontrol grubu ile (n=20) karşılaştırılmıştır. Grupların ortalama KKD sıklıkları değerlendirildiğinde, tedavi almış hastalardan (6.03), tedavisine başlanmamış hastalardan (5.73) ve sağlıklı bireylerden (5.9) oluşan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmemişler, bu tedavinin sitogenetik bir hasara neden olmadığını vurgulamışlardır (56).

Şahin ve arkadaşları, postmenapozal osteoporozis tedavisinde kullanılan östrojen replasman tedavisi (ÖRT) ile alendronat tedavilerini genotoksik etkileri yönünden birbirleri ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Çalışmaya herhangi bir malignitesi bulunmayan ve sigara kullanmayan toplam 57 birey (19'u ÖRT altında, 19'u alendronat tedavisi altında ve 19'u postmenapozal dönemde bulunan fakat herhangi bir ilaç kullanmayanlar) dahil edilmiştir. Genotoksik etkinin değerlendirilmesi amacıyla KKD sıklığı analizini kullanan araştırmacılar, incelemeleri sonucunda ÖRT altında bulunan hasta grubunun ortalama KKD sıklığını diğer iki gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulmuşlar, alendronat tedavisinin KKD sıklığını etkilememesinden yola çıkarak, postmenapozal osteoporozis tedavisinde iyi bir non-hormonal tedavi şekli olduğunu belirtmişlerdir (169).

Nigro ve arkadaşları, yetişkin periodontitis dahil olmak üzere bir çok hastalığın tedavisinde kullanılmakta olan tinidazolün sitogenetik etkisini incelemek amacıyla, sağlıklı 4 gönüllü bireyden elde ettikleri heparinize kan örneklerine farklı konsantrasyonlarda tinidazol uygulamışlar ve örnekleri mitotik indeks, hücre proliferasyon kinetiği ve KKD sıklığı analizi yöntemlerini kullanarak birbirleri ile karşılaştırmışlardır. Tinidazolün uygulanan her konsantrasyonda, KKD sıklığını istatistiksel olarak anlamlı derecede yükselttiğini gözlemlemişler, tinidazol de dahil olmak üzere genotoksik etkilerinin bulunduğu tüm ilaçların kullanımı sırasında, hastalarda meydana gelebilecek muhtemel genetik hasarın monitörize edilebilmesi amacıyla KKD sıklığı analizi gibi biyolojik markerların kullanımlarını önermişlerdir (122).

Eisha ve arkadaşları, antimikrobiyal bir ajan olan sulfametakzolün genotoksisitesinin incelenmesi amacıyla iki sağlıklı gönüllü bireyden elde ettikleri heparinize kan örneklerine farklı konsantrasyonlarda sulfametakzol uygulamışlar ve bu örnekleri KKD sıklığı analizi ile değerlendirmişlerdir. Kültüre insan lenfositlerinde sulfametakzolün sadece en yüksek konsantrasyonda istatistiksel olarak anlamlı bir artışa, diğer konsantrasyonlarda doza bağımlı olmak kaydıyla KKD sıklığında hafif bir artmaya neden olduğunu bildirmişlerdir, Böylece sulfametakzolün hem sitotoksik etkisinin hem de hafif kromozomal hasara neden olabileceğinin altını çizmişlerdir. Bu sonuçlardan yola çıkarak, sulfametakzolün tedavi konsantrasyonlarının belirlenmesinde dikkatli olunmasının gerekliliğini vurgulamışlardır (2).

Popp ve arkadaşları, melfalan ve prednison ile sitostatik tedavi görmüş multipl myeloma (MM) hastalarını KKD sıklığı yönünden değerlendirmişlerdir. Toplam 17 MM hastasının dahil edildiği çalışmada, daha önceden tedavi görmüş 14 MM hastasının başlangıç KKD sıklıklarının önceden tedavi görmemiş 3 MM hastasının KKD sıklığına oranla yüksek olduğunu vurgulamışlar, melfalan ve prednison tedavisinin başlamasıyla birlikte tüm hastaların KKD sıklıklarında istatistiksel bir artışın kaydedildiğini, artışdaki ivmenin en çok tedaviye yeni başlayan MM hastalarında meydana geldiğini ve bu durumun bu hastalarda daha çok hassas hücrenin varlığı ile açıklanabileceğini vurgulamışlardır. KKD sıklığı analizinin MM'in erken teşhisinde kullanılmak üzere iyi bir parametre olmadığının altını çizen araştırmacılar, bu yöntemin sitotoksik ajanlara maruz kalan hemşire ve farmakologlar gibi çalışanlar ile sitotoksik tedavi sırasında hastaların monitorize edilmesi için uygun olduğunu savunmuşlardır (159).

Othman, kanser tedavisinde kullanılan epirubisinin sitogenetik etkisini belirlemek amacıyla gerçekleştirdiği in vitro çalışmasında, hamsterlerin periferik kan örneklerine farklı dozlarda epirubisin uygulamış, KKD sıklığında doz ile doğru orantılı ve istatistiksel olarak anlamlı bir artışın meydana geldiğini vurgulamıştır. Epirubisinin, kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar içinde düşük sistemik yan etkisi ile daha az kardiyak toksisitesinin bulunması ve anti tümör aktivitesinin yüksek olmasının yanı sıra bu çalışmanın sonuçlarından yola çıkarak, kanser tedavisi bitmiş bireylerde sekonder kanser gelişiminden sorumlu olabileceği belirtmiştir (60).

Bolzan ve arkadaşlarının hamsterlerin ovaryum hücreleri ile yaptıkları benzer bir in vitro çalışmada, antiviral ve antikanser tedavilerinde kullanılan rekombinant interferon alfa kromozomal sapma ve KKD sıklığı yönünden değerlendirilmiş, çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamış, tek başına rekombinant interferon alfa'nın kullanımının geçici veya kalıcı genetik bir hasara yol açmadığı vurgulanmıştır (23).

Öztürk ve arkadaşlarının interferon alfa 2a'nın genotoksik etkilerini değerlendirmek amacıyla yaptıkları in vitro çalışmada, 30 sağlıklı olgudan alınan periferik kan lenfositlerinden elde edilen kromozomlar üzerine tatbik edilen interferon alfa 2a'nın doza bağımlı olmak kaydıyla mitotik indeksde azalmaya yol açtığını, KKD sıklığında farklı doz konsantrasyonları ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunmadığının altını çizmişlerdir. Bu sonuçlardan yola çıkarak interferon alfa 2a'nın insan kromozomları üzerinde anlamlı bir sitogenetik anomaliye yol açmadığını belirtmişlerdir (148).

Bozsakyova ve arkadaşları, periferik vasküler ve serebrovasküler hastalıkların tedavisinde sıklıkla kullanılan pentoxifylline (PTX)'nin sitogenetik etkilerini incelemek amacıyla hamster V79 ile insan periferik kan lenfositleri ile yaptıkları in vitro çalışmada, PTX'in doza bağımlı olmak kaydıyla KKD sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturduğunu gözlemlemişler, insan periferik kan lenfositlerinde en düşük dozda uygulanan PTX'nin, hamster V79 hücrelerinde uygulanan en yüksek doz PTX'in oluşturduğu KKD sıklığından daha yüksek olduğunu, bu durumun farklı hücrelerin farklı tamir mekanizmalarına sahip olduklarından dolayı meydana geldiğini vurgulamışlardır (25).

Lioi ve arkadaşları ile Liu ve arkadaşlarının, insan ve hayvanlar için üretilmiş konserve ürünlerinde bulunan mikotoksinlerin, sitogenetik etkilerini incelemek amacıyla yaptıkları çalışmada, bu metabolitlerin KKD sıklığını istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırdığını ve yüksek genotoksik potansiyellerinin olduğunu vurgulamışlardır (118, 119).

Rencüzoğulları ve arkadaşları, bisküvi, çukolata, sos, salam, bira, şampanya başta olmak üzere bir çok gıdanın tazeliğini korumak amacıyla ürüne eklenen sodyum metabisulfit'i kromozomal aberasyon ve KKD sıklığı yönünden değerlendirmişler, sodyum metabisulfit'in doza bağımlı olmak kaydıyla KKD sıklığında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir artışa neden olduğunu ve bundan dolayı bir sitogenetik etkiden söz edilebileceğini bildirmişlerdir (164).

Çalışmamızda, çalışma ve kontrol gruplarını oluştururken KKD sıklığında artışa neden olduğu bilinen sigara kullanımını ve sitotoksik ilaç alımını ekarte ettik. Fakat, besin koruyucu katkı maddelerinin kullanımının yaygın olması nedeniyle için bu parametreyi kesin surette değerlendiremeyeceğimizi düşünerek göz ardı ettik.

Mouron ve arkadaşları, ağır, toksik bir metal olan kadmiyum tuzlarının genotoksik etkilerini değerlendirmek amacıyla insan akciğer fibroblast hücrelerini kullanarak yaptıkları in vitro çalışmada, kadmiyum klorid ve kadmiyum sulfat'ın KKD sıklığını istatistiksel olarak anlamlı derecede artırdığını ve bu nedenle yüksek genotoksitesinin varlığından söz edilebileceğini bildirmişlerdir (139).

Sivikova ve arkadaşlarının E vitamini ile selenyum'un koruyucu etkilerini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirdikleri çalışmada, genotoksik etkisinden dolayı eksperimental hayvan çalışmalarında karaciğer hasarına, nörotoksisiteye ve deri irritasyonuna yol açması için kullanılmakta olan karbon tetraklorid'i iki kuzudan elde edilen periferik kan lenfositlerinde uygulamışlardır. KKD sıklığında istatistiksel olarak anlamlı artışların gözlemleyen araştırmacılar, hem karbon tetraklorid hem de E vitamini ile selenyum'un beraber uygulandığı çalışma grubunda KKD sıklığında uygulanan en düşük doz grubu hariç diğer tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir azalmanın varlığını belirtmişler, E vitamini ile selenyum'un, karbon tetraklorid nedeniyle oluşan kromozom hasarını azalttığını vurgulamışlardır (179).

Caggana ve Kelsey, Hodgkin hastalarında tedavinin KKD sıklığını ne yönde etkilediğini belirlemek amacı ile yaptıkları çalışmada, kontrol grubunu non-Hodgkin

hastalarından oluşturmışlardır. Lokal malignite varlığında radyoterapi, genel tutulum varlığında kombine radyo- ve kemoterapi uygulanan hastalarda KKD sıklığı tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilmiştir. Analizler sonucunda, tedavi öncesi Hodgkin grubu ile non-Hodgkin grubundaki sigara kullanan bireylerin KKD sıklıklarını diğer tüm gruplara oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulmuşlar, uygulanan tedavilerin KKD sıklığında düşmeye neden olduğunu belirlemişlerdir (29).

Brogger ve arkadaşları, tedavileri biteli en az 1 yıl olmuş toplam 17 Wilms' tümörlü hasta ile altı Hodgkin hastasını KKD sıklığı yönünden değerlendirmişlerdir. Kontrol grubunu benzer yaş ve cinsiyetteki tedavisi henüz başlamamış Wilms' tümörlü hastalardan (n=12) ve Hodgkin hastalarından (n=5) oluşturan araştırmacılar, incelemeleri sonucunda her iki hastalık grubunda uygulanan kemoterapinin, tedavi sonlandırıldıktan ve belli bir süre aşımının gerçekleşmesinden sonra KKD sıklığında tedavi öncesi (5.4) ve sonrası (5.7) değerler göz önüne alındığında anlamlı bir fark oluşturmadığını belirtmişlerdir (26).

Brown ve arkadaşları, kemoterapi uygulanacak olan 7, radyoterapi uygulanacak olan 9 Hodgkin hastasını KKD sıklığı yönünden tedavi öncesinde, sırasında ve sonrasında değerlendirmişlerdir. Kontrol grubunu, tedavisi tamamlanmış, sigara kullanamayan ve en iki yıldır remisyonda bulunan Hodgkin hastalarından oluşturmışlardır. İncelemeler sonucunda, radyoterapinin KKD sıklığı üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin bulunmadığını, kemoterapinin özellikle 2. ve 3. doz uygulamasından sonra istatistiksel olarak anlamlı derecede KKD sıklığını artırtmadığını bildirmişlerdir. Kemoterapinin sonlarına doğru tedavi öncesi değerlere ulaşıldığının altını çizen araştırmacılar, elde ettikleri bu sonuçların tedavi sırasında planlamaya yardımcı olacağını belirtmişlerdir. Kemoterapinin başlamasından sonraki ilk uygulamalarda KKD sıklığında anlamlı bir artışın belirlenmemesinin, dozun ayarlanmasını veya alternatif bir kemoterapik ajanın kullanılması gerekliliğini ortaya çıkardığını savunmuşlardır (28).

Jakopin ve Bilban, Hodgkin hastalarında uygulanan radyo- ve kemoterapinin sirkülenfositler üzerine olan genotoksik etkilerini ölçmek amacıyla yaptıkları çalışmada, toplam 30 Hodgkin hastasını çalışma grubu olarak, 15 sağlıklı bireyi de kontrol grubu olarak

oluşturmuşlardır. 15 Hodgkin hastasına aynı doz ve çeşit kemoterapik ajanlar kullanılarak yalnızca kemoterapi (grup 1), 15 Hodgkin hastasına da kemoterapi sonrası radyoterapi (grup 2) uygulanmıştır. Çalışma grubu tedavi öncesi, tedaviden hemen sonra ve tedavi başlangıcından altı ay sonraki dönemlerde KKD sıklığı, kromozomal aberasyon ve mikronukleus varlığı yönlerinden değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi değerler her iki çalışma grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında KKD sıklıkları yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunmadığını gözlemleyen araştırmacılar, bu bulgunun bir çok literatür ile uyumsuz olduğunu belirterek, Slovenya toplumunun mutajenik yapısı ile ilgili olabileceğinin altını çizmişlerdir. Tedaviden hemen sonra yapılan değerlendirmelerde, her iki çalışma grubunun ortalama KKD sıklıklarında artış gözlemlenmiş, birinci grubun ortalama KKD sıklığı ikinci grubun ortalama KKD sıklığından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Her iki grup ile sağlıklı kontrol grubu arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunduğunu bildirmişlerdir. Tedavi başlangıcından altı ay sonra yapılan değerlendirmelerde, birinci ve ikinci grubun ortalama KKD sıklıklarında düşüşün olduğunu, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunmadığını gözlemişler, bu durumun radyoterapinin kemoterapi sonlandıktan sonra iki ay daha devam etmesinden ve böylece KKD sıklığı artışını önlediğinden ötürü meydana geldiğini vurgulamışlardır. Sonuç olarak, radyo- ve kemoterapi sonrası genomik tablonun tedavinin sonlarına doğru tabloda bir düzelme kaydedilmesine rağmen tedavi öncesindeki gibi geriye dönmediğini, tedavinin sonlanmasından sonra, tedavinin ilk başlarındaki gibi yüksek KKD sıklığına sahip bireylerin sekonder malignite açısından daha yakın takip edilmesinin gerekliliğinin altını çizmişlerdir (21).

Lenfoma da dahil olmak üzere tüm malignite gösteren hastalıkların tedavisinde kullanılan kemoterapinin KKD sıklığını özellikle tedavinin ilk basamaklarında olmak üzere tedavi sonlandıktan sonra da yükseldiğini bildiren çalışmalar nedeniyle, lenfomalı hasta grubumuzu oluştururken tanısı yeni konmuş, henüz tedavilerine başlanmamış hastaların çalışmada yer almasını sağladık.

Brown ve arkadaşları, lenfoma tedavisinde kullanılan dört farklı kombine kemoterapinin (MVPP, CIVPP, CHOP ve CVP) KKD sıklığı üzerine olan etkilerinin

araştırılması amacıyla, toplam 67 Hodgkin ve non – Hodgkin hastasını KKD sıklığı yönünden tedavi öncesi, sırası ve sonrasında değerlendirmişlerdir. MVPP ve CHOP kombine tedavilerin KKD sıklığı üzerine etkilerinin en yüksek olduğunu bulmuşlar, tedavi ilerledikçe sıklık değerinde azalma kaydetmişlerdir. Bu tedavilerin genomik tabloyu değiştirmesinden yola çıkarak, sekonder malignitelerin gelişme olasılığına dikkat çekmişler ve bu amaçla kemoterapi uygulanan hastaların yakın takibini önermişlerdir (27).

Petersheim ve arkadaşları, kütanöz T hücreli lenfoma tedavisinde kullanılan ekstrakorporal fotoferez tedavisinin sitogenetik etkilerinin incelenmesi için yaptıkları çalışmada, KKD sıklığının tedavi süresince yüksek değerlerde seyrettiğini, tedavi sonlandırıldıktan sonra tedavi öncesi değerlere ulaşıldığının altını çizerek, tedavi süresince artmış KKD sıklığının, tamir mekanizması olarak değerlendirilmesi gerektiğini ve tedavi sonrası, tedavi öncesindeki KKD sıklığı değerlerine ulaşılmasını ise, ekstrakorporal fotoferez işleminin herhangi bir DNA hasarına yol açmadığını savunmuşlardır (156).

Strom ve arkadaşları, tedavisi tamamlanmış Hodgkin hastalarında çok sayıda sekonder kanser gelişiminin bildirilmesi ve bu hasta grubunda tedavi sonrasında ciddi bir nüks olasılığının bulunmasından yola çıkarak, toplam 105 Hodgkin hastasını KKD sıklığı, sitogenetik biomarkerlar ve kromozom sapmaları açılarındaki değerlendirmişler ve ortalama 4.6 yıl süre ile takiplerini gerçekleştirmişlerdir. Takipleri sırasında 7 Hodgkin hastasında sekonder kanser gelişimi izlenmiştir. Değerlendirdikleri yöntemler içinde, sadece KKD sıklığının araştırılması metodu bu 7 hasta için anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Daha uzun takip süreli çalışmaların yapılması gerekliliğinin altını çizmekle beraber bu çalışmanın sonucu ile, yüksek KKD sıklığının artmış sekonder kanser gelişiminin bir göstergesi olduğunu vurgulamışlardır (193).

KKD sıklığının tedavinin ilk basamaklarında, tedavi sırası ve sonrası dönemlere oranla yüksek olması, kemoterapik ajanın tedavi edici etkisini gösterdiğini savunan araştırmacılar, tedavi sonrasında KKD sıklığının tedavi öncesi değerlerine ulaşmasını, kemoterapik ajanın kalıcı herhangi bir genetik hasara yol açmadı şeklinde yorumlamışlardır.

Çalışmamızda, tedavisine başlanmamış lenfoma hastalarını kontrol grubumuza dahil ettik. Bu nedenle uygulanan tedavinin KKD sıklığı üzerine olan olası etkilerini dışladık.

Kontrol gruplarını oluşturan sağlıklı bireylerin ortalama KKD sıklıkları çalışmadan çalışmaya farklılıklar göstermektedir. Örneğin çalışmamıza benzer şekilde sigara içmeyen sağlıklı bireylerden oluşturulmuş kontrol gruplarının yer aldığı çalışmalarda, bu grupların ortalama KKD sıklıkları 7.2 ± 0.3 (186), 7.56 ± 1.95 (29) ve 6.52 ± 0.7 (21) olarak bulunmuştur. Çalışmamızda, sağlıklı kontrol grubunun ortalama KKD sıklığı 6.645 ± 1.558 olarak bulunmuştur. Değerlerdeki bu farklılıkların, çalışmanın yapıldığı ülkenin toplumuna özgün genetik tablo başta olmak üzere, kontrol grubunu oluşturan bireylerin sayısı, yaşları ve cinsiyetleri ile yakın ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda SS'li hasta grubumuzda kesim noktası (7.225)'ndan yüksek KKD sıklığına sahip 18 hasta, KKD sıklığı lenfoma hastalarının ortalama KKD sıklığından (8.799 ± 0.754) yüksek 5 hasta, KKD değeri kesim noktası değeri üstü, ANA, Ro ve La pozitifliği bulunan ve KKD sıklığı lenfoma hastalarının ortalama KKD sıklığından yüksek 3 hasta (%10) bulunmaktaydı. Malignite gelişimi açısından tek başına KKD sıklığı parametresi değerlendirildiğinde SS'li hasta grubu içerisinde grubun kesim noktasından yüksek KKD sıklığına sahip ve KKD sıklıkları, lenfoma hastalarının ortalama KKD sıklığından yüksek bu beş hastanın (% 16.66) risk grubunu oluşturduğunu düşünmekteyiz. Yapılan çalışmalarda SS'li hastalarda %2.5 (12), %3 (102), %5 (77), %4.3 (210) oranlarında lenfoma gelişimi bildirilmiştir. Bu nedenle, çalışma grubumuzu oluşturan SS'li hastaların %16.66'sına denk gelen bu populasyon, diğer parametreler de değerlendirildiğinde 'risk grubu' olarak adlandırılmaz.

B. Çalışmamızın Tartışması:

Çalışmamızda, hastaların hastalığın tanısının konduğu tarih ile çalışmamızın yapıldığı tarih arasında geçen süre ortalamaları yıl cinsinden tüm SS'li hastalar için 3.90 ± 2.16 , primer SS'li hastalar için 3.29 ± 2.36 ve sekonder SS'li hastalar için 4.09 ± 2.11 bulunmuştur. Kamalı ve arkadaşları, primer SS'li olgularla yaptıkları çalışmada, tanının konması ile çalışmalarını yaptıkları tarih arasında geçen süreyi ortalama 4.5 yıl olarak belirtmişler, ancak hastalık başlangıcının tanımındaki güçlükler ve başlangıç bulguları ile tanı arasında geçen sürenin uzunluğuna (ortalama 8-10 yıl) dikkat çekmişlerdir (102). Hastalardan alınan anamnezde, hastalarda SS'e bağlı subjektif semptomların başlangıcının tanı konulduğu zamandan 2-11 yıl öncesine dayandığını belirtmişlerdir. Çalışmamızdaki bu bulgu, Kamalı ve arkadaşlarını destekler niteliktedir.

Halse ve arkadaşları, SS'li hastalarda yüksek pozitiflik değerine sahip anti-Ro 60 Kd'nun daha önceki çalışmalardan farklı olarak sadece tükürük bezi lokalizasyonlu B hücreleri tarafından üretilmediğini, periferik kandaki sirküle lenfositlerden tarafından da üretiminin olduğunu bildirmişlerdir (78).

Asmussen ve arkadaşları, 19 yıl boyunca takiplerini gerçekleştirdikleri 80 SS'li hastanın % 2.5'unda (n=2) bu süre zarfında Hodgkin dışı lenfoma geliştiğini bildirmişlerdir. Bu hastalarda artmış IgG değerini bildirmişler fakat bu durumun SS'li hastalarda lenfoma gelişimi için belirleyici olmadığının altını çizmişlerdir (12).

Kamalı ve arkadaşları, 1991-2001 yılları arasında kliniklerinde primer SS tanısı konmuş 35 hastanın klinik ve laboratuvar özelliklerini değerlendirdikleri çalışmada bir olguda (%3) tükürük bezi yerleşimli Hodgkin dışı lenfoma geliştiğini bildirmişlerdir (102).

Yamamoto, tüm SS'li hastaların % 4.3'ünde hastalık seyirleri boyunca lenfoma geliştiğini bildirmiş, tanısı konmuş lenfoma hastalarının çoğunluğunun düşük dereceli MALT tipinde olduğunu bildirmiştir. Lenfoma gelişiminde lenfotoksin- α (LT- α , TNF- β)'nın önemli bir faktör olduğunu vurgulamıştır. Bundan başka B hücrelerinin klonal proliferasyonu,

lenfoid foliküller, dendritik ve folliküler dendritik hücrelerin de lenfoid neogenezisde önemli fonksiyonları olduğunu belirten araştırmacı lenfoid neogenezisle birlikte kronik inflamasyonn ektojik germinal santrallerdeki lenfositlerin neoplastik transformasyonuna neden olduğunu ve böylece B hücreli MALT tipinde lenfoma geliştiğinin altını çizmiştir. Düşük derceli B hücreli MALT tipi lenfomaların T hücrelerine bağlı olarak geliştiğini bildirmiş, antijen stimülasyonun yok olduğu durumlarda bu tip lenfomaların erken evrelerinde spontan olarak regresyona uğrayabildiğini vurgulamıştır (210).

Xanthou ve arkadaşları, SS'li hastalardan elde ettikleri minör tükürük bezi örneklerinde $CD4^+$ T lenfositlerinin sitotoksik aktivitelerini değerlendirmek amacıyla yaptıkları immunohistokimyasal çalışmada foliküler dendritik hücrelerin ektojik germinal santraller oluşturduklarını, bu santrallerin $Ki-67^+$ / $CD20^+$ B lenfositleri ile karanlık bölgeler, $Ki-67^+$ / $CD3^+$ ve birkaç $Ki-67^+$ / $CD20^+$ B lenfositleri ile açık bölgeler içerdiklerini bildirmişlerdir. Lenfoid organlarda ektojik germinal santrallerin oluşumu sırasında B hücrelerinin somatik hipermutasyona uğradığını belirtmişler, bu hücrelerin foliküler dendritik hücrelerin yüzeylerinde bulunan antijene yüksek affinite gösteren antijen reseptörleri eksprese ederek, B hücrelerinin klonal farklılaşmasına ve aktivasyonuna neden olduğunu savunmuşlardır (209).

Manoussakis, oligoklonal B hücre ekspresyonunun hastalığın nispeten erken evrelerinde geliştiğini bildirmiştir. Primer SS'li hastaların 1/3'ünün serumlarında yüksek değerlerde mikst poliklonal-monoklonal siroglobulinlerin varlığının altını çizen araştırmacı, bunların lenfoma gelişimi için yüksek risk anlamına geldiğini vurgulamıştır. SS'li hastalarda tanısı konan lenfoepitelyal lezyonlarda sıklıkla in-situ lenfamatöz transformasyona rastlandığını ve bu muhtemel neoplastik dokuların genellikle tükürük bezlerinde lokalize olduğunu belirtmiştir. Bu transformasyonun oligoklonal veya monoklonal gen rearanjmanlarının varlığı ile p53 transkripsiyon faktörünün atipik ekspresyonu ve mutasyonu ile yakın ilişkili olduğunu vurgulamıştır (128).

Halse ve arkadaşları, 33 primer SS'li hastadan elde ettikleri periferik kan örneklerinde IFN- γ , IL-6 ve IL-10 gibi sitokin sekresyonu yapan mononükleer hücreler (MNC-

mononuclear cells) ile çalışmışlar, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bu hücrelerin primer SS'li hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Bu hücrelerin B hücre aktivasyonunu kolaylaştırmasının yanı sıra immun düzenleyici başka etkilerinin olabileceğini belirtmişlerdir (79).

Beher ve arkadaşları, apoptozis (programlı hücre ölümü) mekanizmasının fetal hayatta morfolojik şekillenme evresinde ve hayat boyunca hasarlı hücrelerin eliminizasyonunda önemli bir yeri olduğunu belirterek, otoimmunitenin gelişmesinde apoptozisin 'anahtar' rolü üstlendiğini vurgulamışlardır. Çevresel faktörlerin apoptozisi etkileyerek otoimmun hastalıkların oluşmasına yol açtığının altını çizen araştırmacılar, bu mekanizmadaki bir aksamanın bazen B hücre malignitelerine de yol açabileceğini bildirmişlerdir (93).

Kroneld ve arkadaşları primer ve sekonder SS'in immunolojik özellikleri arasındaki olası farklılıkları belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmalarında, flow sitometri tekniği ile primer (n=10) ve sekonder (n=10) SS'li hastaların T ve B lenfosit frekanslarını değerlendirmişlerdir. CD4/CD8 oranı göz önüne alındığında primer (1.1 ± 0.7) ve sekonder (2.1 ± 0.9) SS'li hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunduğunu bildiren araştırmacılar, T ve B hücre aktivitesini immunglobulin üretimini baz alarak ELISPOT tekniği ile incelemeye çalışmışlardır. İncelemeleri sonucunda IgG ve IgA sekresyonu yapan B hücre frekansının primer SS'li grupta sekonder SS'li gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu, T hücre aktivitesinin ise her iki grupta sağlıklı kontrol grubu göre daha düşük olduğunu vurgulamışlardır. Artmış poliklonal B hücre aktivitesini özellikle primer SS'li olgularda gözlemlediklerini vurgulayan araştırmacılar, bu durumun nedeni olarak CD19 pozitif B hücre sayısının artmasını ve/veya IL-6'nın artmış üretimini göstermişlerdir (110).

Mitsias ve arkadaşları, SS'li hastalardan elde ettikleri labiyal minör tükürük bezi örneklerinde, tip 1 ve 2 sitokin ekspresyonunu incelemişlerdir. Çalışmaları sonucunda düşük infiltrasyon gösteren olgularda tip 2 sitokinlerin, ileri T ve B lenfositik infiltrasyon gösteren olgularda tip 1 sitokinlerin ekspresyonlarının baskın olduğunu bildirmişlerdir. Tip 2 sitokin grubu üyelerinden IL-4 ve IL-13'ün B lenfositleri ile yakın ilişkisinin altını çizen araştırmacılar,

artmış IL-4 ve IL-13'ün B hücre hiperaktivitesi ile ilgili olarak yorumlanamayacağını belirtmişlerdir (133).

Magnusson ve arkadaşları, SLE ve SS'li hastalarda sitokin polimorfizmini incelemişler, bu hastalıklarda görülen immunregulasyonda rolleri olan sitokinleri kodlayan genlerin belirlenmesiyle ilgili hastalıkların tedavisinde yeni bakış açılarının önem kazanabileceğini bildirmişlerdir. İncelemeleri sonucunda, farklı sitokin polimorfizmlerin varlığını tespit etmişler fakat net sonuçlar için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu belirtmişlerdir (127).

Amft ve Bowman, duktal epiteldeki B hücre infiltrasyonunun ve hiperaktivitesinin düşük dereceli MALT tipinde lenfoma için prekürsor bir özellik gösterdiğini belirtmişlerdir. Ekzokrin bezlerdeki iltihap hücrelerinin migrasyonunun ve bu hücrelerin sekonder transformasyonlarının son yıllarda belirlenen kemokinler ve reseptörleri tarafından tespit edilebileceğinin altını çizen araştırmacılar, bunların özellikle primer formu olmak üzere tüm SS'li olgularda görülebilen ve premalign olarak kabul edilen MESA'nın değerlendirilmesinde önem kazanabileceğini vurgulamışlardır. MESA'nın Ig gen rearanjmanları ile belirlenen B hücre klonal popülasyonları içerdiğini ve bu lezyonun malign transformasyonunda B hücrelerinin aktivitesinin rolü olduğunu belirtmişlerdir. Kronik lokal B hücre aktivitesinin, sistemik ve lokal B hücre hiperaktivitesi olmak üzere iki kaynaklı olduğunu bildiren araştırmacılar, SS'in patogeneğinde belirleyici rol oynayan sistemik B hücre hiperaktivitesinin anti-Ro / anti-La otoantikörleri ve hipergammaglobulinemi ile, lokal B hücre aktivitesinin ise duktal epitelyal hücrelerin stimülasyonları (artmış düzeyde eksprese ettikleri HLA-DR ve sitokinler ile) ile yakın ilişkili olduğunu vurgulamışlardır. MESA'da belirlenen germinal santrallerin ve bu santralleri meydana getiren duktal epitelyal apoptozisin, lokal B hücre hiperaktivitesini indüklediğinin altını çizen araştırmacılar belki de bazı kemokinlerin germinal santral formasyonunda rolü olabileceklerini bildirmişlerdir. Kemokinlerin, ileride yapılacak çalışmalar ile migrasyon, retansiyon ve transformasyondaki rollerinin belirlenmesiyle SS de dahil olmak üzere kronik inflamatuvar hastalıklarda B hücre lenfomagenезisinin anlaşılabilceğine inandıklarını belirtmişlerdir (9).

Salomonsson ve arkadaşları, SS tanısı konmuş 10 hastanın labiyal tükürük bezi biyopsi örneklerinde yüksek B hücre affinitesi olduğu bilinen bir kemokin olan CXCL13 ile reseptörü olan CXCR5'in sağlıklı kontrol grubuna göre artmış ekspresyonlarını tespit etmişler, SS'de hedef organ olarak tabir edilen tükürük bezlerinin, lenfoid hücrelerin infiltrasyonunda önemli rolü olduğunu vurgulamışlardır. Bu affinite sonucunda B hücre infiltrasyonunda bir artış gözlenmekte, çeşitli etkenler ile artan B hücre hiperaktivitesi ile germinal santral formasyonu oluşmaktadır. CXCL13 ile CXCR5'in yüksek ekspresyonlarının gözlemlendiği SS'li hastalarda anti-Ro sekresyonu yapan hücreler tespit eden araştırmacılar, bu bulgunun belki de SS'de ektopik lenfoid dokuların reaktif B hücre seleksiyonu ile otoimmün cevabın desteğinden sorumlu olabileceğini belirtmişlerdir (172).

Basset ve arkadaşları, primer SS'li hastaların B lenfositlerinde sağlıklı kontrol grubuna oranla artmış sialitransferaz aktivitesinin varlığına dikkat çekmişlerdir. Bu durumun IgA hipersializasyona neden olmasından yola çıkarak, B hücre hiperaktivitesinin değerlendirilmesinde serum IgA, IgA-immunkompleksleri ve RF'nin bir ayna görevi gördüğünü bildirmişlerdir (18).

Elagib ve arkadaşları, primer SS'li olgularda RF'nin hastalığın prognozundaki rolünü inceledikleri çalışmalarında, RF'nin herhangi bir somatik mutasyonda rolünün olmadığını bildirmişlerdir. Bu antikorun oluşmasında antijenden bağımsız olarak T ve B hücrelerinin aktivasyonunun sorumlu olabileceğini belirten araştırmacılar, RF'nin hastalığın lokal patolojisinde herhangi bir rolünün olmadığını vurgulamışlardır. Hipergammablobulinemi ve lenfoma gelişimi bildirilen SS'li hastalarda bu durumun monoklonal B hücre aktivasyonu ve RF varlığı nedeniyle meydana gelmiş olabileceğini savunmuşlardır (57).

Smith ve arkadaşları primer SS'li olgularda B hücre hiperaktivitesinin değerlendirilmesi amacıyla yaptıkları çalışmada, B hücre koreseptörlerinden CD72 ekspresyonunun primer SS'li olgularda (215 ± 6), sağlıklı, SLE'li ve RA'lı hasta gruplarına oranla istatistiksel olarak anlamlı dercede yüksek olduğunu bildirmişler, CD72 ekspresyon değerinin SS'li olgularda B hücre hiperaktivitesini yansıttığını vurgulamışlardır (185).

Ramos-Casals ve arkadaşları SS, HCV ve Lenfoma arasındaki muhtemel ilişkiyi incelemek amacıyla yaptıkları çalışmalarında HCV pozitif olgularda sıklıkla sikka semptomlarının görülmesinden yola çıkılarak SS teşhisi için oluşturulan 2002 Avrupa-Amerika kriterlerinden HCV pozitif bireylerin sınıflama dışı tutulması kararını hatırlatarak, yalnızca SS'li veya HCV pozitif olgularda anti-Ro ve anti-La'nın yüksek pozitif değerlerinin, SS-HCV hasta grubunda ise bu otoantikör değerleri yüksek negatif bulunduğunu bildirmişlerdir. SS-HCV hasta grubunda lenfoma gelişimi gözlenen hastalarda, lenfoma tipinin %49'luk sıklıkla MALT olduğu, %79'luk sıklıkla ektranodüler ve bu tutulumlar içinde de %55'lik sıklıkla da tükürük bezleri lokalizasyonlu olduğunu vurgulamışlardır (161).

Çalışmamızda, hem çalışma grubundaki hemde kontrol grubundaki hastalardan alınan anamnezde HCV enfeksiyonu hikayesi bulunmamaktaydı. Fakat bunun kontrolünü serolojik olarak yapmadık.

Masaki ve Sugai, lenfoma gelişimi gözlenmiş toplam 25 SS'li hasta ile yaptıkları çalışmada, bu hastaların 20'sinin primer SS, 5'inin sekonder SS olduğunu bildirerek, 13 SS'li hastada ektranodal, 12 SS'li hastada ise nodal lenfoma tanısı konulduğunu belirtmişlerdir. Lenfoma tipleri incelendiğinde 24 SS'li hastada non-Hodgkin ve sadece 1 SS'li hastada Hodgkin tipi lenfoma geliştiğini, Hodgkin dışı lenfoma tanısı konmuş SS'li hastaların 8'inin lenfoma tipinin MALT olduğunun altını çizmişlerdir. Bu hastalardan elde ettikleri bilgiler ışığında, epitelyal hücre stimülasyonunun viral enfeksiyonlar ve/veya aktif T hücrelerinden salgılanan sitokinler tarafından gerçekleştirildiğini, spesifik B hücre stimülasyonunun ekzojen veya otoantijenlerin yüzey Ig antijenleri tarafından, B hücre aktivasyonunun ise CD40L-CD40 arası etkileşim sonucu meydana geldiğini vurgulamışlardır. MESA'nın progresyonunda bcl-2 veya ilgili proteinlerin aşırı ekspresyonu sonucu apoptozis inhibisyonunun önemli rollerinin olduğunu belirtmişlerdir. Düşük dereceli MALT lenfomanın yüksek derecelere ilerlemesinde p53 ve/veya p16 geninin mutasyonu ve MALT1 ve/veya bcl-10 geninin translokasyonunun sorumlu olabileceğini savunmuşlardır (130).

Klussmann ve arkadaşları, 2 yıllık SS hikayesi bulunan ve çift taraflı olarak parotis bezlerinde MALT tipi lenfoma gelişimi görülen 64 yaşındaki bayan hastada incelemeleri sonucunda (PCR), lezyonda HHV-8 dizilerine rastlamışlar, yaptıkları serolojik değerlendirmelerde (ELISA) HHV-8 antikorları tespit etmişlerdir. SS'li hastalarda MALT tipi lenfoma gelişiminden bir önceki basamağın MESA olduğunu hatırlatan araştırmacılar, MESA'nın malign transformasyonunda HHV-8 gibi viral onkojenlerin önemli rollerinin olduğunu vurgulamışlardır (107). Viral onkojenlerin, MESA'da lokalize germinal santrallerdeki B hücre aktivitesini uyarma potansiyelleri hakkında literatür bilgisine rastlamadık.

Tiemann ve arkadaşları, 25 SS'li ve 40 otoimmuntirod'li hastadan elde ettikleri labiyal tükürük bezi ve tiroid bezi biyopsi örneklerinde gen rearanjmanlarını incelemişler, SS'li hastaların 11'inde poliklonal, 14'ünde klonal rearanjmanların varlığını tespit etmişlerdir. Klonal rearanjman gösteren SS hastalarına ait 14 biyopsi örneğinden ikisinde yüksek dereceli MALT tipinde lenfoma gözlemlenmiştir. İncelemeleri sonucunda B hücrelerinin klonal rearanjmanlarını 'fakültatif malign' olarak adlandırabileceklerini vurgulamışlardır. Sadece klonal B hücre rearanjmanı gösteren hastalara bir tedavi protokolünün ise bu tip hastaların uzun süre takibi sonucunda elde edilecek bilgiler ışığında şekillenmesi gerekliliğini savunmuşlardır (198).

Hansen ve arkadaşlarının, primer SS tanısı konmuş, MESA gelişimi gözlenmiş bir hastadan elde ettikleri periferik kan ve tükürük bezi biyopsi örneklerinde spesifik B hücre özelliklerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, sirküle lenfositlerin çok çeşitli immun kompartmanlardan etkilenen kompleks IgV genleri gösterdiklerini, bezi infiltre eden B hücre IgV genlerinin ise antijene bağımlı proliferasyon ve daha spesifik bir lokal seleksiyon özelliklerinin bulunduğunu bildirmişlerdir. MESA'da gözlemlenen B hücrelerinin büyük çoğunluğunun poliklonal özellik gösterdiğini belirtmişlerdir (80).

Klussmann ve arkadaşları, kliniklerine müracaat eden veya tanıları bizzat kendileri tarafından konulmuş tüm SS'li hastalar için lenfoma gelişme riski açısından yeni bir uygulama başlattıklarını; bu uygulamaya göre tanısı konmuş her SS'li hastadan belirli

aralıklarla hem labiyal tükürük bezi biyopsisi hemde parotis ponksiyonu ile moonoklonite gösteren B hücre taraması yaparak, henüz erken evrede bulunan MALT tipi lenfomaları belirleyebileceklerini vurgulamışlardır (106).

Monoklonal B hücre varlığının SS'li hastalarda lenfoma gelişimi için önemli bir parametre olduğu bilinmekle beraber, histopatolojik olarak belirlenen bu durumun bazı yazarlarca erken evre MALT, bazı yazarlarca da ileri evre MESA olarak değerlendirildiğini gördük. MALT tipi lenfomanın düşük dereceli bir Hodgkin dışı lenfoma olması, tedavisinde genel kanının minimum invazif işlemler gerektirdiğinden yola çıkarak, ileride yapılacak olan çalışmalarda tanısı konmuş, MESA veya MALT olarak değerlendirilmiş tüm lezyonlar için bir tedavi protokolünün oluşturulması gerekliliğine inanıyoruz.

Somer ve arkadaşları, MALT tipi lenfoma gelişimi gözlenen SS'li bir hastalarının tedavisinde B hücrelerinin neredeyse tamamında bulunan CD20 antijeni ile reaksiyona giren monoklonal bir antikör olan rituximab'ı kullanmışlardır. Lenfoma dahil olmak üzere SS ile ilişkili bazı semptomları kontrol altına aldıklarını belirten araştırmacılar, henüz lenfoma gelişimi gözlenmemiş SS'li hastalarda bu ilacın kullanımının belirlenebilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğun altını çizmişlerdir (186).

Genel populasyonla karşılaştırıldığında, SS'li hastalarda lenfoma gelişme riskinin 44 kat daha fazla olduğun altı çizilmiştir (186). Rapor edilen lenfomaların çoğu REAL sınıflamasına göre mukoza ile ilişkili lenfoid doku (MALT) tipinde marjinal zon lenfoma sınıfında yer almaktadır ve bunların çoğu tükürük bezlerinde ve midede bulunmaktadır (75, 106, 107, 141, 186, 198).

SS'li hastalarda lenfoma gelişimi için birbirine yakın yüzdeler bildirilmiştir: %2.5 (12), %3 (102), %5 (77), %4.3 (210). Lenfoma gelişimi gözlenen SS'li hastalarda, lenfoma gelişiminin mekanizmasının aydınlatılabilmesi için çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda, SS'li hasta grupları içinde lenfoma gelişimi açısından risk parametreleri gün ışığına çıkarılmaya çalışılmıştır. Bunlar arasında B hücrelerinin klonal proliferasyonu, ektopik germinal santrallerin varlığı ile buralardaki B hücrelerinin somatik hipermutasyonu, serumda

yüksek değerlerde mikst poliklonal-monoklonal siroglobulinlerin varlığı, B hücre aktivasyonunu kolaylaştıran IFN- γ , IL-6 ve IL-10 gibi sitokin sekresyonu yapan mononükleer hücrelerin varlığı, apoptozis mekanizmasında aksama, CD19 pozitif B hücre sayısının artmasını ve/veya IL-6'nın artmış üretimi ile CD40L-CD40 arası etkileşimin varlığından dolayı poliklonal B hücre aktivitesinde artış, duktal epitelyal hücrelerin stimulyonları (artmış düzeyde eksprese ettikleri HLA-DR ve sitokinler ile) duktal epiteldeki B hücre infiltrasyonu ve hiperaktivitesi, anti-Ro / anti-La otoantikorları ve hipergammaglobulinemi nedeniyle sistemik B hücre hiperaktivitesinde artışın varlığı, serum IgA, IgA-immunkompleksleri ve RF değerleri, CD72 ekspresyon değeri, MESA varlığı, MESA'nın malign transformasyonunda HHV-8 gibi viral onkojenlerin varlığı sayılmaktadır.

Çalışma grubumuzu oluşturan hiçbir hastayı lokal ve sistemik B hücre aktivitesi açısından değerlendirmedik. Klusmann ve arkadaşları (106), tanısı konulan her SS'li hastanın rutin testlerine ilave olarak lenfoma gelişimi açısından da değerlendirebilmek için kliniklerinde yeni bir uygulama başlatmışlar, buna göre SS'li hastalardan rutin olarak düzenli aralıklarla parotis biyopsileri yapmaya başlamışlardır. Etik olmaması ve henüz uluslar arası protokole oturtulmamış olması nedeniyle hastalarımızın hiç birinde parotis biyopsisi yapılmadı, dolayısıyla MESA taraması yapılamadı.

Çalışmamızın sonuçlarının doğrulanabilmesi için, SS'li hastalarımızın uzun yıllar takibi gerekmektedir. Strom ve arkadaşlarının (193) yüksek KKD sıklığının tek başına malignite habercisi olabileceği önermelerini desteklememekle beraber, yüksek KKD sıklığı bulunan SS'li hastaların yüksek kromozomal instabilite gösterdikleri ve lenfoma açısından yakın takiplerinin yapılması gerekliliğini düşünmekteyiz. Bu öneremiz Brown ve arkadaşlarının (28) önergesi ile uyumluluk göstermektedir. Özellikle SS'li çalışma grubumuzda bulunan, KKD sıklığı SS grubu kesim noktası değeri üzeri, ANA, Ro ve La pozitifliği bulunan ve KKD sıklığı lenfoma hastalarının ortalama KKD sıklığından yüksek 3 hastanın (%10) lenfoma gelişimi açısından yakın takibinin yapılmasının, ileride yapılacak çalışmalara ışık tutacağı kanısındayız. Bu çalışmalarda, KKD sıklığı analizi ile birlikte malign transformasyonda belirleyici olduğu düşünülen yukarıda saydığımız parametrelerin de değerlendirilerek sonuçların böyle yorumlanması gerekliliğine inanıyoruz.

SONUÇLAR

- SS'li hastalarda lenfoma gelişimi için birbirine yakın yüzdeler bildirilmiştir (%2.5, %3 , %5 , %4.3).
- SS'li hastalarda bazı bulgular lenfoma gelişimi açısından pozitif indikatörler olarak sayılabilmektedir.
- Artmış KKD sıklığı günümüzde artmış kanser riskini ifade eden erken mutajen etkisinin biomarkeri olarak kabul edilmektedir.
- Çalışmamızda gruplar arası KKD sıklıkları değerlendirildiğinde, metafaz başına ortalama KKD sıklıkları SS'li hastalar için 7.771 ± 1.495 , lenfoma hastaları için 8.799 ± 0.754 ve sağlıklı kontrol grubunu oluşturan bireyler için 6.645 ± 1.558 olarak bulunmuştur. Üç grubun KKD değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($F=9.291$; $p=0.0001$). SS'li hasta grubu ile lenfomalı hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.007$), lenfomalı hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı ($p=0.0001$) fark bulunmuştur.
- Grup içi KKD sıklıkları değerlendirildiğinde, primer (7.429 ± 1.1828) ve sekonder (7.797 ± 1.5907) SS'li hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($t=0.564$, $p=0.577$),
- SS'li hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.107$).
- Çalışmamızda SS'li hasta grubumuzda kesim noktası (7.225)'nden yüksek KKD sıklığına sahip 18 hasta, KKD sıklığı lenfoma hastalarının ortalama KKD sıklığından (8.799 ± 0.754) yüksek 5 hasta, KKD değeri kesim noktası değeri üstü, ANA, Ro ve La pozitifliği bulunan ve KKD sıklığı lenfoma hastalarının ortalama KKD sıklığından yüksek 3 hasta (%10) bulunmaktaydı.
- Değerlendirilen dört parametre göz önüne alındığında bu üç hasta lenfoma gelişimi açısından 'risk grubu' olarak adlandırılabilir.
- 'Risk grubu'nu oluşturan bu hastaların lenfoma gelişimi açısından yakın takibinin yapılmasının, ileride yapılacak çalışmalara ışık tutacağı kanısındayız.

ÖZET

Sjögren Sendrom (SS)'lu hastalarda %5'e varan oranlarda lenfoma geliştiği bilinmektedir. Bu hasta grubunda lenfoma gelişimi için bazı pozitif indikatörlerin varlığı bildirilmiştir. Kardeş Kromatid Değişim (KKD) sıklığının analizi sofistike bir sitomoleküler bir teknik olup, klastogensitenin, genotoksisitenin veya genetik instabilitenin araştırıldığı çalışmalarda kullanılmaktadır. Artmış KKD sıklığı günümüzde artmış kanser riskini ifade eden erken mutajen etkinin biomarkeri olarak kabul edilmektedir.

Çalışmamızda, KKD sıklığı analizini kullanılarak lenfoma gelişimi bulunmayan SS'li hastalarda (n=30), tedavisine başlanmamış lenfoma hastalarında (n=15) ve sağlıklı kontrol grubu bireylerinde (n=15) genetik instabilite değerlendirilmiştir. İncelemelerimiz sonunda metafaz başına ortalama KKD sıklıkları SS'li hastalar için 7.771 ± 1.495 , lenfoma hastaları için 8.799 ± 0.754 ve sağlıklı kontrol grubunu oluşturan bireyler için 6.645 ± 1.558 olarak bulunmuştur. Üç grubun KKD değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($F=9.291$; $p=0.0001$). SS'li hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.107$). SS'li hasta grubu ile lenfomalı hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.007$), lenfomalı hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı ($p=0.0001$) fark bulunmuştur. Çalışmamızda SS'li hasta grubumuzda kesim noktasından yüksek KKD sıklığına sahip 18 hasta, KKD sıklığı lenfoma hastalarının ortalama KKD sıklığından yüksek 5 hasta (%16.66), KKD değeri kesim noktası değeri üstü, ANA, Ro ve La pozitifliği bulunan ve KKD sıklığı lenfoma hastalarının ortalama KKD sıklığından yüksek 3 hasta (%10) bulunmaktaydı.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz bu dört parametre göz önüne alındığında SS'li 3 hasta lenfoma gelişimi açısından 'risk grubunu' oluştuyordu. Bu sonucun doğrulanabilmesi için, bu hastaların lenfoma gelişimi açısından uzun yıllar takiplerinin yapılması gerekliliğini savunmaktayız. İleride yapılacak çalışmalarda, KKD sıklığı analizi ile birlikte malign transformasyonda belirleyici olduğu düşünülen diğer parametrelerin de değerlendirilerek sonuçların böyle yorumlanması gerekliliğine inanıyoruz.

Anahtar Kelimeler: Sjögren Sendromu, Kardeş Kromatid Değişim Sıklığı, Genetik İnstabilite, Lenfoma Gelişimi

SUMMARY

Investigation of Genomic Instability of Patients with Sjögren's Syndrome by using Sister Chromatide Exchange Analysis

It is known that upto 5% of all Sjögren's Syndrome (SS) patients can develop lymphoma. There are some positive indicators for monitoring the development of lymphoma in this patient group reported. Sister Chromatide Exchange (SCE) analysis is a sophisticated cytomolecular technic and has found usage in studies in which genotoxicity and genetic instability are evaluated. High frequency of SCE is regarded as a biomarker of early mutagenic effect suggesting increased risk of cancer.

We evaluated the genetic instability of SS patients with no sysntops of lymphoma (n=30) who consitute our study group, untreated lymphoma patients (n=15) and healthy controls (n=15) who consitute our control groups by using SCE analysis. We found the mean value of SCE analysis for the groups with SS, with untreated lymphoma and healthy controls respectively as 7.771 ± 1.495 , 8.799 ± 0.754 , 6.645 ± 1.495 . There was statistically significant differences were detected between three groups ($p=0.0001$). Statistically significance differences occurs between SS patients and lymphoma patients ($p=0.007$) and also between lymphoma patients and healthy controls ($p=0.0001$). There were 18 patients with SS whose SCE frequencies were higher than the cut point in this group itself, five patients with SS (16.66%) whose SCE frequencies were higher than the mean value of SCE frequency of lymphoma patients and three patients (10%) whose ANA, Ro and La positive and SCE frequency were higher than the mean value of SCE frequency of lymphoma patients.

We think that those three patients constitute 'risk group for developing lymphoma when these four parametres were taken into consideration. This result can only be verified by the follow-up of long periods of these patients. We believe that in studies like this results should be interpreted by evaluating of the other parametres which play important roles in malign transformation.

Keywords: Sjögren's Syndrome (SS), Sister Chromatide Exchange (SCE), Genetic Instability, Lymphoma Development

KAYNAKLAR

1. Abbondanzo SL. Extranodal marginal-zone B-cell lymphoma of the salivary gland. *Ann Diagn Pathol*. 2001 Aug;5(4):246-54.
2. Abou-Eisha A, Marcos R, Creus A. Genotoxicity studies on the antimicrobial drug sulfamethoxazole in cultured human lymphocytes. *Mutat Res*. 2004 Nov 14;564(1):51-6.
3. Aboulafia DM, Pantanowitz L, Dezube BJ, AIDS-related non-Hodgkin lymphoma: still a problem in the era of HAART. *AIDS Read*. 2004 Nov;14(11):605-17.
4. Abraham CM, al-Hashimi I, Haghighat N. Evaluation of the levels of oral *Candida* in patients with Sjogren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998 Jul;86(1):65-8.
5. Acar A, Bağcı G, Lüleci G. Normal bireylerde kardeş kromatid değişiminin dağılımı. *Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi* 1986; 3(2-3): 243-249.
6. Alarcon-Segovia D, Ibanez G, Hernandez-Ortiz J, Velazquez-Forero F, Gonzalez-Jimenez Y. Sjogren's syndrome in progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Am J Med*. 1974 Jul;57(1):78-85.
7. Alarcon-Segovia D, Ibanez G, Velazquez-Forero F, Hernandez-Ortiz J, Gonzalez-Jimenez Y. Sjogren's syndrome in systemic lupus erythematosus. Clinical and subclinical manifestations. *Ann Intern Med*. 1974 Nov;81(5):577-83.
8. Al-Hashimi I, Haghighat N, Fox PC. Salivary electrophoresis in the diagnosis of Sjogren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998 May;85(5):542-7

9. Amft N, Bowman SJ. Chemokines and cell trafficking in Sjogren's syndrome. *Scand J Immunol.* 2001 Jul-Aug;54(1-2):62-9.
10. Andonopoulos AP, Drosos AA, Skopouli FN, Acritidis NC, Moutsopoulos HM. Secondary Sjogren's syndrome in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1987 Dec;14(6):1098-103.
11. Andonopoulos AP, Skopouli FN, Dimou GS, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Sjogren's syndrome in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1990 Feb;17(2):201-4.
12. Asmussen K, Andersen V, Bendixen G, Schiodt M, Oxholm P. A new model for classification of disease manifestations in primary Sjogren's syndrome: evaluation in a retrospective long-term study. *J Intern Med.* 1996 Jun;239(6):475-82.
13. Atalay F, Baltaci V, Alpas I, Savas I, Atikcan S, Balci S. Sister chromatid exchange rate from pleural fluid cells in patients with malignant mesothelioma. *Mutat Res.* 2000 Feb 16;465(1-2):159-63.
14. Atkinson JC, Travis WD, Pillemer SR, Bermudez D, Wolff A, Fox PC. Major salivary gland function in primary Sjogren's syndrome and its relationship to clinical features. *J Rheumatol.* 1990 Mar;17(3):318-22.
15. Bahler DW, Miklos JA, Swerdlow SH. Ongoing Ig gene hypermutation in salivary gland mucosa-associated lymphoid tissue-type lymphomas. *Blood.* 1997 May 1;89(9):3335-44.
16. Bahler DW, Swerdlow SH. Clonal salivary gland infiltrates associated with myoepithelial sialadenitis (Sjogren's syndrome) begin as nonmalignant antigen-selected expansions. *Blood.* 1998 Mar 15;91(6):1864-72.
17. Basset C, Durand V, Jamin C, Clement J, Pennec Y, Youinou P, Dueymes M, Roitt IM. Increased N-linked glycosylation leading to oversialylation of monomeric

immunoglobulin A1 from patients with Sjogren's syndrome. *Scand J Immunol.* 2000 Mar;51(3):300-6.

18. Basset, Durand, Mimassi, Pennec, Youinou & Dueymes. Enhanced Sialyltransferase Activity in B Lymphocytes from Patients with Primary Sjögren's Syndrome *Scandinavian Journal of Immunology*. Volume 51, Issue 3, Page 307-311, March 2000.
19. Baudet-Pommel M, Albuisson E, Kemeny JL, Falvard F, Ristori JM, Fraysse MP, Sauvezie B. Early dental loss in Sjogren's syndrome. Histologic correlates. European Community Study Group on Diagnostic Criteria for Sjogren's Syndrome (EEC COMAC). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994 Aug;78(2):181-6.
20. Bazopoulou-Kyrkanidou E, Garas J, Angelopoulos AP. Sister chromatid exchanges in lymphocytes of patients with oral carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet.* 1986 Feb 1;20(1-2):35-8.
21. Bilban-Jakopin C, Bilban M. Genotoxic effects of radiotherapy and chemotherapy on circulating lymphocytes in patients with Hodgkin's disease. *Mutat Res.* 2001 Oct 18;497(1-2):81-8.
22. Binon PP, Fowler CN. Implant-supported fixed prosthesis treatment of a patient with Sjogren's syndrome: a clinical report. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1993;8(1):54-8.
23. Bolzan AD, Lacunza E, Bianchi MS. Effect of recombinant interferon-alpha on streptonigrin-induced chromosome aberrations and sister-chromatid exchanges in hamster cells. *Mutat Res.* 2003 Jan 28;522(1-2):127-34.

24. Borda E, Camusso JJ, Perez Leiros C, Bacman S, Hubscher O, Arana R, Sterin-Borda L. Circulating antibodies against neonatal cardiac muscarinic acetylcholine receptor in patients with Sjogren's syndrome. *Mol Cell Biochem.* 1996 Oct-Nov;163-164:335-41.
25. Bozsakyova E, Chalupa I, Sebova L, Slamenova D. Chromosomal aberrations, sister chromatid exchanges and micronuclei induced by pentoxifylline in in vitro cultivated Chinese hamster cells (V79) and human blood lymphocytes. *Mutat Res.* 2001 Oct 18;497(1-2):63-70.
26. Brogger A, Kolmannskog S, Nicolaysen RB, Wesenberg F, Nygaard R. Structural chromosome aberrations in lymphocytes from children previously treated for Wilms' tumor or Hodgkin's disease. *Pediatr Hematol Oncol.* 1989;6(2):95-103.
27. Brown T., Dawson A.A., Bennett B., Moore N.R. The effects of four drug regimens on sister chromatid exchange frequency in patients with lymphomas. *Cancer Genet Cytogenet* 36, 1988, 89-102
28. Brown T., Dawson A.A., King D., Bullock I., Watt J. Variation of SCE frequency in lymphocyte cultures from patients with Hodgkin's disease before, during and after treatment. *Cancer Genet Cytogenet* 20:53 - , 1986, 53-61.
29. Caggana M, Kelsey KT. Sister chromatid exchange frequency in Hodgkin's disease patients with elevated in vivo hprt mutant frequencies. *Carcinogenesis.* 1991 Nov;12(11):2141-5.
30. Carpenter GH, Proctor GB, Pankhurst CL, O'Donohue J, Scott D, Hunnabale MP. Sialochemical markers of salivary gland involvement with Sjogren's syndrome secondary to rheumatoid arthritis and primary biliary cirrhosis. *J Oral Pathol Med.* 2000 Oct;29(9):452-9.

31. Cartwright R, Brincker H, Carli PM, Clayden D, Coebergh JW, Jack A, McNally R, Morgan G, de Sanjose S, Tumino R, Vornanen M. The rise in incidence of lymphomas in Europe 1985-1992. *Eur J Cancer*. 1999 Apr;35(4):627-33.
32. Celenligil H, Eratalay K, Kansu E, Ebersole JL. Periodontal status and serum antibody responses to oral microorganisms in Sjogren's syndrome. *J Periodontol*. 1998 May;69(5):571-7.
33. Celenligil H, Kansu E, Ruacan S, Eratalay K, Irkec M. Characterization of peripheral blood and salivary gland lymphocytes in Sjogren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1990 May;69(5):572-7.
34. Celik A, Akbas E. Evaluation of sister chromatid exchange and chromosomal aberration frequencies in peripheral blood lymphocytes of gasoline station attendants. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2005 Jan;60(1):106-12.
35. Cengiz K, Block AM, Hossfeld DK, Anthone R, Anthone S, Sandberg AA. Sister chromatid exchange and chromosome abnormalities in uremic patients. *Cancer Genet Cytogenet*. 1988 Nov;36(1):55-67.
36. Cheng WS, Tarone RE, Andrews AD, Whang-Peng JS, Robbins JH. Ultraviolet light-induced sister chromatid exchanges in xeroderma pigmentosum and in cockayne's Syndrome lymphocyte cell lines. *Cancer Research* 1978; 38: 1601-1609.
37. Cheng TJ, Christiani DC, Wiencke JK, Wain JC, Xu X, Kelsey KT. Comparison of sister chromatid exchange frequency in peripheral lymphocytes in lung cancer cases and controls. *Mutat Res*. 1995 Oct;348(2):75-82.
38. Christensen LB, Petersen PE, Thorn JJ, Schiodt M. Dental caries and dental health behavior of patients with primary Sjogren syndrome. *Acta Odontol Scand*. 2001 Jun;59(3):116-20.

39. Cimaz R, Casadei A, Rose C, Bartunkova J, Sediva A, Falcini F, Picco P, Taglietti M, Zulian F, Ten Cate R, Sztajnbock FR, Voulgari PV, Drosos AA. Primary Sjogren syndrome in the paediatric age: a multicentre survey. *Eur J Pediatr*. 2003 Oct;162(10):661-5.
40. Clare MG, Taylor JH, Blain E, Jones WG. The quantitation of sister chromatid exchanges in lymphocytes of cancer patients at intervals after cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1983 Nov;19(11):1509-15.
41. Cogliatti SB, Schmid U., Who is WHO and what was REAL? *Swiss Med Wkly*. 2002 Dec 14;132(43-44):607-17.
42. Daniels TE, Silverman S Jr, Michalski JP, Greenspan JS, Sylvester RA, Talal N. The oral component of Sjogren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1975 Jun;39(6):875-85.
43. Daniels TE, Whitcher JP. Association of patterns of labial salivary gland inflammation with keratoconjunctivitis sicca. Analysis of 618 patients with suspected Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1994 Jun;37(6):869-77.
44. Dass BC. Factors that influence formation of sister chromatid exchanges in human blood lymphocytes. *CRC Critical Reviews in Toxicology* 1988; 19: 43-86.
45. De Clerck LS, Corthouts R, Francx L, Brussaard C, de Schepper A, Vercruysse HA, Stevens WJ. Ultrasonography and computer tomography of the salivary glands in the evaluation of Sjogren's syndrome. Comparison with parotid sialography. *J Rheumatol*. 1988 Dec;15(12):1777-81.

46. Desai SS, Ghaisas SD, Jakhi SD, Bhide SV. Cytogenetic damage in exfoliated oral mucosal cells and circulating lymphocytes of patients suffering from precancerous oral lesions. *Cancer Lett.* 1996 Dec 3;109(1-2):9-14.
47. Dhar PK, Devi S, Rao TR, Kumari U, Joseph A, Kumar MR, Nayak S, Shreemati Y, Bhat SM, Bhat KR. Significance of lymphocytic sister chromatid exchange frequencies in ovarian cancer patients. *Cancer Genet Cytogenet.* 1996 Jul 15;89(2):105-8.
48. Dhillon VS, Bhasker R, Kler RS, Husain SA. Sister chromatid exchange (SCE) studies in breast cancer patients: a follow-up study. *Cancer Genet Cytogenet.* 1995 Apr;80(2):115-7.
49. Dhillon VS, Dhillon IK. Chromosome aberrations and sister chromatid exchange studies in patients with prostate cancer: possible evidence of chromosome instability. *Cancer Genet Cytogenet.* 1998 Jan 15;100(2):143-7.
50. Dhillon VS, Kler RS, Dhillon IK. Chromosome instability and sister chromatid exchange (SCE) studies in patients with carcinoma of cervix uteri. *Cancer Genet Cytogenet.* 1996 Jan;86(1):54-7.
51. Dominguez I, Pastor N, Mateos S, Cortes F. Testing the SCE mechanism with non-poisoning topoisomerase II inhibitors. *Mutat Res.* 2001 Oct 18;497(1-2):71-9.
52. Donmez H, Ozkul Y, Ucak R. Sister chromatid exchange frequency in inhabitants exposed to asbestos in Turkey. *Mutat Res.* 1996 Dec 12;361(2-3):129-32.
53. Drosos AA, Andonopoulos AP, Costopoulos JS, Papadimitriou CS, Moutsopoulos HM. Prevalence of primary Sjogren's syndrome in an elderly population. *Br J Rheumatol.* 1988 Apr;27(2):123-7.

54. Dubuisson A, Kaschten B, Lenelle J, Martin D, Robe P, Fassotte MF, Rutten I, Deprez M, Stevenaert A. Primary central nervous system lymphoma report of 32 cases and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg.* 2004 Dec;107(1):55-63.
55. Edgar WM. Saliva: its secretion, composition and functions. *Br Dent J.* 1992 Apr 25;172(8):305-12.
56. Ekmekci A, Sayli A. Cytogenetic study of tuberculosis patients before and after tuberculostatic drug treatment. *Mutat Res.* 1995 Apr;334(2):175-83.
57. Elagib KE, Borretzen M, Jonsson R, Haga HJ, Thoen J, Thompson KM, Natvig JB. 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 Aug;117(2):388-94.
58. Elagib KE, Borretzen M, Thompson KM, Natvig JB. Light chain variable (VL) sequences of rheumatoid factors (RF) in patients with primary Sjogren's syndrome (pSS): moderate contribution of somatic hypermutation. *Scand J Immunol.* 1999 Nov;50(5):492-8.
59. Elkon KB, Gharavi AE, Hughes GR, Moutsopoulos HM. Autoantibodies in the sicca syndrome (primary Sjogren's syndrome). *Ann Rheum Dis.* 1984 Apr;43(2):243-5.
60. El-Mahdy Sayed Othman O. Cytogenetic effect of the anticancer drug epirubicin on Chinese hamster cell line in vitro. *Mutat Res.* 2000 Jul 10;468(2):109-15.
61. Emingil G, Sapmaz G, Bicakci N, Ozkinay F. Sister chromatid exchange (SCE) analysis in periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2002 Sep;29(9):811-5.
62. Endo A, Watanabe T. Individual and strain differences in patterns of long-term persistence of urethane-induced sister chromatid exchanges (SCEs) in mouse lymphocytes and their relation to carcinogen susceptibility. *Environ Mol Mutagen.* 1988;12(4):375-83.

63. Epstein JB, Truelove EL, Izutzu KT. Oral candidiasis: pathogenesis and host defense. *Rev Infect Dis.* 1984 Jan-Feb;6(1):96-106.
64. Evans HJ. What are the sister chromatid exchanges? *Chromosomes Today* 1977; 6: 315.
65. Fisher RI. Overview of non-Hodgkin's lymphoma: biology, staging, and treatment. *Semin Oncol.* 2003 Apr;30(2 Suppl 4):3-9.
66. Fox RI, Robinson CA, Curd JG, Kozin F, Howell FV. Sjogren's syndrome. Proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum.* 1986 May;29(5):577-85.
67. Frost PM, Gardner RM, Price AR, Sinclair GF. A preliminary assessment of intra-oral lubricating systems for dry mouth patients. *Gerodontology.* 1997 Jul;14(1):54-8.
68. Fujimura K, Yoshida M, Sugimoto T, Kuroda Y, Fujiyoshi T. Two cases of non-Hodgkin's lymphoma in the accessory parotid gland. *Auris Nasus Larynx.* 2004 Jun;31(2):195-8.
69. Garry VF, Nelson RL, Whorton EP, Wiencke JK. Chromosomal aberrations and sister-chromatid exchanges in tool and die workers. *Mutat Res.* 1989 Jan-Feb;225(1-2):1-9.
70. Ghidoni A, Privitera E, Raimondi E, Rovini D, Illeni MT, Cascinelli N. Malignant melanoma: sister chromatid exchange analysis in three families. *Cancer Genet Cytogenet.* 1983 Aug;9(4):347-54.
71. Ghidoni A, Privitera E, Raimondi E, Rovini D, Illeni MT, Cascinelli N. Sister chromatid exchange in phytohemagglutinin-stimulated lymphocytes of nonfamilial cutaneous malignant melanoma patients. *Basic Life Sci.* 1984;29 Pt B:855-8..
72. Goldman L, Ausiello D. *Cecil – Textbook of Medicine.* 22. ed. Saunders, Philadelphia, 2004; 1166 -1184.

73. Gravenmade EJ, Vissink A. Mucin-containing lozenges in the treatment of intraoral problems associated with Sjogren's syndrome. A double-blind crossover study in 42 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1993 Apr;75(4):466-71.
74. Greenspan JS, Daniels TE, Talal N, Sylvester RA. The histopathology of Sjogren's syndrome in labial salivary gland biopsies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1974 Feb;37(2):217-29.
75. Grosbois B, Jegou P, Leblay R. Gougerot-Sjogren syndrome and malignant lymphoproliferative syndromes. *Rev Med Interne.* 1998 May;19(5):319-24.
76. Hagmar L, Bonassi S, Stromberg U, Mikoczy Z, Lando C, Hansteen IL, Montagud AH, Knudsen L, Norppa H, Reuterwall C, Tinnerberg H, Brogger A, Forni A, Hogstedt B, Lambert B, Mitelman F, Nordenson I, Salomaa S, Skerfving S. Cancer predictive value of cytogenetic markers used in occupational health surveillance programs: a report from an ongoing study by the European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health. *Mutat Res.* 1998 Sep 20;405(2):171-8.
77. Hakulinen T, Isomaki H, Knekt P. Rheumatoid arthritis and cancer studies based on linking nationwide registries in Finland. *Am J Med.* 1985 Jan 21;78(1A):29-32.
78. 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 Jan;115(1):203-7.
79. Halse A, Tengner P, Wahren-Herlenius M, Haga H, Jonsson R. Increased frequency of cells secreting interleukin-6 and interleukin-10 in peripheral blood of patients with primary Sjogren's syndrome. *Scand J Immunol.* 1999 May;49(5):533-8.

80. Hansen A, Jacobi A, Pruss A, Kaufmann O, Scholze J, Lipsky PE, Dorner T. Comparison of immunoglobulin heavy chain rearrangements between peripheral and glandular B cells in a patient with primary Sjogren's syndrome. *Scand J Immunol*. 2003 May;57(5):470-9.
81. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, Gatter KC, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 1994 Sep 1;84(5):1361-92.
82. Hart S, Horsman JM, Radstone CR, Hancock H, Goepel JR, Hancock BW. Localised extranodal lymphoma of the head and neck: the Sheffield Lymphoma Group experience (1971-2000). *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2004 May;16(3):186-92.
83. Hay EM, Thomas E, Pal B, Hajeer A, Chambers H, Silman AJ. Weak association between subjective symptoms or and objective testing for dry eyes and dry mouth: results from a population based study. *Ann Rheum Dis*. 1998 Jan;57(1):20-4.
84. Hermann GA, Vivino FB, Goin JE. Scintigraphic features of chronic sialadenitis and Sjogren's syndrome: a comparison. *Nucl Med Commun*. 1999 Dec;20(12):1123-32.
85. Hernandez YL, Daniels TE. Oral candidiasis in Sjogren's syndrome: prevalence, clinical correlations, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1989 Sep;68(3):324-9.
86. Herod EL. The use of milk as a saliva substitute. *J Public Health Dent*. 1994 Summer;54(3):184-9.
87. Hollister MC, Weintraub JA. The association of oral status with systemic health, quality of life, and economic productivity. *J Dent Educ*. 1993 Dec;57(12):901-12.
88. Holm LE, Blomgren H, Lowhagen T. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *N Engl J Med*. 1985 Mar 7;312(10):601-4.

89. Homma M, Tojo T, Akizuki M, Yamagata H. Criteria for Sjogren's syndrome in Japan. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1986;61:26-7.
90. Horning SJ, Hoppe RT, Breslin S, Bartlett NL, Brown BW, Rosenberg SA. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: mature results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol.* 2002 Feb 1;20(3):630-7.
91. Hsu I.-C., Galati A., Stoner A. Sister-chromatid exchanges in human bronchial epithelial cells. *Toxic in vitro* Vol 3, No I, 11989, 21-25
92. Hsu YH, Li SY, Chiou HY, Yeh PM, Liou JC, Hsueh YM, Chang SH, Chen CJ. Spontaneous and induced sister chromatid exchanges and delayed cell proliferation in peripheral lymphocytes of Bowen's disease patients and matched controls of arseniasis-hyperendemic villages in Taiwan. *Mutat Res.* 1997 Jun;386(3):241-51.
93. Humphreys-Beher MG, Peck AB, Dang H, Talal N. The role of apoptosis in the initiation of the autoimmune response in Sjogren's syndrome. *Clin Exp Immunol.* 1999 Jun;116(3):383-7.
94. Husgafvel-Pursiainen K. Genotoxicity of environmental tobacco smoke: a review. *Mutat Res.* 2004 Nov;567(2-3):427-45.
95. Ihrler S, Zietz C, Sendelhofert A, Lang S, Blasenbreu-Vogt S, Lohrs U. A morphogenetic concept of salivary duct regeneration and metaplasia. *Virchows Arch.* 2002 May;440(5):519-26.
96. Jack a, Barrans S. Recent advances in the understanding of aggressive B-cell Lymphomas. *Current diagnostic Pathology* 2004, 10, 360-373.

97. Jacobsson LT, Axell TE, Hansen BU, Henricsson VJ, Larsson A, Lieberkind K, Lilja B, Manthorpe R. Dry eyes or mouth--an epidemiological study in Swedish adults, with special reference to primary Sjogren's syndrome. *J Autoimmun.* 1989 Aug;2(4):521-7.
98. John H Klippel, Paul A Dieppe, *Rheumatology – Second Edition, Volume Two*, Mosby Lo 1998.
99. Jonsson R, Kroneld U, Backman K, Magnusson B, Tarkowski A. Progression of sialadenitis in Sjogren's syndrome. *Br J Rheumatol.* 1993 Jul;32(7):578-81.
100. Jonsson R, Moen K, Vestrheim D, Szodoray P Current issues in Sjogren's syndrome. *Oral Dis.* 2002 May;8(3):130-40.
101. 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 Jun;79(6):723-9.
102. Kamalı S, Kasapoğlu E, Çefle A, Sayarlıoğlu M, Öcal L, Gül A, İnanc M, Aral O, Koniçe M. Primer sjögren sendromlu 35 hastanın klinik ve laboratuvar özellikleri: İstanbul Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı Tecrübesi. *İst. Tıp Fak. Mecmuası.* 2004; 67:2; 104-7.
103. Kapsogeorgou EK, Dimitriou ID, Abu-Helu RF, Moutsopoulos HM, Manoussakis MN.- Activation of epithelial and myoepithelial cells in the salivary glands of patients with Sjogren's syndrome: high expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM.1) in biopsy specimens and cultured cells. *Clin Exp Immunol.* 2001 Apr;124(1):126-33.
104. Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, Hoover R, Kimberly RP, Budman DR, Costa J, Decker JL, Chused TM. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med.* 1978 Dec;89(6):888-92.

105. Kindelan SA, Yeoman CM, Douglas CW, Franklin C. A comparison of intraoral *Candida* carriage in Sjogren's syndrome patients with healthy xerostomic controls. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998 Feb;85(2):162-7.
106. Klusmann JP, Guntinas-Lichius O, Heilig B, Wagner M, Jungehulsing M, Michel O. Sjogren syndrome and bilateral MALT lymphoma of the parotid gland HNO. 1999 Jul;47(7):637-41.
107. Klusmann JP, Wagner M, Guntinas-Lichius O, Muller A. Detection of HHV-8 sequences and antigens in a MALT lymphoma associated with Sjogren's syndrome. *J Oral Pathol Med.* 2003 Apr;32(4):243-5.
108. Kobayashi H, Ohara I, Kanoh S, Motoyoshi K, Aida S, Kohyama N Clinicopathological features of pure mica pneumoconiosis associated with Sjogren syndrome. *Am J Ind Med.* 2004 Mar;45(3):246-50.
109. Korenberg JR, Freedlender EF. Giemsa technique for the detection of sister chromatid exchanges. *Chromosoma* 1974; 48: 355.
110. Kroneld U, Halse AK, Jonsson R, Bremell T, Tarkowski A, Carlsten H. Differential immunological aberrations in patients with primary and secondary Sjogren's syndrome. *Scand J Immunol.* 1997 Jun;45(6):698-705.
111. Kuppers R, Klein U, Schwering I, Distler V, Brauninger A, Cattoretti G, Tu Y, Stolovitzky GA, Califano A, Hansmann ML, Dalla-Favera R. Identification of Hodgkin and Reed-Sternberg cell-specific genes by gene expression profiling. *J Clin Invest.* 2003 Feb;111(4):529-37.
112. Kurvink K, Bloomfield CD, Cervenka J. Sister chromatid exchange in patients with viral disease. *Exp Cell Res* 1978; 113: 2, 450-3.

113. Lambert B, Hansson K, Lindsten J, Sten M, Werelins B. Bromo-deoxyuridine induced sister chromatid exchanges in human lymphocytes. *Hereditas* 1976; 83; 163.
114. Latt SA. Analysis of human chromosome structure. Replication and repair using BrdU 33258 Hoechst techniques. *The Journal of Reproductive Medicine* 1976; 17: 41-49.
115. Lee M, Rutka JA, Slomovic AR, McComb J, Bailey DJ, Bookman AA. Establishing guidelines for the role of minor salivary gland biopsy in clinical practice for Sjogren's syndrome. *J Rheumatol.* 1998 Feb;25(2):247-53.
116. Leroy JP, Pennec YL, Soulier C, Berthelot JM, Letoux G, Youinou P. Follow up study of labial salivary gland lesions in primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1992 Jun;51(6):777-80.
117. Levy Y, Dueymes M, Pennec YL, Shoenfeld Y, Youinou P. IgA in Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 1994 Sep-Oct;12(5):543-51.
118. Lioi MB, Santoro A, Barbieri R, Salzano S, Ursini MV. Ochratoxin A and zearalenone: a comparative study on genotoxic effects and cell death induced in bovine lymphocytes. *Mutat Res.* 2004 Jan 10;557(1):19-27.
119. Liu BH, Yu FY, Wu TS, Li SY, Su MC, Wang MC, Shih SM. Evaluation of genotoxic risk and oxidative DNA damage in mammalian cells exposed to mycotoxins, patulin and citrinin. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2003 Sep 15;191(3):255-63.
120. Locker D. Subjective reports of oral dryness in an older adult population. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1993 Jun;21(3):165-8.
121. Loiseau P, Lecleach L, Prost C, Lepage V, Busson M, Bastuji-Garin S, Roujeau JC, Charron D. HLA class II polymorphism contributes to specify desmoglein derived

- peptides in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *J Autoimmun.* 2000 Aug;15(1):67-73.
122. Lopez Nigro MM, Gadano AB, Carballo MA. Evaluation of genetic damage induced by a nitroimidazole derivative in human lymphocytes: Tinidazole (TNZ). *Toxicol In Vitro.* 2001 Jun;15(3):209-13.
123. Lundstrom IM, Lindstrom FD. Subjective and clinical oral symptoms in patients with primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 1995 Nov-Dec;13(6):725-31.
124. MacDermid D, Thurber L, George TI, Hoppe RT, Le QT. Extranodal nonorbital indolent lymphomas of the head and neck: relationship between tumor control and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Jul 1;59(3):788-95.
125. MacFarlane TW, Mason DK. Changes in the oral flora in Sjogren's syndrome. *J Clin Pathol.* 1974 May;27(5):416-9.
126. Maes B, Wolf-Peeters C. D. Marginal zone cell lymphoma-an update on recent advances. *Histopathology* 2002; 40,117-126.
127. Magnusson V, Nakken B, Bolstad AI, Alarcon-Riquelme ME. Cytokine polymorphisms in systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome. *Scand J Immunol.* 2001 Jul-Aug;54(1-2):55-61. Review. Erratum in: *Scand J Immunol* 2001 Dec;54(6):642.
128. Manoussakis MN, Moutsopoulos HM. Sjogren's syndrome: autoimmune epithelitis. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2000 Mar;14(1):73-95.
129. Manoussakis MN, Tzioufas AG, Pange PJ, Moutsopoulos HM. Serological profiles in subgroups of patients with Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1986;61:89-92.

130. Masaki Y, Sugai S. Lymphoproliferative disorders in Sjogren's syndrome. *Autoimmun Rev.* 2004 Mar;3(3):175-82.
131. Melvin JE. Saliva and dental diseases. *Curr Opin Dent.* 1991 Dec;1(6):795-801.
132. Mertens R, Rubbert F, Bussing A. Childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL): sister chromatid exchange (SCE) frequency and lymphocyte subpopulations during therapy. *Leukemia* 1995; 3:501-505.
133. Mitsias DI, Tzioufas AG, Veiopoulou C, Zintzaras E, Tassios IK, Kogopoulou O, Moutsopoulos HM, Thyphronitis G. The Th1/Th2 cytokine balance changes with the progress of the immunopathological lesion of Sjogren's syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2002 Jun;128(3):562-8.
134. Mody GM, Cassim B. Rheumatologic manifestations of gastrointestinal disorders. *Curr Opin Rheumatol.* 1998 Jan;10(1):67-72.
135. Moorhead PS, Nowell PC, Mellman WJ, Battips DM, Hungerfort DA. Chromosomes preparations of leucocytes cultured from human peripheral blood. *Exp Cell Res* 1960; 20: 613.
136. Morimoto Y, Tanaka T, Tominaga K, Yoshioka I, Kito S, Ohba T Clinical application of magnetic resonance sialographic 3-dimensional reconstruction imaging and magnetic resonance virtual endoscopy for salivary gland duct analysis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004 Oct;62(10):1237-45.
137. Moriuchi J, Ichikawa Y, Takaya M, Shimizu H, Uchiyama M, Sato K, Tsuji K, Arimori S. Association between HLA and Sjogren's syndrome in Japanese patients. *Arthritis Rheum.* 1986 Dec;29(12):1518-21.

138. Mouri T, Nakamura S, Ohyama Y, Matsuzaki G, Shinohara M, Kishihara K, Hiroki A, Oka M, Shirasuna K, Nomoto K. T cell receptor V alpha and V beta gene usage by tumour-infiltrating lymphocytes in oral squamous cell carcinoma. *Cancer Immunol Immunother*. 1996 Sep;43(1):10-8. Erratum in: *Cancer Immunol Immunother* 1997 Oct;45(1):61.
139. Mouron SA, Grillo CA, Dulout FN, Golijow CD. A comparative investigation of DNA strand breaks, sister chromatid exchanges and K-ras gene mutations induced by cadmium salts in cultured human cells. *Mutat Res*. 2004 Dec 21;568(2):221-31.
140. Müftüoğlu E. Klinik Hematoloji. Şahin yayıncılık. 4. Baskı Diyarbakır, Eylül 1995.
141. Nagasaka T, Lai R, Harada T, Chen YY, Chen WG, Arber DA, Weiss LM. Coexisting thymic and gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissues in a patient with Sjogren syndrome. *Arch Pathol Lab Med*. 2000 May;124(5):770-3.
142. Najera MP, al-Hashimi I, Plemons JM, Rivera-Hidalgo F, Rees TD, Haghighat N, Wright JM. Prevalence of periodontal disease in patients with Sjogren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1997 Apr;83(4):453-7.
143. Nakken B, Jonsson R, Brokstad KA, Omholt K, Nerland AH, Haga HJ, Halse AK. Associations of MHC class II alleles in Norwegian primary Sjogren's syndrome patients: implications for development of autoantibodies to the Ro52 autoantigen. *Scand J Immunol*. 2001 Oct;54(4):428-33.
144. Nikitakis NG, Rivera H, Lariccia C, Papadimitriou JC, Sauk JJ. Primary Sjogren syndrome in childhood: report of a case and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003 Jul;96(1):42-7.
145. Olweny CL. Cotswolds modification of the Ann Arbor staging system for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 1990 Sep;8(9):1598.

146. Ostuni PA, Ianniello A, Sfriso P, Mazzola G, Andretta M, Gambari PF. Juvenile onset of primary Sjogren's syndrome: report of 10 cases. *Clin Exp Rheumatol*. 1996 Nov-Dec;14(6):689-93.
147. Oxholm P, Asmussen K. Primary Sjogren's syndrome: the challenge for classification of disease manifestations. *J Intern Med*. 1996 Jun;239(6):467-74.
148. Öztürk Ş, Palandüz Ş, Karan MA, Taşcıoğlu C, Güler K, Ertan N, Üstek D, Cenani A, Erdoğan G. İnterferon alfa 2a'nın insan kromozomları üzerine in vitro etkisinin araştırılması. *İst. Tıp Fak. Mecmuası* 1998, 61:1, 29-33.
149. Özturk S, Palanduz S, Aktan M, Cefle K, Serakinci N, Perkcelen Y. Sister chromatid exchange frequency in B-cells stimulated by TPA in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet*. 2000 Nov;123(1):49-51.
150. Özturk S, Vatansever S, Cefle K, Palanduz S, Guler K, Erten N, Erk O, Karan MA, Tascioglu C. Acute wood or coal exposure with carbon monoxide intoxication induces sister chromatid exchange. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002;40(2):115-20.
151. Papasteriades CA, Skopouli FN, Drosos AA, Andonopoulos AP, Moutsopoulos HM. HLA-alloantigen associations in Greek patients with Sjogren's syndrome. *J Autoimmun*. 1988 Feb;1(1):85-90.
152. Parkes DJ, Scott D, Stewart A. Changes in spontaneous SCE frequencies as a function of sampling time in lymphocytes from normal donors and cancer patients. *Mutat Res*. 1985 Jun;147(3):113-22.
153. Pavlidis NA, Karsh J, Moutsopoulos HM. The clinical picture of primary Sjogren's syndrome: a retrospective study. *J Rheumatol*. 1982 Sep-Oct;9(5):685-90.

154. Pedersen AM, Dissing S, Fahrenkrug J, Hannibal J, Reibel J, Nauntofte B. Innervation pattern and Ca²⁺ signalling in labial salivary glands of healthy individuals and patients with primary Sjogren's syndrome (pSS). *J Oral Pathol Med*. 2000 Mar;29(3):97-109.
155. Pedersen AM, Reibel J, Nauntofte B. Primary Sjogren's syndrome (pSS): subjective symptoms and salivary findings. *J Oral Pathol Med*. 1999 Aug;28(7):303-11.
156. Peterseim UM, Kuster W, Gebauer HJ, Meschig R, Plewig G. Cytogenetic effects during extracorporeal photopheresis treatment of two patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol Res*. 1991;283(2):81-5.
157. Pettersson T, Pukkala E, Teppo L, Friman C. Increased risk of cancer in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1992 Apr;51(4):437-9.
158. Polihronis M, Tapinos NI, Theocharis SE, Economou A, Kittas C, Moutsopoulos HM. Modes of epithelial cell death and repair in Sjogren's syndrome (SS). *Clin Exp Immunol*. 1998 Dec;114(3):485-90.
159. Popp W, Vahrenholz C, Schurfeld C, Schmieding W, Hoster M, Bach I, Norporth K. Investigations of the frequency of DNA strand breakage and cross-linking and of sister chromatid exchange frequency in the lymphocytes of patients with multiple myeloma undergoing cytostatic therapy with melphalan and prednisone. *Carcinogenesis*. 1992 Nov;13(11):2191-5.
160. Precerutti M, solcia M, Vercelli A, Azzaretti A, Draghi F, Rodolico G. Paranchymal and nodal salivary glands lymphomas: differential diagnosis by USG and power Doppler. *International Congress Series 1240*, 2003. 649-654.
161. Ramos-Casals M, De Vita S, Tzioufas A. Hepatitis c virus, Sjogren's syndrome and B-cell Lymphoma linking infection, autoimmunity and cancer. *Autoimmunity reviews* In Press, Uncorrected Proof, Available online 28 May 2004.

162. Rehman HU. Sjögren's Syndrome. Yonsei Medical Journal. 2003, Vol. 44, No. 6, pp. 947-954.
163. Reina S, Sterin-Borda L, Orman B, Borda E. Autoantibodies against cerebral muscarinic cholinceptors in Sjogren syndrome: functional and pathological implications. J Neuroimmunol. 2004 May;150(1-2):107-15.
164. Rencuzogullari E, Ila HB, Kayraldiz A, Topaktas M. Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in cultured human lymphocytes treated with sodium metabisulfite, a food preservative. Mutat Res. 2001 Feb 20;490(2):107-12.
165. Rhodus NL, Colby S, Moller K, Bereuter J Quantitative assessment of dysphagia in patients with primary and secondary Sjogren's syndrome. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1995 Mar; 79(3):305-10.
166. Ross F. M. The impact of cytogenetics on lymphoma diagnosis. Current diagnostic Pathology 2004, 10, 345-350.
167. Rowland RE, Harding KM. Increased sister chromatid exchange in the peripheral blood lymphocytes of young women who smoke cigarettes. Hereditas. 1999;131(2):143-6.
168. Roy SK, Trivedi AH, Bakshi SR, Patel RK, Shukla PH, Patel SJ, Bhatavdekar JM, Patel DD, Shah PM. Spontaneous chromosomal instability in breast cancer families. Cancer Genet Cytogenet. 2000 Apr 1;118(1):52-6.
169. Sahin FI, Sahin I, Ergun MA, Saracoglu OF. Effects of estrogen and alendronate on sister chromatid exchange (SCE) frequencies in postmenopausal osteoporosis patients. Int J Gynaecol Obstet. 2000 Oct;71(1):49-52.

170. Saito T, Fukuda H, Arisue M, Matsuda A, Shindoh M, Amemiya A, Mizuno S Periductal lymphocytic infiltration of salivary glands in Sjogren's syndrome with relation to clinical and immunologic findings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1991 Feb;71(2):179-83.
171. Saito T, Fukuda H, Arisue M, Matsuda A, Shindoh M, Amemiya A, Ohmori K. Relationship between sialographic findings of parotid glands and histopathologic finding of labial glands in Sjogren's syndrome. Relation to clinical and immunologic findings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1991 Dec;72(6):675-80.
172. Salomonsson S, Larsson P, Tengner P, Mellquist E, Hjelmstrom P, Wahren-Herlenius M. Expression of the B cell-attracting chemokine CXCL13 in the target organ and autoantibody production in ectopic lymphoid tissue in the chronic inflammatory disease Sjogren's syndrome. *Scand J Immunol.* 2002 Apr;55(4):336-42.
173. Santesson B, Jonasson J, Nilsson K, Lindahl-Kiessling K. Modulation of SCE frequencies in cell lines derived from human B and T lymphocytes. *Hereditas.* 1983;98(2):175-80.
174. Schwartz JL, Karrison T, Le Beau MM, Larson RA, Sagher D, Strauss B, Rowley JD, Weichselbaum RR. Chromosomal sensitivity of lymphocytes from individuals with therapy-related acute nonlymphocytic leukemia. *Mutat Res.* 1989 Apr;216(2):119-26.
175. Scully C. Oral parameters in the diagnosis of Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 1989 Mar-Apr;7(2):113-7.
176. Scully C. Sjogren's syndrome: clinical and laboratory features, immunopathogenesis, and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1986 Nov;62(5):510-23.
177. Shipp M, Harrington D, Anderson et al: A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;329:987-994.

178. Siamopoulou-Mavridou A, Drosos AA, Andonopoulos AP. Sjogren syndrome in childhood: report of two cases. *Eur J Pediatr*. 1989 Apr;148(6):523-4.
179. Sivikova K, Piesova E, Dianovsky J. The protection of Vitamin E and selenium against carbon tetrachloride-induced genotoxicity in ovine peripheral blood lymphocytes. *Mutat Res*. 2001 Jul 25;494(1-2):135-42.
180. Sjogren's syndrome: oral and dental considerations. *J Am Dent Assoc*. 1993 Mar;124(3):74-6, 78-82, 84-6. Sjogren's syndrome: oral and dental considerations. *J Am Dent Assoc*. 1993 Mar;124(3):74-6, 78-82, 84-6.
181. Skopouli FN, Drosos AA, Papaioannou T, Moutsopoulos HM. Preliminary diagnostic criteria for Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1986;61:22-5.
182. Skopouli FN, Fox PC, Galanopoulou V, Atkinson JC, Jaffe ES, Moutsopoulos HM. T cell subpopulations in the labial minor salivary gland histopathologic lesion of Sjogren's syndrome. *J Rheumatol*. 1991 Feb;18(2):210-4.
183. Skopouli FN, Talal A, Galanopoulou V, Tsampoulas CG, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Raynaud's phenomenon in primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol*. 1990 May;17(5):618-20.
184. Slavutsky I, de Vinuesa ML, Larripa I, de Pargament MM, de Salum SB. Sister chromatid exchange in malignant lymphomas. *Cancer Genet Cytogenet*. 1984 Oct;13(2):153-8.
185. Smith AJ, Gordon TP, Macardle PJ. Increased expression of the B-cell-regulatory molecule CD72 in primary Sjogren's syndrome. *Tissue Antigens*. 2004 Mar;63(3):255-9.
186. Somer BG, Tsai DE, Downs L, Weinstein B, Schuster SJ; American College of Rheumatology ad hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Improvement in

Sjogren's syndrome following therapy with rituximab for marginal zone lymphoma. *Arthritis Rheum.* 2003 Jun 15;49(3):394-8.

187. Sonmez S, Kaya M, Aktas A, Ikbali M, Senel K. High frequency of sister chromatid exchanges in lymphocytes of the patients with Behcet's disease. *Mutat Res.* 1998 Feb 2;397(2):235-8.
188. Soto-Rojas AE, Kraus A. The oral side of Sjogren syndrome. Diagnosis and treatment. A review. *Arch Med Res.* 2002 Mar-Apr;33(2):95-106.
189. Soto-Rojas AE, Villa AR, Sifuentes-Osornio J, Alarcon-Segovia D, Kraus A. Oral manifestations in patients with Sjogren's syndrome. *J Rheumatol.* 1998 May;25(5):906-10.
190. Soto-Rojas AE, Villa AR, Sifuentes-Osornio J, Alarcon-Segovia D, Kraus A. Oral candidiasis and Sjogren's syndrome. *J Rheumatol.* 1998 May;25(5):911-5.
191. Sreebny L, Zhu WX. Whole saliva and the diagnosis of Sjogren's syndrome: an evaluation of patients who complain of dry mouth and dry eyes. Part 2: Immunologic findings. *Gerodontology.* 1996 Jul;13(1):44-8.
192. Stockton D, Doherty VR, Brewster DH. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis, and follow-up implications: a Scottish population-based cohort study. *Br J Cancer.* 2001 Jul 6;85(1):41-5.
193. Strom SS, Gu Y, Sigurdson AJ, Bailey NM, Amos CI, Spitz MR, Rodriguez MA, Liang JC. Chromosome breaks and sister chromatid exchange as predictors of second cancers in Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma.* 1998 Feb;28(5-6):561-6.
194. Swaak AJ, Visch LL, Zonneveld A. Diagnostic significance of salivary levels of beta 2-microglobulin in Sjogren's syndrome. *Clin Rheumatol.* 1988 Mar;7(1):28-34.

195. Sweet SP, Denbury AN, Challacombe SJ. Salivary calprotectin levels are raised in patients with oral candidiasis or Sjogren's syndrome but decreased by HIV infection. *Oral Microbiol Immunol*. 2001 Apr;16(2):119-23.
196. Talal N. Overview of Sjogren's syndrome. *J Dent Res*. 1987 Feb;66 Spec No:672-4.
197. The Copenhagen criteria for Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1986;61:19-21. The Copenhagen criteria for Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1986;61:19-21.
198. Tiemann M, Asbeck R, Wacker HH. Clonal B-cell reaction in Sjogren disease and Hashimoto autoimmune thyroiditis. *Pathologe*, 1996 Jul;17(4):289-95.
199. Tilley SA, Birshtein BK. Unequal sister chromatid exchange. A mechanism affecting Ig gene arrangement and expression. *J Exp Med*. 1985 Aug 1;162(2):675-94.
200. Tonami H, Matoba M, Yokota H, Higashi K, Yamamoto I, Sugai S CT and MR findings of bilateral lacrimal gland enlargement in Sjogren syndrome. *Clin Imaging*. 2002 Nov-Dec;26(6):392-6.
201. Treatment of oral dryness related complaints (xerostomia) in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1999 Aug;58(8):465-74. Review. Treatment of oral dryness related complaints (xerostomia) in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1999 Aug;58(8):465-74.
202. Tseng CC, Wolff LF, Rhodus N, Aepli DM. The periodontal status of patients with Sjogren's syndrome. *J Clin Periodontol*. 1990 May;17(5):329-30.
203. Tsianos EV, Hoofnagle JH, Fox PC, Alspaugh M, Jones EA, Schafer DF, Moutsopoulos HM. Sjogren's syndrome in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1990 May;11(5):730-4.

204. Venables PJ, Ross MG, Charles PJ, Melsom RD, Griffiths PD, Maini RN. A seroepidemiological study of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in rheumatoid arthritis and sicca syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1985 Nov;44(11):742-6.
205. 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 Oct;53(10):637-47.
206. Vitali C, Tavoni A, Simi U, Marchetti G, Vigorito P, d'Ascanio A, Neri R, Cristofani R, Bombardieri S. Parotid sialography and minor salivary gland biopsy in the diagnosis of Sjogren's syndrome. A comparative study of 84 patients. *J Rheumatol*. 1988 Feb;15(2):262-7.
207. Weingertner AS, Hamid D, Roedlich MN, Baldauf JJ. Non-Hodgkin malignant lymphoma revealed by an ovarian tumor case report and review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2004 Dec;95(3):750-4.
208. Wong RH, Wang JD, Hsieh LL, Du CL, Cheng TJ. Effects on sister chromatid exchange frequency of aldehyde dehydrogenase 2 genotype and smoking in vinyl chloride workers. *Mutat Res*. 1998 Dec 3;420(1-3):99-107.
209. Xanthou G, Tapinos NI, Polihronis M, Nezis IP, Margaritis LH, Moutsopoulos HM. CD4 cytotoxic and dendritic cells in the immunopathologic lesion of Sjogren's syndrome. *Clin Exp Immunol*. 1999 Oct;118(1):154-63.
210. Yamamoto K. Pathogenesis of Sjogren's syndrome. *Autoimmun Rev*. 2003 Jan;2(1):13-8.
211. Yamamura Y, Onodera K, Ichinohasama R, Ooya K. A histopathological study of lymphoepithelial island formation in labial salivary glands in patients with primary Sjogren's syndrome. *J Oral Pathol Med*. 2000 Mar;29(3):110-7.

212. Yokota K, Ueda K, Ohama K, Fujiwara A. Increased spontaneous and mitomycin C-induced sister chromatid exchanges in patients with cancer of the cervix uteri, with special reference to stage of cancer. *Cancer Genet Cytogenet.* 1989 Nov;43(1):79-87.
213. Yoshiura K, Yuasa K, Tabata O, Araki K, Yonetsu K, Nakayama E, Kanda S, Shinohara M, Higuchi Y.-Reliability of ultrasonography and sialography in the diagnosis of Sjogren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997 Mar;83(3):400-7.
214. Youinou P, Pennec Y. Immunopathological features of primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 1987 Apr-Jun;5(2):173-84.
215. Zacharov AF, Egolina NA. Differential spiralization along mamalian mitotik chromosomes. *Chromosoma* 1972; 38: 341.

ÖZGEÇMİŞ

1976 yılında İstanbul'da doğdum. İlköğretimimi Erenköy İlköğretim Okulu'nda, orta ve lise eğitimlerimi T.C. Sankt Georg Avusturya Lisesinde tamamladım. 1995 yılında İ.Ü. Dişhekimliği Fakültesinde üniversite eğitime başladım. 2000 yılında üniversite mezuniyetimi takiben 2001 yılında İ.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi A.B.D.'da doktora eğitimime başladım. Halen İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'ne bağlı araştırma görevlisi olarak doktora eğitimime devam etmekteyim.

