

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İMMÜNOLOJİ ANABİLİM DALI**

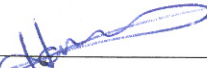
**BEHÇET HASTALARINDA SJÖGREN
SENDROMUNUN SIKLIĞININ
ARAŞTIRILMASI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
SAMET ŞEKERCİOĞLU
ELAZIĞ-2013**

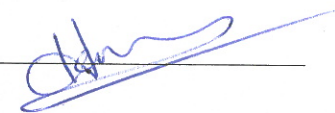
ONAY SAYFASI

.....
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Yüksek Lisans/Doktora Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

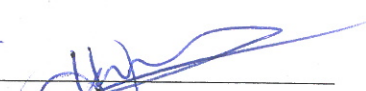
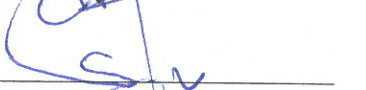
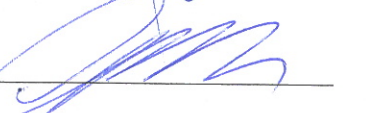

Prof. Dr. H. Handan AKBULUT
İmmünoleji..... Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans/Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. H. Handan AKBULUT 

Danışman

Yüksek Lisans/Doktora Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. H. Handan AKBULUT 
Doç. Dr. P. Feride KOCA 
Doç. Dr. Demet ÇİÇEK 

.....

.....

Babam Sait ŞEKERCİOĞLU' na ve annem Tđlay ŞEKERCİOĞLU' na

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım boyunca benden yardımlarını asla esirgemeyen ve değerli vakitlerini benim için harcayan danışman hocam Prof. Dr. Handan AKBULUT'a ve değerli hocalarım Prof. Dr. Fulya İLHAN ile Prof. Dr. Ahmet GÖDEKMERDAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlık aşamasında çok yardımlarını gördüğüm üniversitemizin Romatoloji Bilim Dalından Uzm. Dr. Barış GÜNDÖĞDU'ya Genetik Anabilim Dalından Yrd. Doç. Dr. Ebru ÖNALAN ETEM'e Veterinerlik Fakültesinden Doktorant Engin BERBER'e ve değerli kan merkezi çalışanlarına teşekkür ederim.

Ayrıca benim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, devamlı destekleyerek dik durmamı sağlayan, emeklerini asla ödeyemeyeceğim başta babam Sait ŞEKERCİOĞLU ve annem Tülay ŞEKERCİOĞLU olmak üzere tüm aile bireylerime teşekkürü bir borç bilirim.

Samet ŞEKERCİOĞLU

İÇİNDEKİLER

1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ	5
3.1.Behçet Hastalığı	5
3.2.Sjögren Sendromu	13
3.2.1. Sjögren Sendromu Etyolojisi	15
3.2.2. Sjögren Sendromunun Klinik Bulguları	18
3.2.3. Sjögren Sendromunun Tanısı	23
3.2.4. Sjögren Sendromunun İmmünolojik Mekanizmaları	25
3.3.Amaç	38
4. GEREÇ VE YÖNTEM	39
4.1.Çalışma Protokolü	39
4.2.İstatistik Analizleri	41
5. BULGULAR	42
6. TARTIŞMA	55
7. KAYNAKLAR	61
8. EK	70
9. ÖZGEÇMİŞ	72

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Hasta Grubunun Klinik Bulguları	42
Tablo 2. Hasta Grubu Rutin Laboratuvar Bulgusu Ortalamaları (Ort.±SE)	43
Tablo 3. Aktif ve İnaktif Hastaların Laboratuvar Bulgusu Ortalamaları (ort.±SE)	44
Tablo 4. ANA Pozitif ve ANA Negatif Hastaların Laboratuvar Bulguları (ort.±SE)	45
Tablo 5. Hasta ve Kontrol Gruplarında Otoantikor Düzeyleri (ort.±SE)	46
Tablo 6. Aktif ve İnaktif Hastalarda Otoantikor Düzeyleri (ort.±SE)	47
Tablo 7. ANA Pozitif ve ANA Negatif Hastaların Otoantikor Düzeyleri (ort.±SE)	48

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. SS-A ile SS-B otoantikorları arasındaki pozitif korelasyon	49
Şekil 2. SS-A-52 ile SS-A-60 arasındaki pozitif korelasyon	50
Şekil 3. SS-A-52 ile Alfa-fodrin arasındaki pozitif korelasyon	50
Şekil 4. SS-A-60 ile Alfa-fodrin arasındaki pozitif korelasyon	51
Şekil 5. M3 ile Hb arasındaki pozitif korelasyon	51
Şekil 6. Sedimentasyon hızı ile Trombosit arasındaki pozitif korelasyon	52
Şekil 7. BK ile CRP arasındaki pozitif korelasyon	52
Şekil 8. BK ile Trombosit arasındaki pozitif korelasyon	53
Şekil 9. Hb ile Trombosit arasındaki negatif korelasyon	53
Şekil 10. Hb ile Hct arasındaki pozitif korelasyon	54

KISALTMALAR LİSTESİ

BH	: Behçet Hastalığı
SS	: Sjögren Sendromu
PSS	: Primer Sjögren Sendromu
SSS	: Sekonder Sjögren Sendromu
M3	: Muscarinic Acetylcholine Receptor
ELISA	: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
GİS	: Gastrointestinal sistem
HLA	: Human Leukocyte Antigens
HSV	: Herpes Simpleks Virüs
HSP	: Isı şoku proteinleri
IFN- γ	: İnterferon –gamma
BAFF	: B Hücre Aktive Edici Faktör
RA	: Romatoid Artrit
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
TSH	: Tiroid uyarıcı hormon
FSH	: Folikül Uyarıcı Hormon
LH	: Luteinleştirici hormon
PRL	: Prolaktin
DVT	: Derin Ven Trombozu
RF	: Romatoid Faktör
ANA	: Anti Nükleer Antikor
CRP	: C-Reaktif Protein
CMV	: Sitomegalovirüs
EBV	: Epstein Barr Virüsü

HCV	: Hepatit – C Virüsü
LİP	: İnterisyel pnömoni
DTA	: Distal Tübüler Asidoz
MHC	: Major histokompatibilite kompleksi
NKT	: Naturel Killer T Hücre
TNF	: Tümör nekrozis faktör
Th	: T helper
TGF-β	: Tissue Growth Factor-Beta
Ig	: İmmünglobülin
AQP	: Aquaporin
MMP	: Matriks metalloproteinazlar
APC	: Antigen Presenting Cells
IL	: İnterlökin
SE	: Standart Error

1.ÖZET

Behçet hastalığı (BH) ve Sjögren sendromu (SS) ortak komponentler içerirler ve etyopatogenezlere genetik, infeksiyöz, otoimmün mekanizmalar rol oynar. SS'nin diğer otoimmün hastalıklarla ilişkisi ülkemizde ve dünyada yapılan birçok çalışmayla gösterilmiş olmasına rağmen BH ile birlikteliğini gösteren çalışma sayısı yok denecek kadar azdır. Dünya üzerinde en sık ülkemizde görülen BH'nin SS ile birlikteliğini araştırarak bu alandaki eksikliğin giderilmesine katkıda bulunmak çalışmamızın temel amacıdır.

Sjögren sendromunun tanısında klasik olarak SS-A ve SS-B otoantikörleri kullanılmaktadır. Fakat son yıllarda tanımlanmış olan SS-A-52, SS-A-60, Alfa-fodrin, Muscarinic acetylcholine reseptör 3 (M3) otoantikörlerinin de SS tanısında belirleyici olduğu belirtilmektedir. Çalışmamızda daha önce SS-A, SS-B ve ANA (IFA) ölçümleri yapılan 63 Behçet hastasında SS-A-52, SS-A-60, M3 ve Alfa-fodrin otoantikör düzeylerine bakıldı.

Behçet hastalığı tanısı konan 63 kişi ve kontrol grubu olarak 30 sağlıklı kişi çalışma kapsamında değerlendirildi. Çalışma kapsamında değerlendirilen tüm kişilerden onayları alındı ve BH takip formu oluşturuldu.

Hasta ve kontrol grubundan alınan kan serumlarına ayrıldı ve rutin biyokimyasal parametreler aynı gün incelendi. Otoantikörlerin ELISA ölçümleri ise aynı çalışmacı tarafından aynı laboratuvar ortamında kısa bir süre içerisinde çalışıldı. Elde edilen veriler uygun istatistik metotları kullanılarak değerlendirildi.

Sonuç olarak hasta ve kontrol grupları arasında SS-A-52, SS-A-60 ve M3 otoantikör düzeyleri bakımından anlamlı bir farklılık bulunamazken, Alfa-fodrin düzeyinin hasta grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi. Hasta grubunda ki 4 kişide SS-A-52 pozitifliği, 2 kişide SS-A-60 pozitifliği ve 22 kişide ise Alfa-fodrin pozitifliği belirlendi. Yüksek oranda Alfa-fodrin pozitifliğinin görülmesi BH tanısında Alfa-fodrin otoantikörünün daha etkin bir şekilde kullanılabileceğini düşündürdü. Çalışmamızda BH ile SS arasında anlamlı bir birliktelik saptanamadı.

Anahtar Kelimeler: Behçet Hastalığı, Sjögren Sendromu, alfa-fodrin, SS-A-52, SS-A-60, M3 reseptör

2.ABSTRACT

Investigation of frequency of Sjogren's syndrome in Behcet disease

Behcet's disease (BD) and Sjogren's syndrome (SS) include common components and the genetic, infectious, autoimmune mechanisms play the role in the etiopathogenesis of these diseases. Although It has been shown that the relation to other autoimmune diseases of SS in our country and in the world, the number of studies showing the association with the SS of BH have little or no. The primary objective of our study contribute to overcome the deficiency in this area by investigating the association with the SS of BH, seen most commonly in our country in the world.

Diagnosis of Sjogren's syndrome conventionally used SS-A and SS-B autoantibodies. But, SS-A-52, SS-A-60, Alpha-fodrin and Muscarinic acetylcholine receptor 3 (M3) autoantibodies, have been reported be determinative in the diagnosis of SS, has been defined in recent years. Present studies were evaluated SS-A-52, SS-A-60, M3, and alpha-fodrin autoantibody levels in 63 patients with Behcet made SS-A, SS-B and ANA (IFA) measurements.

63 people diagnosed with Behcet's disease and a control group of 30 healthy individuals were included in this study. The approvals have been obtained from all subjects evaluated in the scope of work and the follow-up form has been created.

The blood serum of patients and control subjects was separate and routine biochemical parameters were examined in the same day. ELISA measurements of autoantibodies were performed by the same workers in same the laboratory within a short time. The obtained data were evaluated using appropriate statistical methods.

As a result, while no significant differences were found in terms of levels of SS-A-52, SS-A-60 and M3 autoantibody levels between the patient and control groups, it were found to be significantly higher of alpha-fodrin levels in the patient group. Four subjects for SS-A-52, two subjects for SS-A-60 and twenty two subjects for alpha-fodrin in the patients group were positive. We thought that alpha-fodrin autoantibody more effectively can be used in the diagnosis of BH due to be a high rate positivity of Alpha-fodrin. In our study, there was no significant association between BH and the SS.

Key words: Behcet's disease, Sjogren's syndrome, Alpha-fodrin, SS-A-52, SS-A-60, M3 receptor

3.GİRİŞ

3.1.Behçet Hastalığı

Behçet hastalığı, etyolojisi kesin olarak bilinmeyen, her boydaki, damarları etkileyen fakat özellikle küçük boy damarlarda görülen multisistem bir vaskülitir (1). Hastalığın klinik bulguları, şiddeti ve prognozu hastadan hastaya değişir. Bazı hastalarda sadece mukokutanöz bulgular gözlenirken, bazılarında santral sinir sistemi (SSS), gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu ve pulmoner arter anevrizması gibi yaşamı tehdit edebilecek bulgular ön planda olabilir (2).

Behçet hastalığı, tüm dünyada, çoğu ırkta gözlenmektedir. Ancak, hastalığın klinik bulgularında olduğu gibi, dünya üzerindeki dağılımı da belirgin farklılıklar gösterir (3). Türkiye, hastalığın en sık olduğu ülkedir (4). Türkiye’de hastalık prevalansı 110-420/100.000 olarak bildirilmiştir (5,6). İran, Çin, Kore, Tunus, diğer Akdeniz ve Ortadoğu ülkeleri, hastalığın sık görüldüğü diğer yerlerdir (3,4). Ancak, hastalık sadece bu bölgeyle sınırlı değildir ve hemen hemen her ırkta görülebilmektedir (7).

Behçet hastalığı tanısı genellikle üçüncü dekatta konulur. Daha genç ve ileri yaştaki olgularda tanı konulması nadirdir (3,4). Bildirilen serilerde, tanı anındaki yaş ortalaması genellikle 20’li yaşların ikinci yarısı ile 30’lu yaşların ilk yarısı arasında değişmektedir (4).

Tanı kriterlerini 16 yaşın altında dolduran olgular juvenil BH olarak sınıflandırılır. BH’nin çocukluk çağında ortaya çıkması nadirdir (4). BH serileri içerisinde, 10 yaşın altında bildirilen olgu oranı, Japonya’dan bildirilen

bir seride %0,4, Kore'den bildirilen bir seride ise %1,2 dir (8,9). Genel BH olguları içinde juvenil başlangıç, Tunus ve Türkiye'de %2, İran'da ise %3 oranında gözlenmektedir (3).

Behçet hastalığı ile HLA-B5 veya onun split antijeni HLA-B51 ilişkisi iyi bilinmektedir ve birçok etnik toplumda araştırılmıştır (4, 10, 11). HLA-B51, MHC 6. kromozomun kısa kolunda yer alır ve T hücrelerine antijen sunumunda önemli olan çok sayıda HLA'nın kodlanmasından sorumludur (12). HLA-B5 lokusu HLA-B51 ve HLA-B52 allellerinden oluşur. HLA-B52, HLA-B51'den sadece 2 aminoasit farklı olmasına karşın, BH ile ilişkisizdir (13). Türkiye'den bildirilen bir çalışmada, hastanedeki BH olgularında HLA-B51 sıklığı, %77 bulunurken, prevalans çalışmasında saptanan BH'lilerde oran %26,3'tür (11). Çalışmada bulunan hastalar, önceden tanı almamış, hafif seyirli olgulardır. Bu çalışmada, HLA-B5 varlığının hastalık varlığından çok hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir (11).

HLA-B51'in yanı sıra diğer HLA-B genlerinin de BH ile olası birlikteliği araştırılmıştır. Gül ve arkadaşları HLA-B2702 ile BH arasında zayıf bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir (14). Benzer olarak, HLA-B5701 lokusu BH'li İngilizlerde yüksek oranda saptanmıştır (15).

Behçet hastalığının etyolojisinde Herpes Simpleks virüs (HSV) ile ilgili veriler olası bir birlikteliği düşündürmektedir. BH'lilerde serum anti-HSV-1 antikorları kontrollere göre yüksek düzeylerde tespit edilmiş ve HSV-1 ile birlikte dolaşan immün kompleksler bildirilmiştir (16).

Behçet hastalarının oral florasında bazı atipik streptokok türlerinin baskın olduğu saptanmıştır (17).

Isı Şoku Proteinleri (HSP) ökaryotik hücrelerde çeşitli stres durumlarında sentezlenen moleküllerdir. HSP'lerin çöpçü rolleri vardır ve enfeksiyon, hipoksi, travma ve toksik ilaçlar gibi proteinlerin parçalanmasına neden olan durumlarda ortaya çıkan artıkların temizlenmesinde rol oynarlar. HSP'ler BH'nin patogeneğinde suçlanan streptokok ve mikrobakteriler gibi mikroorganizmalar ile ortak antijenik epitoplara sahiptir. Mikobakteriyel kaynaklı HSP65'in insandaki karşılığı HSP60'dır. HSP60'ın BH'lilerin eritema nodozum ve mukokutanöz ülserler gibi aktif deri lezyonlarında epidermal bölgede yoğun bir şekilde eksprese olduğu gösterilmiştir (18).

Karadağ ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada ortalama serum HSP70 düzeyi aktif hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek iken, inaktif hastalarda kontrol grubuna göre sınırda anlamlı yüksek olarak bulunmuştur (19).

Behçet hastalığında bazı otoantijenlere karşı inflamatuvar yanıt olduğu saptanmıştır. Antiendotelial hücre antikorları, retinal S antijen, killer immünglobulin benzeri reseptörler, tropomiyozin, kostimülatuar proteinler, okside LDL bunlardan bazılarıdır (6).

Retinal S antijeni başlıca retina da bulunan ve olasılıkla immünolojik olarak “korunmuş” bir proteindir. Bu proteine karşı immün yanıtın sadece üveite bağlı doku hasarından sonra ortaya çıktığı gösterilmiştir. BH ve benzeri birçok üveitte S antijenine karşı T hücresi yanıtı vardır (16).

Behçet hastalığında anormal T hücre yanıtları vardır. Dolaşımda yüksek oranda $\gamma\delta$ T hücreleri bulunur. Bu hücreler erken aktivasyon belirteçleri taşıyor ve inflamatuvar sitokin üretir. $\gamma\delta$ T hücrelerince yüksek oranda IFN- γ sentezlenir. Dolaşımdaki dominant T hücre tipi Th1'dir (20).

Karadağ ve arkadaşları aktif BH'lilerin ortalama serum IL-6, IL-8, TNF- α ve CRP düzeylerinin inaktif hastalara ve kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu göstermişlerdir (19).

Elazığ Fırat Üniversitesinde yapılan bir çalışmada yarısı aktif yarısı inaktif olan 20 BH'li kişide ve kontrol grubunda ANA, AMA, LKM, c-ANCA ve p-ANCA açısından pozitiflik saptanamamış iki hastada ASMA pozitifliği izlenmiştir (21).

Kontrol grubuna kıyasla Sistemik lupus eritematozus (SLE) ve BH'lilerde B Hücre Aktive Edici Faktör (BAFF) serum düzeyleri yüksektir. Aynı zamanda Romatoid Artrit (RA) ve BH'lilere kıyasla SLE hastalarında da BAFF serum düzeyleri yüksek bulunmuştur (22).

Çil ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada BH'lilerin Prolaktin (PRL), Tiroit Uyarıcı Hormon (TSH) , Luteinleştirici hormon (LH) ve Folikül Uyarıcı Hormon (FSH) düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır (23).

Behçet hastalığının klinik değerlendirilmesinde hastalığın ilk belirtisi oral aftlardır. Aftlar genellikle ayda bir veya birkaç kez tekrar ederler ve ortalama bir hafta içinde iyileşirler. Genellikle oral kavitenin ön 1/3'ünde görülürler. (24). 3 tip aft vardır:

Minör aftlar: En sık görülen aft türüdür. Genellikle 0,5 cm'den küçük çapta olup 15 günden erken sürede iyileşirler (25).

Majör aftlar: 0,5 cm'den büyüktürler ve 15 günden geç sürede iyileşirler (25).

Herpetik aftlar: Hastaların %10'unda görülür. Sayıları 100'e ulaşabilir. En çok damak, diş etleri ve dil sırtında yerleşirler. Kadın hastalarda daha sık görülürler (26).

Behçet hastası erkeklerde skrotum ve peniste, kadında ise labialarda sıklıkla genital ülser bulunur, ayrıca vajinal ülsere de rastlanabilir (27).

Behçet hastalarının %80' inde deri bulgularına rastlanır ve çoğunlukla bu durum aynı hastada birkaç deri belirtisinin kombinasyonu şeklinde karşımıza çıkar (28). BH'nin başlıca deri bulguları eritema nodozum benzeri lezyonlar ve süperfisyel tromboflebit, papülopüstüler lezyonlar, deri ülserleri, sweet sendromu ve piyoderma gangrenozum'dur (29).

Behçet hastalığına özgü bir bulgu olan paterji reaksiyonu, minör travmayı takiben gelişen derinin nonspesifik bir hiperreaktivite cevabı olarak tanımlanmaktadır (28,29). Paterji testi BH'nin karakteristik bir bulgusudur ve tanı koymada yol göstericidir (29). Histolojisinde genellikle lenfositlerin eşlik ettiği hızlı nötrofil infiltrasyonu saptanır (30).

Behçet hastalarında göz tutulumu, %27-70 oranında gelişmektedir. Anterior ve posterior üveal bölge tutulumu ile karakterize olan kronik,

tekrarlayıcı bilateral üveit önemli morbidite sebebidir. Hipopiyonlu anterior üveit oküler BH için karakteristik bir bulgudur (31,32).

Behçet hastalarının %50-60'ında eklem bulgularına rastlanır. Çoğunlukla hastalık başlangıcından sonra ortaya çıkmakla birlikte, seyrek olarak eklem bulguları ilk yakınma olarak diğer bulgulara öncülük edebilir (33,34). En sık diz eklemi, takiben ayak bileği, el bileği ve dirsekler gibi büyük eklemler tutulur (35). El, ayak küçük eklemlerinin tutulumu nadirdir. Sakroiliyak eklem tutulumu %0,5-1 oranında bildirilse de, BH'de sakroilit bulunmadığını ileri süren çalışmalar da vardır (36).

Behçet hastalığında Venöz lezyonlar arteryel lezyonlardan daha sıktır. Venöz tutulum sıklığı %6,3-23 oranında bildirilmektedir. Venöz tutulum daha çok alt ekstremitelerde süperfisiyal tromboflebit veya derin ven trombozu (DVT) şeklinde görülür. Geniş serilerde yüzeysel tromboflebitin hastaların yaklaşık yarısında görüldüğü ve DVT'nin habercisi olabileceği belirtilmektedir. Üst ekstremitte venlerinde tutulum nadirdir. Üst ve alt vena kava, hepatik ve kranial ven trombozları da görülebilir. Klinikte bu tür venöz tutulum vena kava süperior sendromu, vena kava inferior sendromu, Budd-Chiari sendromu ve dural ven trombozuna bağlı kafa içi basınç artışı sendromu olarak karşımıza çıkabilir. BH'de majör ven tutulumu yüksek mortalite ile birlikte (37,38). Tromboflebit görülme sıklığı ise %25 kadardır ve erkeklerde daha sıktır. Genellikle bacaklarda derin ven flebiti olarak karşımıza çıkar. Özellikle bacaklardaki uzun süren tromboflebitler sonucu ülserler ve staz dermatiti gelişebilir (39).

Behçet hastalığında nörolojik tutulum %10-20 vakada bulunur. Sıklıkla erken yaşta başlayan BH'li erkeklerde görülür. Menenjit, meningioensefalit, nörolojik defisitler, beyin sapı semptomları, kranial sinir felçleri, piramidal veya ekstrapiramidal semptomlar, psikiyatrik semptomlar ve demans görülebilir. Periferik sinir tutulumu oldukça nadirdir. Nörolojik tutulum genellikle BH tanısı konduktan 5 sene sonra veya daha uzun dönemde başlar (40,41). Nörolojik bulguları parankimal veya parankim dışı bulgular olarak iki grupta incelemek mümkündür. En sık parankimal tutulum gelişir (%80) ve sıklıkla beyin sapı, bazal ganglionlar, beyin hemisferleri ve spinal kord tutulumu ile seyreder. Parankimal tutulumlu hastaların prognozu daha kötüdür. Dural sinüs trombozu, aseptik menenjit ve arteriyel vaskülitte karakterize nonparankimal tutulum ise nispeten daha iyi prognozludur. Klinik prezentasyon oldukça değişkendir ve en sık bilateral piramidal belirtiler, hemiparezi, davranış bozuklukları ve baş ağrısı görülür. Anormal beyin omurilik sıvısı (BOS) bulgularıyla beraber parankimal tutulum kötü prognoz göstergesidir (42,43).

Behçet hastalığı olanların yaklaşık yarısında GİS semptomları görülür. Bunlar kusma, karın ağrısı, diyare, distansiyon, konstipasyon, disfaji gibi semptomlardır (44). GİS tutulumu Türk BH'lilerde oldukça nadir görülür (41). Belirgin bir coğrafik dağılım gösterir. Japonya'da sıktır ve olguların 1/3'ünde mevcuttur. Akdeniz ülkelerindeki BH'lilerde ise oldukça azdır (39).

Behçet hastalığı kendiliğinden sınırlanmaz. Özellikle göz, merkezi sinir sistemi, büyük damar tutulumları ve GİS perforasyonları kötü prognozu işaret ederler (45).

Behçet hastalığının laboratuvar bulguları nonspesifiktir. Hastaların yaklaşık %15’inde kronik hastalık anemisi ve lökositoz görülür. Eritrosit sedimentasyon hızında artış ve C-reaktif protein (CRP) yüksekliği gözlenirse de hastalık aktivitesi ile doğrudan korelasyon göstermez. Aktif orogenital, göz ve SSS tutulumuna rağmen normal olabilir. Serum immünglobulinlerinde ve C9 da daha belirgin olmak üzere serum komplemanlarında artış gözlenebilir. Romatoid faktör (RF) ve Anti nükleer antikorlar (ANA) negatiftir (46).

Behçet hastalığının tanısı spesifik bir laboratuvar bulgusunun olmaması nedeniyle klinik bulgulara dayanılarak konur. 1990 yılında oluşturulmuş olan Uluslararası Çalışma Grubu sınıflandırma kriterleri tanıda yardımcıdır (47). Oral aft ile birlikte diğer bulgulardan birinin varlığında inkomplet BH’den bahsetmek gerekir.

1) Tekrarlayan oral ülserler: Hastanın tanımladığı veya doktorun gördüğü minör, majör veya herpetiform ülserler olmalıdır. Yılda en az 3 kez görülmelidir.

2) Tekrarlayan genital ülserler: Doktor veya hasta tarafından tanımlanan tekrarlayan genital ülserasyonlar veya skatris varlığı

3) Göz lezyonları: Hekim tarafından görülen anterior üveit, posterior üveit veya mikroskobik muayenede vitreusta hücre veya retinal vaskülit.

4) Deri lezyonları: Hasta veya doktor tarafından tanımlanan eritema nodosum, doktorun tespit ettiği psodofolikülit veya papülopüstüler lezyonlar veya steroid tedavisinde olmayan erişkin hastada akneiform nodüller.

5) **Pozitif paterji testi:** Doktor tarafından 24 veya 48 saat sonra gözlenen pozitifliktir (48).

3.2.Sjögren Sendromu

Sjögren sendromu, ekzokrin organların lenfositik infiltrasyonu ile karakterize kronik, sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır (49). Çoğu hastada gözyaşı ve tükürük bezlerinin lenfositik infiltrasyonu sonucu sekresyonların azalmasına bağlı olarak görülen kuru göz (kseroftalmi) ve kuru ağız (kserostomi) bulunmaktadır (50). Bu iki bulguya sikka semptomları denmektedir. Sikka semptomlarıyla beraber parotis bezi büyümesi görülür. Ancak SS, çok farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabilir (49).

Sjögren sendromunun ilk tanınması aslında 1892 yılında bilateral parotis bezinde şişlik ve lakrimal bez infiltrasyonunun olduğu bir hastanın Mikulicz tarafından tanımlanması ile başlar. Bu bezlerin biyopsisinde yoğun hücre infiltrasyonu saptanmıştır (51). 1933 yılında İsveçli oftalmolog olan Henrik Samuel Conrad Sjögren 13'ünde kuru ağız ve kuru göz semptomları olan 19 RA'lı hastada klinik ve histolojik bulguları tanımlamıştır. Buna keratokonjonktivitis sikka adını vermiştir (52). SS, kutanöz, respiratuar, renal, hepatik, nörolojik ve vasküler tutulumu bulunan çok sistemli bir hastalıktır (53). SS, birincil bir rahatsızlık olarak kendini gösterebilir ve buna Primer Sjögren Sendromu denir (PSS). PSS bir bağ dokusu hastalığıdır ve altta yatan başka rahatsızlık yoktur. Sekonder Sjögren Sendromu (SSS) ise RA, SLE, Poliarteritis nodoza, Wegener granulomatozu, Sistemik skleroz, Primer biliyer skleroz, Karışık bağ dokusu hastalığı veya Gizli tiroit göz hastalığı gibi diğer

iyi tanımlanmış otoimmün hastalıklara bağlı olabilir (54). SS, RA'dan daha nadir, SLE'den ise daha sık görülen bir otoimmün hastalıktır (55). PSS ve SSS arasındaki önemli farklardan biri, PSS'nin daha belirgin ekstraplandüler belirtiler göstermesi ve lenfositlerle ilgili bozuklukların daha ağır izlemesidir (56). Ayrıca PSS, RA'dan çok SLE'yi karakterize eden histokompatibilite antijenleri (HLA antijenleri) ile ilişkilidir ve bu fark, dolaşımdaki antikorların tipinde de kendini gösterir.

Çefle ve arkadaşlarının PSS'li hastalarla yaptıkları çalışmada ağız ve göz kuruluşunun yanında halsizlik, yaygın vücut ağrısı, artralji gibi nonspesifik bulgularında görüldüğünü gösterilmiştir (57).

Sjögren sendromu tüm dünyada görülmekte olan oldukça sık bir hastalıktır ve toplumun %0,5-2,7'sini etkilediği bildirilmiştir (58). Görülme sıklığı ABD'de %0,1-3 (49), İsveç'te %2,7, Yunanistan'da %0,6, Slovenya'da %1 (59), Türkiye'de ise %0,16 (60) olarak bildirilmiştir.

Mikulicz hastalığı, Guogerot sendromu, Otoimmün ekzokrinotapati, Sikka kompleksi SS'nin eş anlamlıdır. Her yaşta görülebilir. Özellikle 4. ve 5. on yıllarda en sık olarak görülmektedir. Yaşlı insanlarda sıklığı artmaktadır. SS kadınlarda 9 kat daha fazla siktir ve hastaların %90-95'i kadındır. Morbidite, genellikle ekzokrin organların fonksiyonlarının etkilenmesi sonucudur. Mortalite ise eşlik eden hastalıklar sonucu görülür. Özellikle SLE, RA ve Primer biliyer siroz da mortalite sebebi olabilmektedir. PSS'li hastalar normal yaşam kapasitesine sahiptir. Ancak, lenfoproliferatif bir hastalık gelişirse prognoz değişebilir (49).

Sjögren sendromu, çeşitli görünümleri olabilen çok sistemli bir hastalıktır (61). SS'nin sistemik klinik tabloları, visseral (akciğer, kalp, böbrek, gastrointestinal, endokrin, merkezi ve periferik sinir sistemi) ve visseral olmayan (deri, artralji, miyalji) olarak sınıflandırılabilir.

Sjögren sendromunda hipotiroidizm sıklıkla ve otoimmün tiroit hastalığı olan hastaların yaklaşık %10'unda SS mevcuttur. SS'de lenfoproliferatif hastalık da özel bir kaygıdır. Çünkü lenfoma riski SS hastalarında genel popülasyondakine göre 44 defa daha fazladır (62). Lenfoma, PSS hastalarının yaklaşık %5'inde görülür ve risk, hastalığın süresi ile artar (63).

Pertovaara ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada SS'li hastaların 20 yıllık izlenimlerinde ölüm nedenlerini kardiyovasküler hastalıklar (konjestif kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü), serebral infarkt veya hemoraji, maligniteler (malign lenfoma, rektum, sigmoid kanseri), enfeksiyonlar (pnömoni, meningoensefalit), ilaç intoksikasyonunu olarak göstermişlerdir (64).

3.2.1.Sjögren Sendromu Etiyolojisi

Sjögren sendromu ekzokrin bezlerin lenfositik infiltrasyonu ve B lenfosit hiperreaktivitesi ile karakterizedir. Etkilenen tüm organlarda temel histopatoloji progresif lenfosit infiltrasyonudur. Minör tükürük bezindeki başlıca hücreler CD4+T hücreleridir. B hücreleri total infiltrasyonun yaklaşık %20'sini oluşturur (65). Etiyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte hayvan modelleri önemli anlayışlar sağlamıştır.

1. Sjögren sendromu önemli immünogenetik komponentlere sahiptir.
2. İnflamatuvar infiltrasyonda büyük oranda T hücresi vardır.
3. Otoimmün siyaladeniti viral enfeksiyon tetikleyebilir.
4. Nispeten spesifik otoantikörler üretilir.
5. Genlerce düzenlenen apoptozis lenfosit infiltrasyonunun kronisitesini etkiler (66).

Sjögren sendromu etyopatogenezi ile ilgili farklı görüşler vardır. Apoptozisin etyopatogeneizde önemli olduğunu söyleyen görüşler kadar son dönemlerde non-apoptotik modelden bahseden görüşler de vardır (67,68).

Sjögren sendromu etyolojisinde pek çok faktör suçlanmaktadır. Kalıtsal ve çevresel faktörler ör; ilaçlar, ultraviyole, enfeksiyonlar, hormonlar bunların içindedir (69). SS gelişiminde hastalığa yatkın genetik yapının üzerine etkili çevresel faktörler ile otoimmünite tetiklenir (58). Genetik ilişki etnik gruplar arasında farklılık göstermektedir (69). Beyaz ırkta HLA-B8, HLA-DW3 ve HLA-DR3 ile ilişkili iken, Japonlarda HLA-DRw53, Yunanlılarda HLA-DR 5 ile ilişki saptanmıştır (49). Jean S. ve arkadaşları SS genetik yatkınlığında DRB1*15 ve DRB1*03 artmış hallotip etkileşimini araştıran bir çalışma yapmış ve hastalığın gelişimi için DR-DRB1*15 ve DRB1*0301 genotiplerinin rölatif olarak en yüksek riski taşıdığını belirtmişlerdir. Bu çalışma insan lökosit antijeninin SS gelişimine olası katkısını ortaya koymuştur (70).

Etyolojide virüsler de sorumlu tutulmaktadır. Özellikle Sitomegalovirüs (CMV), Epstein Barr virüsü (EBV) ve retrovirüsler suçlanmaktadır. SS'li

hastaların %39'unda HIV'in p24 kapsid proteinine karşı antikorlar saptanmıştır. Bu antikor pozitifliği sağlıklı insanlarda %1-4 civarındadır (58). SS ve hepatit-C virüsü (HCV) arasındaki ilişki birçok çalışmada ortaya konmuştur. Toussirot ve arkadaşları yaptıkları çalışmada HCV'nin tükürük bezinde yerleşerek siyaladenit ve SS belirtilerine yol açtığını göstermişlerdir (71).

Sjögren sendromundaki glandüler hasarda apoptotik mekanizmadaki değişikliklerin de rolü olduğu saptanmıştır. Apoptozis sonucu ekzokrin bezlerde proteoliz ve sonunda hasar oluşur. Burada proapoptotik sinyaller (Fas/FasL, TNF α /TNF α R, PD1/PD1L, Bax, Caspase3) ile antiapoptotik sinyaller (Bcl-2, CFLIP, PARP, XIAP, p52, P21) arasındaki olası apoptotik denge PSS ekzokrin bezlerin epitel destrüksiyonunun temel mekanizmasıdır (67).

Son dönemlerde SS patogenezinde farklı görüşler de vardır. Glandüler hipofonksiyon, apoptotik ve sitotoksik hücre ölümünün kombinasyonu ile aracılı immün atağa ikincil doku kaybı olan klasik model ile açıklanır. Ancak bu klasik model temelinde şüpheler olduğu belirtilmektedir. Buna göre asiner hücrelerdeki sekresyonun stimülasyonu muskarinik reseptör aktivasyonu ve inozitol trifosfat üretimi sonucu olurken, SS'deki tükürük bezi hipofonksiyonuna muskarinik reseptöre antikor bağlanması neden olur. Son veriler SS'de glandüler hipofonksiyonun apoptozis yolu ile kaybindan çok sekretuar süreçlerin immün aracılıklı inhibisyonu sonucu gelişebileceğini açıklamaktadır (68).

Mostafavi ve arkadaşları doğum ağırlığı ve perinatal risk faktörlerinin SS ile ilişkisini araştırmıştır. Doğum ağırlığı 4000 gr ve üzeri olanlarda, ilk çocuklarda, 26 yaş altındaki annelerin çocuklarında ileriki yaşamlarında SS'nin ortaya çıkma oranının normal popülasyona göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Perinatal dönem özellikleri SS etyolojisinde önem taşıyabilir. Bunun sebebi de immün sistemin erken hayatta gelişmesi ile ilgilidir (72).

3.2.2. Sjögren Sendromunun Klinik Bulguları

Tüm hastaların hikayelerinde kuru göz, kuru ağız yakınmaları vardır ve bu semptomlar yaşla beraber artış gösterir. Bunun sebeplerinden biri, eşlik eden hastalıklar diğeri de kullanılan ilaçlardır. Yapılan çalışmalarda yaşlı sağlıklı insanların minör tükürük bezi biyopsilerinde bezlerde fibrozis ve atrofi olduğu tespit edilmiştir. Bu da bize yaşlanmanın bu semptomların ilerleyişinde önemli olduğunu göstermektedir (49).

Hastalarda gözyaşı bezi tutulumuna bağlı olarak gözyaşının azalmasıyla gözde yanma, batma hissi, kaşınma, kanlanma, ışığa karşı duyarlılık, kum gibi yabancı cisim kaçma hissi olur. Bunun sonucu olarak kornea ve konjonktivada hasar oluşur. Tanıda Schirmer testi ve Rose-Bengal boya testi kullanılır. Schirmer testinde alt göz kapağına yerleştirilen filtre kağıdının 5 dk'da 5 mm'den daha az ıslanması azalmış gözyaşını gösterirken, Rose Bengal boyasından sonra yarık lamba ile kornea ve konjonktiva muayenesinde boyanın tutulumu punktat korneal ülserasyon ve korneal epitelin yapışmış flamanlarını gösterir (73).

Sjögren sendromunun en belirgin oral semptomu ağız kuruluğudur. Hastaların başlangıç semptomu ağız kuruluğu olabilir (74). Hastalar kuru gıdaları yutmada güçlükten, sürekli konuşamamaktan, yanma hissinden bahsederler. Genellikle ağrı yoktur ancak ağrı varlığında angular cheilitis veya kandidiyazis akla gelmelidir. Erken diş kayıpları görülebilir. Takma diş kullanımında sıkıntı çekerler. Yapılan fizik muayenede dil kuru, hiperemik hatta bazen parşömen benzeri görünümde olabilir. PSS'li hastaların yaklaşık %50'sinde çoğunlukla çift taraflı parotis bezi şişliği gelişebilir (74,75).

Burun mukozasındaki kuruluk nedeniyle epistaksis ve tıkanıklık hissi gelişebilir. Trakea ve bronşlardaki salgı azalması ile hastaların %30'unda kuru öksürük gelişebilir. Vajinal kuruluk, kaşıntı ve dispareniaya yol açabilir (74).

Ekstraglandüler tutulum hastaların yaklaşık 1/3'ünde görülür (73). Sistemik tutulum non-visseral (cilt, artralji, miyalji) ve visseral (karaciğer, böbrek, GİS, endokrin, SSS, periferik sinir sistemi) olarak da ikiye ayrılabilir (61).

Sjögren sendromlu hastaların yaklaşık %70'inde artralji görülebilirken, %23'ünde de artrit görülebilir. Artrit non-erozivdir. Erozyon varlığı primer hastalığı sekonderden ayırmada kullanılabilir. Kas tutulumunun analiz edildiği 2 çalışmaya göre PSS inklüzyon cisimcikli miyozite göre subklinik miyozit daha fazladır. Lindvall ve arkadaşları miyaljiyi yaklaşık %30 olarak saptamışlardır. Buna göre asemptomatik PSS'li hastalarda %50 oranında miyozit kanıtları saptanabilir (76). Skopouli ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada tanı anında miyozit %1 olarak saptanmıştır (74).

Primer Sjögren sendromlu hastalarda cilt lezyonları çok geniş bir spektrumda tanımlanmıştır. Ramus ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vaskülit %10 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada hastaların özelliği vaskülitin çoğunun küçük damar vaskülit olması ve hayatı tehdit eden vaskülitlerin kryoglobulinemi ile ilişkili bulunmasıdır (77). PSS'li hastalarda kryoglobulinemik vaskülit, ürtikeryal vaskülit, eritema nodozum, livedo retikularis, trombositopenik purpura, vitiligo, granülamatöz pannikülit de görülebilir (78).

Primer Sjögren sendromunda en yaygın vasküler tutulum Raynaud fenomenidir. Hastalarda %42 oranında tanı anında olabilir (74). Bazen hastalığın ilk bulgusu olabilir. Bu hastalar sınırlı sistemik skleroza ilerleyebileceğinden izlenmelidir (78).

Trakeadan plevraya kadar solunum sisteminin herhangi bir yerinde tutulum olabilir. Tutulum genellikle subkliniktir, nadiren klinik bulgu verir. Trakeobronşiyal tutulum genellikle kuru öksürük ile seyrederken, akciğer tutulumu nonspesifik intertisyel pnömoni, fibrozis veya lenfositik intertisyel pnömoni (LİP) şeklinde karşımıza çıkabilir. LİP akciğer grafisinde tabanlarda diffüz intertisyel gölgelenme artışı olarak gözlenir. Nadiren bu olguların lenfomaya dönüştüğü ileri sürülmüştür (79). Tanı için yüksek rezolüsyonlu tomografi, bronkoskopi, bronkoalveolar lavaj ve transbronşial biyopsi yapılabilir.

Başlıca form tübüler tutulum olmakla birlikte çeşitli çalışmalarda glomerülonefritler de tanımlanmıştır (80).

Casals ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada renal biyopsi uygulanan 25 SS hastasının 15'inde tübülointertisyel nefrit, 11'inde glomerülonefrit ve 1'inde her iki form saptanmıştır. Bu hastaların yarısında kryoglobulinemi saptanırken sadece 2 hasta hemodialize ihtiyaç gösteren kronik renal yetmezlik ilerlemiştir. Hastaların 13'ünde distal renal tübüler asidoz saptanmıştır (78). Glomerüler ve tübüler patolojiler dışında SS'li hastalarda renal yetmezliğe yol açan ciddi intertisyel sistitler de görülebilir (81). Hipokomplementemi, mikst kryoglobulinemi glomerülonefrit için güçlü belirteçlerdir (74).

Kuruluğa bağlı olarak disfaji özofagial disfonksiyon görülebilir. Tükürük salgısında azalma, asit klerensinde azalma ve özofagial dismotilite nedeniyle bulantı, epigastrik ağrı, gastroözafageal özofajit ile karşılaşabilirler. Mide biyopsisi yapıldığında kronik atrofik gastrit saptanabilir (82). PSS'li hastalarda primer bilyer siroz, otoimmün hepatit gibi granülamatöz hepatit de görülebilir (83,84).

Kranial sinirler, periferik sinirler ve SSS tutulabilir. Hastaların %20'si nörolojik bulgularla karşımıza gelir. Optik nöropati, akut ve kronik miyelopati, multipli skleroz benzeri tablo, ensefalopati, trigeminal, fasiyal ve kohlear sinir tutulumu karşılaşılabilecek durumlardır (85).

Sjögren sendromu ile tiroit hastalıkları arasındaki güçlü ilişkiler birçok çalışmada rapor edilmiştir. SS'de tiroit hastalığı sıklığı artmıştır ve anti-Ro/La, romatoid faktör pozitif olanlarda daha sıktır (86). ANA pozitif otoimmün tiroit hastalığında %10 oranında SS görülür (87).

Primer Sjögren sendromunda splenomegali ve lenfadenopati saptanabilir (74). Hastalarda lökopeni, lenfopeni, eozinofili, trombositopeni, hipergamaglobülinemi, hemolitik anemi görülebilir. LAP ve lenfopeni varlığında mutlaka lenfoma dışlanmalıdır. Sitopeni, Coombs pozitif hemolitik anemi varlığında SLE tekrar gözden geçirilmelidir (78).

Sjögren sendromlu hastalarda normal popülasyona göre 44 kat artmış lenfoma gelişme riski vardır (88). Büyümüş parotis bezi, LAP, hepatosplenomegali, pulmoner infiltrasyon, vaskülit ve hipergamaglobülinemi varlığında lenfoma akla gelmelidir. Palpabl purpura, kompleman 4 düşüklüğü ve kryoglobulin varlığı lenfoma için güçlü prediktörlerdir (74).

Sjögren sendromlu hastaların %10'unda belirgin böbrek hastalığı, bunların %35'inde idrar asidifikasyon bozukluğu saptanır (49,58). Distal tübüllerde hidrojen iyonu sekresyonunda yetersizliğe bağlı tam veya parsiyel distal tübüller asidoz (DTA) sık görülen böbrek tutulum şekli olarak belirtilmektedir. Klinik olarak DTA çoğunlukla sessizdir. Fakat artan taş oluşum sıklığı bazı hastalarda böbrek yetmezliği gelişimine yol açabilmektedir. Temel histopatolojik böbrek lezyonu, intersitisiyel nefrittir.

Aasarod ve arkadaşlarının SS'li hastalarda yaptıkları çalışmada tübüler hasarın biyokimyasal belirleyicileri kullanılarak böbrek tutulumu sıklığı araştırılmıştır. Çalışmaya alınan hastaların %21'inde glomerüler filtrasyon hızı %21'inde idrarı maksimum konsantre etme yeteneği düşük bulunmuştur. %6,5 hastada tam, %4,8 hastada ise parsiyel DTA bulunmuştur. Bu çalışma SS'li hastalarda DTA sıklığının daha az, ancak fonksiyonel böbrek bozulmasının

küçümsenmeyecek oranlarda olduğunu göstermektedir (89). Hastaların çoğunda hipostenüri, hipokalemik Tip1 DTA görülür. Daha az sıklıkta da özellikle Fanconi sendromlu hastalarda Tip2 (proksimal) tübüler asidoz görülür (49,58).

3.2.3.Sjögren Sendromunun Tanısı

Sjögren sendromu tanısı konulabilmesi için bazı semptomlara serolojik, tükürük bezi biyopsisi veya göz tutulum testleri eklenmelidir. SS tanısı için çeşitli çalışma gruplarının farklı tanı kriterleri vardır. Son olarak çok merkezli bir Avrupa çalışması ile yüksek özgünlük ve duyarlılık gösteren sınıflama kriterleri geliştirilmiştir. Amerika-Avrupa uzlaşısı grubu SS sınıflama kriterleri aşağıda verilmiştir (90).

Subjektif

Göz Semptomları: En az biri olmak üzere

- 1.En az 3 aydır her gün göz kuruluğunuz olur mu?
- 2.Sık sık gözünüze çöp veya kum kaçmış hissi oluyor mu?
- 3.Günde 3'den fazla gözyaşı kullanıyor musunuz?

Oral Semptomlar: En az biri olmak üzere

- 1.3 aydan daha fazla süredir her gün ağız kuruluğu hissediyor musunuz?
- 2.Tekrarlayıcı veya sürekli tükürük bezi şişliği var mı?
- 3.Kuru gıdaları yutmak için sıklıkla sıvı almak zorunda kalıyor musunuz?

Objektif

Göz Bulguları: Objektif olarak göz tutulumunun kanıtları. 2 testten en az biri olmak üzere

1.Schirmer testi:

Anestezisiz uygulanacak ≤ 5 mm/5 dk

2.Rose Bengal testi

Histopatoloji:

Minör tükürük bezlerinde fokal lenfositik sialadenit Fokus skoru ≥ 1 : lenfositik fokus olarak tanımlanan normal görünümlü mukozanın asinusları ve 50'den fazla lenfosit içeren her bir 4mm^2 'lik dokuda deneyimli bir uzman tarafından değerlendirilmelidir.

Tükürük Bezi Tutulumu: Testlerden en az 1 tanesi pozitif olmalı

Uyarılmamış tükürük salgısı ($\leq 1,5$ ml/15 dk)

Parotis sialografisi (obstrüksiyon olmadığı kanıtlanır)

Parotis sintigrafisi (gecikmiş uptake, azalmış konsantrasyon)

Otoantikörler: Anti Ro (SS-A), Anti La (SS-B) veya her ikisi

3.2.4.Sjögren Sendromunun İmmünolojik Mekanizmaları

Sjögren sendromlu hastaların tam kan sayımında kronik hastalık anemisi ve atrofik gastrite eşlik eden pernisiyöz anemi (49), 1/3 olguda ise lökopeni görülür (91). Anormal lökosit sayımı lenforetiküler tümörleri akla getirmelidir. Düşük platelet sayısı da eşlik edebilir ama SLE’de ekarte edilmelidir (49).

Yüksek total protein veya düşük albümin seviyesi varsa protein elektroforezi yapılmalıdır. Sıklıkla poliklonal gamapati vardır. Bunun seviyesinde düşme veya monoklone dönmeye lenfomayı akla getirmelidir (49). Hipergamaglobülinemi %80 hastada saptanabilir (58). Eritrosit sedimentasyon hızı, sıklıkla yüksektir ama nonspesifiktir (49). CRP, genelde normaldir (53). RF, RA olmayan hastaların çoğunda da pozitifdir (49).

Serum immünglobülin seviyelerinde özellikle IgG sıklıkla yüksektir. Tükürükte de immünglobülin seviyeleri yüksektir. Bu yükselmenin gland destrüksiyonu ile orantılı olduğu düşünülmektedir. ANA, %70 hastada pozitifdir (49).

Anti-Ro ve Anti-La antikorları, küçük ribonükleoproteinlere (RNA antijeni: Ro=SS-A ve La=SS-B) karşı oluşmuş otoantikorlardır. Anti-Ro antikorları PSS’de %75, SSS’de %15 pozitifdir. Negatif olması tanıyı ekarte etmez. SLE’li hastalarda pozitiflik %50’dir. Subakut kutanoz lupus veya neonatal lupus sendromu olan yenidoğan annelerinde görülebilir. Bu annelerin bir kısmında ya SS vardır ya da gelişebilir denmektedir (49). Anti-La antikorları PSS’de %40-50 pozitifdir. Anti-La antikorları, anti-Ro antikorları negatif olanlarda genellikle negatiftir. Böyle durumlarda primer biliyer siroz ve

otoimmün hepatit akla gelmelidir. SLE'li hastalarda pozitiflik %15'dir. Antikor titreleri hastalık aktivitesi hakkında bilgi vermezler (49). Anti-Ro antikorları ve Anti-La antikorlarının farklı moleküler ağırlıkları vardır (52, 54, 60 Kd). SS'de 52 Kd'lik protein %80'den fazla pozitif iken, SLE'de özellikle 60 Kd'lik protein %80 pozitifdir. Anti-Ro antikorları, Anti-La antikorları, erken hastalık yaşı, uzun hastalık süresi, tekrarlayan parotis bezi şişmesi, splenomegali, lenfadenopati ve vaskülit ile giden tablolarla beraberlik göstermektedir (58). Anti-fosfolipid, ekstrakte edilebilen nükleoproteinlere karşı antikor (ENA), organlara özgü antikorlar (tükürük bezi kanalına, tiroit bezi hücrelerine, mitokondrilere ve mide mukozasına karşı antikorlar) SS'li hastalarda saptanabilir (49,58).

Ribonükleoproteinler Ro/SS-A ve La/SS-B proteinlerine karşı otoantikorlar, SS patogeneğinde ve tanısında önemli rol oynamaktadır ve SS hastalarının serum, gözyaşı ve tükürüklerinde saptanmaktadır (91). Bunlara ek olarak, PSS'nin immünopatogeneğinde α -fodrin ve muskarinik reseptörlere karşı otoantikorlar da vurgulanmıştır.

Çefle ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada Anti-Ro pozitifliği %64, Anti-La pozitifliği ise %56 olarak gösterilmiştir (57).

Alfa-fodrin, aktin bağlı hücre iskeleti ile ilgili aktin bağlayıcı bir proteindir. 240 Kd'lik α ve 235 Kd'lik β olmak üzere iki alt birimi bulunmaktadır (92).

İlk kez 1997 yılında Heneji ve arkadaşları tarafından tükürük glandlarında eksprese edildiği ve SS tanısında yüksek sensiviteye sahip olduğu söylenen α -

fodrin IgG otoantikorunun SS tanısında sensitivitesinin %6 ile %100 arasında spesifitesinin ise %33 ile %100 arasında olduğu bildirilmiştir. α -fodrin IgA'nın sensitivitesi %17 ile %62,6 olarak bildirilmiştir. Ayrıca α -fodrin'nin SS-A ile kompleks bir şekilde kullanılması tanı konulmasının çok daha belirleyici olacağı söylenmiştir (92).

Alfa-fodrin SS tanısında orta dereceli bir otoantikordur. Yanlış tanıdan uzaklaşmak için α -fodrin, SS-A ve SS-B ile beraber kombine olarak taranması önerilmektedir (92).

Alfa-fodrin'e karşı olan otoantikorların, lakrimal beze karşı immün saldırının başlatılmasında ve sürdürülmesinde rol oynadığı öne sürülmüştür. IgG α -fodrin antikor, SS hastalarının serum, gözyaşı ve tükürüklerinde tespit edilmiş, serum IgG α -fodrin antikor ile SS'ye bağlı KGS belirti skoru ve Rose Bengal boyama skoru arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (93).

M3 muskarinik reseptörlere karşı otoantikorların varlığı çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilmiştir. İlk çalışmalar, anti-M3 reseptör otoantikorlarının, SS hastalarının serumlarının %40-60'ında olabileceğini ve normal sinyal iletim yollarını bloke ederek, muhtemelen antikor-reseptör bileşiklerinin içeri alınmasına neden olarak veya asinar hücreleri, normal nöral uyarılara karşı duyarsızlaştırarak, glandüler fonksiyon bozukluğunun önemli bir unsuru olabileceğini öne sürmektedir. Ancak, potansiyel agonistik veya antagonistik aktiviteleri ve lakrimal tükürük bezleri salgılarını bozmadaki rolleri halen tartışmalıdır. İlave olarak SS'de, M1, M4 ve M5 reseptörlerine karşı otoantikorlar da gösterilmiştir.

SS ile korelasyonu olduğu saptanan ve SS göstergesi olarak belirlenen diğerk faktörler şunlardır.

1.HLA haplotipleri: Otoantikorların belirli profillerinin, belirli HLA-DR haplotipleri ile klinik tablolara göre daha yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (61). SS ile beyaz ırkta HLA-B8, HLA-DW 3 ve HLA-DR 3 ile ilişki saptanırken, Japonlar’da HLA-DRw53, Yunanlılar’da ise HLA-DR 5 ile ilişki saptanmıştır (49).

Primer Sjögren sendromlu kadınların HLA-B insidansı %59, HLA-DR 3 insidansı ise %69 olarak saptanmıştır. Erkeklerde ise bu ilişki gösterilmemiştir (94). Yine PSS’deki SS-A ve SS-B antikorlarının HLA-DQA1 ve HLA-DQB1 alelleri ile birliktelik gösterdiği (58), HLA-DQ dokusundaki gen etkileşimlerinin, yüksek titrede otoantikor oluşumu ile direkt bağlantılı olduğu saptanmıştır (49).

Romatoid artritle ilişkili SSS'nin gelişimi ise, oral belirtilerden çok oküler belirtilerin daha fazla belirgin olduğu, farklı bir genetik zemin (HLA-DR4) ile ilişkilidir.

Sjögren sendromu hastalığının gelişimi açısından, DRB1*15 ve DRB1*0301 genotiplerinin göreceli olarak en yüksek riski taşıdığı belirtilmiştir (70).

2. Akuaporin zar taşıyıcısı [Aquaporin (AQP) membrane transporter]: ELISA ile ölçülen gözyaşı AQP5 konsantrasyonunun, SS hastalarında arttığı fakat SS olmayan KGS hastalarında artmadığı saptanmıştır (95). PSS hastalarının miyoepitel hücrelerinde AQP-1 ekspresyonu seçici

olarak azaltılmıştır. Miyoeitel hücre fonksiyon bozukluğu, bu hastalığın patogeneğinde kritik bir rol oynuyor olabilir.

3. Serum çözünebilir IL-2 reseptörü [Serum soluble IL-2 receptor (SIL-2)]: SS'ye ikincil tükürük bezi anormallikleri, serumda yüksek SIL-2-R seviyelerinin lakrimal fonksiyonla korelasyonu da gösterilmiştir.

4. B hücre aktive edici faktör (BAFF): Aynı zamanda B lenfosit stimülatörü (BLyS) olarak da bilinen BAFF, B lenfosit çoğalmasını, matürasyonunu, ve sağ kalımını düzenleyen TNF süper-familiyasının bir üyesidir. Aynı zamanda hem yerel hem sistemik otoimmünitede önemli bir faktör olduğu öne sürülmüştür. İnfiltrate eden T hücreleri ve makrofajlar tarafından yerel BAFF/BLyS ekspresyonu, B hücre hiperaktivasyonunu, otoantikor çoğalmasını ve germinal merkez oluşumunu tetikleyerek, tüm otoimmün sürecin ilerlemesinde merkezi bir rol oynuyor olabilir. Pek çok otoimmün hastalıkta artmış olduğu bulunsa da, en yüksek BAFF seviyelerinin PSS hastalarında bulunduğu görülmektedir. Hem IFN α hem IFN γ , tükürük bezinden BAFF'ın fazla ekspresyonuna neden olur ve takibinde B ve T hücrelerinin aktivasyonu ve sağ kalımı devam eder (96).

5. Matriks metalloproteinazlar (MMP): MMP'ler, özellikle de jelatinazlar (MMP-2 ve MMP-9), pek çok hastalık sürecinde vurgulanmıştır. Anjiogenezis gibi pek çok fizyolojik süreçte, tümör büyümesi ve metastazında, RA gibi hasar verici bileşeni olan hastalıklarda MMP'ler önemli rol oynar (97). SS hastalarının labiyal tükürük bezi bulguları, MMP-9 ve MMP-3'ün artmış aktivitesi ve ekspresyonunun, bu bezlerdeki asinar yapıların hasarını

tetiklediğini düşündürmektedir. Matriks metalloproteinazların doku inhibitörleri (Tissue inhibitors of matrix metalloproteinases, TIMP), MMP aktivitesini sıkı bir biçimde kontrol ederler ve TIMP ekspresyonu, MMP'lere atfedilen etkilerin önemli bir düzenleyicisidir (61).

6. P-selektin: İnflamatuvar hücrelerin inflamasyon alanına yerleşmesinde kritik önem taşıyan bir hücre adezyon molekülüdür. P-selektin, kanda çözünür bir formda da bulunabilir. Çözünür P-selektin aktif bir moleküldür ve lökosit-endotel etkileşimini önleyerek anti-inflamatuvar roller oynayabilir. Çözünür P-selektinin SS hastalarının plazmalarında, kontrollere göre anlamlı olarak daha fazla bulunduğu saptanmıştır. Bu artış, SS'de endotel veya platelet aktivasyonunu gösteriyor olabilir ve çözünür P-selektinin SS patolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (98).

Sjögren sendromundaki glandüler hasarda apoptotik mekanizmadaki değişikliklerin de rolü olduğu saptanmıştır. Apoptozis sonucu ekzokrin bezlerde proteoliz ve sonunda hasar oluşur. Burada proapoptotik sinyaller (Fas/FasL, TNF α /TNF α R, PD1/PD1L, Bax, Caspase3) ile antiapoptotik sinyaller (Bcl-2, CFLIP, PARP, XIAP, p52, P21) arasındaki olası apoptotik denge PSS'de ekzokrin bezlerin epitel destrüksiyonunun temel mekanizmasıdır (67).

Sjögren sendromu patogenezinde iki ana otoimmün mekanizma öne çıkmaktadır. SS'de, B hücreleri inflamatuvar yanıtın oluşumunda, T hücreleri ise salgı bezlerinin infiltrasyonunda rol oynamaktadır. İnflamatuvar

lezyonlarda, CD4+T hücreleri 4/5 oranında, B hücreleri ise 1/5 oranında görülmektedir (99).

Sjögren sendromunun temeli, genetik olarak yatkın kişilerin glandüler epitel hücrelerinin aktivasyonu veya apoptozisini, bunu takip eden otoantijenlerin ekspresyonu ile immün sistem aktivasyonunu, ve kendi kendini idame ettiren T hücre bağımlı otoimmün cevabı içerir. Çevresel faktörlerle glandüler hücrelerin aktivasyonundan sonra, HLA-DR-bağımsız (doğuştan olan) immün sistem, salgı bezi içine lenfoid migrasyonunu yönlendiren kemokinlerin salınımı ve adezyon moleküllerinin artırılması ile, glandüler vasküler endotelde değişikliklere neden olur. Bunun takibinde salgı bezinin HLA-bağımlı (edinilmiş) immün sisteme ait lenfositler ile infiltrasyonu ve salgı bezi içindeki lenfositlerin aktivasyonu, kalan glandüler dokunun sitokinler, otoantikorlar ve metalloproteinazlar ile hücresel tahribatına ve fonksiyon bozukluğuna neden olur (61).

Başlangıçta hasar gören salgı bezlerinin epitel hücreleri, T hücrelerine antijen sunma görevini üstlenmiştir. Bunun sonucunda T hücrelerinden salgılanan sitokinler, B hücrelerinin aktivasyonunu ve böylece inflamatuvar yanıtı başlatır. Gözyaşı ve tükürük bezlerinin lenfosit ve plazma hücrelerince infiltrasyonu ile ortaya çıkan görüntü, “selim lenfoepitelyal lezyon” olarak tanımlanmaktadır. İmmün cevabın baskılanamaması, kalıcı doku hasarına ve ekzokrin bezlerin fonksiyon kaybına neden olur (100). Aynı bulgu, solunum, sindirim sistemi, vajina, akciğer, böbrek ve iskelet kasında da görülebilir (69).

Salgı bezlerinin epitel hücrelerindeki hasarı başlatan ilk tetikleyici faktör, EBV, Coxsackie virüsleri, HCV, enterovirüsler gibi bir viral hastalık, diğer enfeksiyöz ajanlar veya henüz tanımlanmamış tetikleyici ajanlar ile genetik yatkınlık olabilir (96). Özellikle SS ve HCV arasındaki ilişki pek çok çalışmada ortaya konmuştur. HCV'nin tükürük bezinde yerleşerek siyaladenit ve SS belirtilerine yol açtığı gösterilmiştir (71).

HLA-antijen bileşkelerini tanıyan CD4+T hücreleri, İnterferon (IFN γ), İnterlökin (IL)-2 gibi sitokinler salgılar. Ayrıca bu durum, plazmositik dentritik hücreler tarafından tip I IFN üretimini tetikleyebilir ve glandüler epitel hücrelerinin apoptozu veya nekrozunu uyarır. Bu da ribonükleoprotein SS-A/Ro (Ro52) ve fosfoprotein SS-B/La dahil otoantijenleri ortaya çıkarır. Böylece ilk hasarın, kemotaktik sinyaller ve IFN α 'nın erken dönemde rol aldığı bir immün cevabı başlattığı düşünülmektedir. Toplanan dentritik hücreler, makrofajlar veya epitel hücreleri, antijene özgü T hücre popülasyonunun çoğalması ve sitokin üretmesi için aktive edici, antijen sunan hücreler [antigen presenting cells (APC)] olarak görev yaparlar. Dentritik hücrelerden IL-12 ve Tümör büyüme faktörü (TGF)- β 'nın üretimini, inflamatuvar (Th1 ve Th17) yolları yürütür ve inhibitör /düzenleyici (Treg) yolları dizginler. TNF α , ROI, NOI ve IL-6'nın, sonuç doku hasarında rolü olduğu vurgulanmıştır. Mikroçevreye bağlı olarak, Th1, Th2, Th17, doğal öldürücü [natural killer cell (NKT)] ve Treg yönünde nesil tanımlanması olması, immünopatolojik lezyonun ilerleyişini ve cevabını idame eden dokulara hücre saldırganı teşvik eden otoantikoları üretecek B lenfositlerinin aktivasyonunu etkiler. Hayvan SS modellerinde, Th2 ilişkili kemokinlerin baskın olarak ekspresyonu, sürecin

çoğunlukla Th2 yolu tarafından yürütülüyor olabileceğini düşündürmektedir (101,102). Treg hücrelerinin cevabı baskılayamaması, inflamasyonun sürüp gitmesine, kronikleşmesine ve glandüler fonksiyonun bozulmasına neden olur.

Sjögren sendromu patogeneğinde Th1/Th2 sitokin dengesizliğinin rol oynadığına dair kanıtlar mevcuttur. SS'de inflamatuvar sitokinlerin artmış ekspresyonu, sadece lakrimal beze karşı immün atağı sürekli kılarak değil, ayrıca fonksiyonlarını da bozarak önemli bir rol oynar. Bu sitokinler arasında TNF α , IL-1 β ve IL-6'nın, tükürük ve gözyaşı hasarında asıl rolü oynadığı bilinmektedir. SS hastalarında, kendiliğinden TNF- β , IL-1 β ve IL-6 salgılayan periferik kan mononükleer hücre sayısı, kontrol grubuna göre belirgin derecede yüksek bulunmuştur (103).

İnterferon α enfeksiyon veya yaralanmaya karşı doğuştan olan cevabın, T hücre aktivasyonu ve B hücreleri tarafından artmış antikor üretimi ile bir adaptif immün cevaba dönüştürülmesinde merkezi bir rolü olduğu düşünülmektedir (96). İmmün cevabın erken safhasında IFN α , MHC sınıf I ve II (HLA-DR) moleküllerini ve antijen sunan hücreler üzerinde eksprese edilen CD80 ve CD86 eş zamanlı uyarıcı molekülleri artırır ve aynı zamanda IFN γ , IL-6, IL-10 ve IL-15 gibi immün sistemin sürekli aktivasyonu için önemli olan kemokinlerin ve sitokinlerin üretimini teşvik eder.

İnterferon γ , yerel Th1 cevabı ile ilişkilidir ve otoimmün ekzokrinopatinin sadece geç immün evresinde değil, ayrıca erken immün sistem öncesi evresinde de, immün hücrelerin efektör fonksiyonlarından bağımsız olarak kritik bir rol oynadığı görülmektedir (96). IFN γ mRNA'sının PSS hastalarının

tükürük bezi biyopsilerinin ve gözyaşı örneklerinin büyük çoğunluğunda fazla eksprese olduğu görülmektedir. Bu proteinin artmış konsantrasyonlarının, HLA sınıf II'nin ve PSS hastalarının epitel hücrelerinde gözlenen eş zamanlı uyarıcı moleküllerin artırılmasına katkıda bulunduğu inanılmaktadır (63).

Tümör Nekroz Faktörü α (TNF α) PSS'deki ekzokrin dokulardaki inflamasyon, epitel saldırısı ve doku hasarının temeli olduğu kabul edilmektedir. TNF α 'nın, apoptozisi uyarma yeteneği vardır ve (nükleer proteinler Ro, La ve sitoplazmik protein α -fodrin gibi) otoantijenlerin yeniden dağılımına neden olduğu bildirilmektedir (96). TNF α , SS modellerinde lakrimal bez hasarının potansiyel bir mediyatörüdür (101). TNF α 'nin inhibisyonu, lakrimal bezlerdeki doku hasarının baskılanması ile ilişkilendirilmiştir (96).

Doku Büyüme Faktörü β [Tissue Growth Factor β (TGF β)] direkt olarak TGF β reseptörü sinyallenmesi veya dolaylı olarak Treg ile ilişkisi vesilesiyle, T hücre toleransında zorunlu bir rol oynayan güçlü bir immünodüzenleyici moleküldür. İnsanlarda immünohistokimyasal boyama ve molekül analizi ile TGF β PSS hastalarında anti-SS/La otoantikörünün salgılanması ile ilişkilidir (96).

IL-1 β güçlü bir B lenfosit aktivatörüdür ve SS immünopatolojisinde önemli rol oynar. IL-1 β , TNF α ile birlikte direkt olarak nöral aktiviteyi inhibe edebilir. Bunu lakrimal bezin bozulmuş salgısına neden olan, nörotransmitter salınımı inhibe ederek yapar. Ayrıca TNF α ve IL-1 β 'nin immün aktivasyonu ve venüllerin yüksek endotelial venüller şekline dönüşümü uyarması ile daha

fazla lenfositin salgı bezi içine çekilmesi sağlanır. Böylece T hücreleri klonal ekspansiyona uğrarken, B hücreleri de bez içinde anti-Ro, anti-La, ve RF içeren otoantikorlar üretirler (58). IL-1 β 'nın adrenerjik agonist ile indüklenen protein sekresyonunu %66 inhibe ettiği bulunmuştur. SS hastalığının süresi ile IL-1, salgılayan hücre sayısı arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (103).

IL-2, T hücre yönlendirilmiş inflamasyonun iyi bilinen bir oyuncusudur. IL-2'nin, orta ve şiddetli SS tükürük bezi lezyonlarında eksprese olduğu ve T hücre ekspresyonunu başlattığı gösterilmiştir.

IL-4, hücre çoğalması, aktivasyonu ve ayrışmasında rol alan bir pleiotrofik Th2 sitokinidir. İki farklı sinyal iletimi yolu ile görev yapar. IL-4 insülin reseptör substrat (IRS) yolu, otoreaktif T ve B hücrelerinin sağ kalımı ve genişlemesine yol açan çoğalma ve aktivasyondan sorumludur. IL-4 STAT-6 yolu ise, dolaylı olarak IgM'den IgE ve IgG1 izotip değişimini kontrol eder. M3 reseptörlerine karşı IgG1 izotipindeki otoantikorlar, salgılama fonksiyon bozukluğu için gereklidir. IL-4, hayvan modellerinde ekzokrin bezlerin lökosit infiltrasyonu, antinükleer otoantikorlar ve tükürük ilişkili proteolitik enzimlerin kaybı ve kazanılması ile ilişkili bulunmuştur. Hayvan modellerinde IL-4'ün IFN γ 'dan belirgin şekilde daha çok ekspresyonu, bu sürecin çoğunlukla Th2 tarafından yürütülüyor olduğunu kanıtlar (101). IL-4'ün eksikliğinde, bir Th2 otoimmün süreç, Th1 sürecine dönüşebilir (104). Dolayısıyla IL-4, SS'nin klinik öncesi hastalık evresinde önemli bir rol oynar.

IL-6 KGS hastalarının gözyaşlarında ve tükürüklerinde artmış seviyede bulunmaktadır ve hastalığın şiddeti ile korelasyon gösterir. IL-6, TNF- α ve IL-

1 β ile birlikte, normal kontrol olgularında çok düşük seviyelerde iken, PSS hastalarının minör tükürük bezi biyopsilerinde ve konjiktiva örneklerinde tutarlı bir biçimde, yüksek seviyede saptanmıştır (96).

IL-8 inflamatuvar sitokinini, küçük bir grup SS hastasının gözyaşında ve PSS hastalarının konjunktiva epitelinde yüksek seviyelerde eksprese olduğu gösterilmiştir.(63,96).

Tükürükteki artmış IL-10 seviyelerinin, PSS'nin şiddeti ile uyumlu olduğu gösterilmiştir. Tersine, PSS'nin hayvan modellerinde, gen transferini takiben IL-10'un yerel salınımı, glandüler inflamasyonda anlamlı azalma ile birlikte dolaşımdaki plazma IL-10 seviyelerinde azalmaya neden olmuştur. Bir başka çalışmada da, indüklenmiş otoimmün dakriyoadenitte IL-10 gen transferinin, gözyaşı fonksiyonunu düzelttiği ve otoimmün ekzokrinopati özelliklerini baskıladığı gösterilmiştir (105).

IL-13'ün SS hastalarının tükürük bezi örneklerinde eksprese olduğu bilinmektedir. Ayrıca, IL-13'ün serum seviyelerinin SS hastalarında yükseldiği gösterilmiştir. İlave olarak, anti-SS-A/Ro antikorları olan SS hastalarında, bu antikor olmayan SS hastalarına göre anlamlı derecede daha yüksek IL-13 seviyeleri mevcuttur.

IL-15 Th1 popülasyonları için çok önemli bir büyüme ve sağ kalım faktörüdür ve etkilenmiş tükürük bezi dokularında tutarlı bir biçimde bulunmuştur. İmmün sistemin sürekli aktivasyonu için önemli olduğuna inanılmaktadır (96).

IL-17, Th17 olarak bilinen, bakterilere karşı koruma sağlayan, CD4+hafıza T hücre nesli tarafından üretilir. Th17 hücreleri, otoimmüniteye yakından dahil olmaktadır ve giderek artan sayıda otoimmün hastalıklarla ilişkilendirilmektedir (96). Bu güçlü inflamatuvar sitokin, diğer hücre tiplerinden IL-6, TNF, MIP2, granülosit koloni uyarma faktörü, CXCL1, CXCL2, CXCL5, MMP3 ve MMP13 gibi çeşitli inflamatuvar sitokinlerinin ve kemokinlerinin ekspresyonunu indükleyerek doku inflamasyonuna aktif olarak dahil olur (106).

IL-18, PSS’de hem yerel hem sistemik otoimmünitede güçlü biçimde ilişkili olduğu düşünölen bir immün-düzenleyici ve inflamatuvar sitokindir (105). Tükürük bezi hücrelerinden IL-6 ve IL-8 gibi inflamatuvar sitokinlerin IL-17-aracılı salgılanmasını çoğalttığı görölmüşür.

IL-23, IL-12 içinde eksprese edilen p40 alt birimini ve ayrı bir p19 alt birimini içeren bir heterodimerik sitonkindir (106). Th17 hücre sağ kalımı ve sürdürölmesi, IL-23’e bağımlı gözökmektedir.

3.3. Amaç

Behçet hastalığı ve SS hastalık prevalansları oldukça yüksektir. Ortak komponentler içerirler ve etyopatogenezlerinde genetik, infeksiyöz, otoimmün mekanizmalar rol oynar. Ağız, göz, GİS başta olmak üzere vücutta yaygın tutulum alanları bulunur. SS'nin diğer otoimmün hastalıklarla ilişkisi ülkemizde ve dünyada yapılan birçok çalışmayla gösterilmiştir. BH'nin dünya üzerinde en sık görüldüğü yer ülkemiz olmasına rağmen bugüne kadar BH'de SS araştırması yok denecek kadar azdır. Çalışmamız ile SS'nin, BH ile birlikteliği saptanmaya çalışılmış aynı zamanda son yıllarda tanımlanan SS-A-52, SS-A-60, M3 ve Alfa-fodrin otoantikörlerinin BH'li bireylerde ki düzeyleri belirlenmeye çalışılmıştır.

4.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalında yapıldı. Çalışma kapsamında 37'si erkek, 26'sı kadın 63 BH'li incelendi. BH tanısı Uluslararası Çalışma Grubu Tanı Kriterleri esas alınarak konuldu (43). Kontrol gurubu olarak 19 erkek, 11 kadın olmak üzere toplam 30 sağlıklı kişi çalışmaya dahil edildi.

Hastalık grubu Fırat Üniversitesi Araştırma Hastanesi Romatoloji Bilim Dalında yatmakta olan ya da polikliniğe başvuran hastalardan gönüllülük esasına dayalı olarak seçildi. Kontrol grubunu oluşturan bireyler ise Fırat Üniversitesi Kan Merkezine kan vermek için başvuran ve hehangibir yakınması olmayan kişilerden rutin laboratuvar testleri ve göz muayenesi yapılarak seçildi. Laboratuvar testleri ve göz muayeneleri normal olan kişiler kontrol grubuna seçilirken yine gönüllülük esasına bağlı kalındı.

4.1. Çalışma Protokolü

Çalışmaya alınan olguların detaylı öyküleri alındı. BH takip formu oluşturuldu. Hastalığın başlangıç semptomu, ne zaman başladığı ve ne kadar sürdüğü, eşlik eden diğer semptomlar sorgulandı. Hasta grubunda ağız kuruluğu, göz kuruluğu, oral aft, genital ülser, göz tutulumu, vasküler tutulum, akneiform lezyonlar, eritama noduzum gibi klinik olgular belirlendi.

Tüm olgulara yapılacak olan testler ve klinik anlamları hakkında bilgi verildi ve yazılı onayları alındı.

Hasta kabul edildiğinde herhangi bir klinik olguya ek olarak CRP’de yükseklik tespit edilen hastalar aktif olarak kabul edildi.

Kontrol grubunu oluşturan bireylerden 10 ml, hasta grubunu oluşturan bireylerden ise ölçülecek tüm testler için 15 ml venöz kan örneği alınarak tüplere konuldu. Kontrol grubunun kanları vakumlu jelli tüpe konuldu. Hasta grubundan alınan kanlar vakumlu jelli tüpe 10 ml, K3EDTA’lı tüpe 3ml ve sitratlı tüpe 2ml olacak şekilde ayrıldı. Jelli tüplere alınan kanlar, pıhtı oluştuktan sonra 2000xg’de 10 dakika santrifüj edildi ve serumları ayrıldı. Rutin biyokimyasal parametreler, CRP, BK, Trombosit, Hb, Hct, RF, eritrosit sedimentasyon hızı aynı gün çalışıldı. Dilüe edilmemiş serum örneği ikiye bölünerek SS-A-52, SS-A-60, M3 ve Alfa-fodrin otoantikörlerinin ölçümü için -20°C’de saklandı ve aynı çalışmacı tarafından aynı laboratuvar koşullarında kısa bir süre sonra çalışıldı.

Öncelikli olarak hasta gurubunda ki bireylerin daha önce yapılmış olan SS-A, SS-B ve ANA ölçümleri kayıt altına alındı. Yapılan bu işlemin akabinde hasta ve kontrol gruplarında SS-A-52, SS-A-60, M3 ve Alfa-fodrin otoantikörleri ELISA yöntemi ile çalışıldı. Böylece tanının daha net bir şekilde ortaya konması için SS tanısında önem arz eden birden fazla otoantikör kombine bir şekilde çalışmaya dahil edilmiş oldu.

SS-A-52, SS-A-60, M3 ve Alfa-fodrin otoantikörlerine ait ölçüm sonuçları ile daha önce kayıt altına alınmış olan SS-A ve SS-B otoantikörlerine ait ölçüm sonuçları uygun istatistiki yöntemler kullanılarak karşılaştırıldı.

Çalışmamızda ki tüm ölçümlerde Bio Tek Elx50 model ELISA plate yıkayıcı ve Bio Tek Elx800 model ELISA plate okuyucu cihazları kullanıldı.

Yapılan testlere ait ELISA kitleri aşağıda belirtilmiştir.

1. Human Muscarinic Acetylcholine Receptor M3, M-AChR M3
ELISA Kit (Catalog no: E1838h, 96 tests operating instruction,
USCN LIFE)/ CHINA
Kalibrasyon aralığı: 1,56– 100 ng/mL Sensivite: 1 ng/mL
2. AESKULISA® THE DIAGNOSTIC TOOL THAT WORKS,
AESKULISA SSA-A-52 (REF: 3109)/ GERMANY
Kalibrasyon aralığı: 0 – 300 U/mL, Sensivite: 1,0 U/mL
3. AESKULISA® THE DIAGNOSTIC TOOL THAT WORKS,
AESKULISA SSA-A-60 (REF: 3108)/ GERMANY
Kalibrasyon aralığı: 0 – 300 U/mL, Sensivite: 1,0 U/mL
4. AESKULISA® THE DIAGNOSTIC TOOL THAT WORKS,
AESKULISA alpha-Fodrin-Check (REF: 3164)/ GERMAN
Kalibrasyon aralığı: 0 – 300 U/mL, Sensivite: 1,0 U/mL

4.2. İstatistik Analizleri

İstatistiklerin hazırlanmasında SPSS for Windows 17,0 paket istatistik programı (SPSS Inc. Chicago IL USA) kullanıldı. Parametreler arası ilişkiler Pearson korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart sapma, Standart Error) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Student t testi kullanıldı. Sonuçlar % 95’lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

5.BULGULAR

Çalışmamızdaki hasta grubu, Fırat Üniversitesi Hastanesi Romatoloji Kliniği'nde yatan veya polikliniğine başvuran 26'sı inaktif dönemde, 37'si aktif dönemde toplam 63 BH'li bireyden seçildi. Kontrol grubunu ise 30 sağlıklı birey oluşturdu. Hasta ve kontrol grupları oluşturulurken gönüllülük esasları dikkate alındı. Aktif hasta grubunun ortalama hastalık süresi (ort.±S.E.) $6,93\pm0,96$ yıl, inaktif hasta grubunun $8,30\pm1,73$ yıl idi. Grupların hastalık süreleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$). Klinik bulguların hastalara göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hasta Grubunun Klinik Bulguları

Klinik Bulgular	Şuan Var (%)	Öyküde (%)	Yok (%)
Ağız Kuruluğu	18 (28,6)	5 (7,9)	40 (63,5)
Göz Kuruluğu	10 (15,9)	3 (4,8)	50 (79,4)
Oral Aft	31 (49,2)	32 (50,8)	
Genital Ülser	9 (14,3)	36 (57,1)	18 (28,6)
Göz Tutulumu	13 (20,6)	23 (36,5)	27 (42,9)
Vasküler Tutulum	8 (12,7)	10 (15,9)	45 (71,4)
Akneiform Lezyonlar	27 (42,9)	13 (20,6)	23 (36,5)
Eritema nodozum	8 (14,7)	23 (36,5)	32 (50,8)

Aktif hasta grubunun yaş ortalaması (ortalama±SE) 37.84 ± 1.81 yıl, inaktif grubun yaş ortalaması 40.28 ± 1.89 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 32.57 ± 1.95 yıl olup grupların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak

anlamalı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Klinik bulguların yanında CRP düzeyleri yüksek olan hastalar aktif olarak kabul edildiğinden aktif ve inaktif hastaların CRP düzeyleri arasında anlamalı bir fark bulundu. Aktif grupta; CRP (ort. $\pm$ SE) 26.31 $\pm$ 6.34 mg/dL, inaktif grupta 4.002 $\pm$ 0.78 mg/dL idi ($p< 0.05$).

Çalışma kapsamında değerdendirilen hasta grubuna ait laboratuvar bulguları Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Hasta Grubu Rutin Laboratuvar Bulgusu Ortalamaları (Ort. $\pm$ SE)

Laboratuvar bulgusu	Ortalama
Yaş	37,13 $\pm$ 1,13
Hastalık süresi (yıl)	7,51 $\pm$ 0,91
Sedimentasyon (mm/h)	26,47 $\pm$ 2,79
CRP (mg/dL)	17,02 $\pm$ 3,95
Lökosit (1mm ³)	7693,49 $\pm$ 332,77
Trombosit (1 mm ³)	306222,22 $\pm$ 11827,51
Hb (gr/dL)	13,73 $\pm$ 0,21
Hct (%)	41,80 $\pm$ 0,60
RF (U/ml)	10,30 $\pm$ 0,97

Hasta grubunda 37 erkek, 26 kadın; kontrol grubunda 19 erkek, 11 kadın bulunuyordu. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamalı bir fark yoktu ($p>0.05$).

Aktif hastaların 1 mm³ kanda ki lökosit ortalamaları 8483 $\pm$ 407,61 iken inaktif hastalarda 6568,85 $\pm$ 488,68 idi. Bu bakımdan gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamalı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

Aktif hastaların eritrosit sedimentasyon hızı ortalamaları $34,73 \pm 3,98$ mm/h iken inaktif hastalarda $14,24 \pm 1,90$ mm/h olarak bulundu ve gruplar arasında anlamlı bir farklılığın olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$).

Aktif ve inaktif hasta grupları arasında trombosit, Hb, Hct ve RF faktörleri bakımından istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0.05$). Bu ölçümlere ait değerler Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3. Aktif ve İnaktif Hastaların Laboratuvar Bulgusu
Ortalamaları (ort.±SE)

	Aktif	İnaktif
Trombosit (1mm^3)	$324270,27 \pm 16774,36$	$280538,4 \pm 14801,79$
Hb (gr/dL)	$13,88 \pm 0,27$	$13,52 \pm 0,36$
Hct (%)	$42,19 \pm 0,75$	$41,25 \pm 1,00$
RF (U/ml)	$10,62 \pm 1,54$	$9,87 \pm 0,99$

Çalışmamız kapsamında değerlendirilen hasta grubunun IFA yöntemi ile belirlenen ANA ölçümlerine bakıldığında hastaların %14,3’ünde ANA pozitifliği, % 85,7’sinde ise ANA negatifliği söz konusudur. Yapılan istatistiki değerlendirmede ANA negatif hastaların hastalık süreleri, CRP düzeyleri ve eritrosit sedimentasyon hızları pozitif hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Bu hastalara ait laboratuvar bulguları Tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 4. ANA Pozitif ve ANA Negatif Hastaların Laboratuvar Bulguları (ort.±SE)

	Pozitif	Negatif
Hastalık süresi (yıl)	6,67±1,24	7,71±1,10
CRP (mg/dL)	4,30±0,91	19,26±4,58
Sedimantasyon (mm/h)	21,67±2,58	27,28±3,23
Lökosit (1mm ³)	7797,78±559,67	7676,11±378,43
Trombosit (1mm ³)	334777,78±34045,63	301462,96±12600,30
Hb (gr/dL)	13,15±0,58	13,82±0,23
Hct (%)	40,83±1,75	41,97±0,64
RF (U/ml)	7,80±0,77	10,73±1,12

Çalışmamızda BH'deki SS sıklığını belirlemek amacıyla SS tanısında klasik olarak kullanılan SS-A ve SS-B otoantikörlerinin yanında SS-A-52, SS-A-60, M3 ve alfa-fodrin otoantikörleri kullanıldı. Romatoloji bilim dalında yapılan SS-A ve SS-B ölçümlerinde 1 hastada SS-A ve SS-B pozitifliği gözlemlendi. Bu hastada SS-A 23,2 U/ml (SS-A>10 U/ml) SS-B ise 22,5 U/ml (SS-B>18 U/ml) olarak belirlendi. Hasta grubunda ki ortalama SS-A düzeyi 4,17±0,53 U/ml, SS-B düzeyi ise 5,21±0,55 U/ml olarak ölçülmüştür. Aktif hastaların SS-A ortalaması 4,37±0,79 U/ml, inaktif hastaların SS-A ortalaması ise 3,85±0,53 U/ml olarak belirlendi. İki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı (p>0.05). Aynı zamanda SS-B ortalaması aktif hastalarda 5,41±0,81 U/ml, inaktif hastalarda ise 4,86±0,59 U/ml olarak bulundu. İki grup arasında istatistiki açıdan anlamlı bir farklılık bulunamadı (p>0.05).

ANA pozitif olan hastalardaki SS-A düzeyi $2,98 \pm 0,26$ U/ml olarak ölçülürken ANA negatif hastalarda $4,41 \pm 0,62$ U/ml olarak ölçülmüş ve iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p > 0.05$).

ANA pozitif olan hastalardaki SS-B düzeyi $4,67 \pm 0,59$ U/ml olarak ölçülürken ANA negatif olan hastalarda $5,32 \pm 0,66$ U/ml olarak ölçülmüş ve iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p > 0.05$).

Çalışmamız kapsamında hasta ve kontrol grubunda ki toplam 93 kişinin SS-A-52, SS-A-60, M3 ve Alfa-fodrin otoantikor düzeyleri ölçülmüş ve sonuçlar Tablo 5’de sunulmuştur.

Tablo 5. Hasta ve Kontrol Gruplarında Otoantikor Düzeyleri (ort. $\pm$ SE)

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu
SS-A (U/ml)	$4,17 \pm 0,53$	
SS-B (U/ml)	$5,21 \pm 0,55$	
SS-A-52 (U/ml)	$7,38 \pm 1,78$	$3,16 \pm 0,56$
SS-A-60 (U/ml)	$12,80 \pm 1,20$	$10,88 \pm 0,16$
M3 (ng/mL)	$282,60 \pm 46,49$	$275,68 \pm 55,71$
Alfa-fodrin (U/ml)	$28,87 \pm 3,85$	$12,44 \pm 6,32$

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında SS-A-52, SS-A-60 ve M3 otoantikor düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p > 0.05$). Alfa-

fodrin otoantikoru ise hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$).

Aktif ve inaktif hastalara ait otoantikor düzeyleri Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6. Aktif ve İnaktif Hastalarda Otoantikor Düzeyleri
(ort. $\pm$ SE)

	Aktif	İnaktif
SS-A (U/ml)	4,37 $\pm$ 0,79	3,85 $\pm$ 0,53
SS-B (U/ml)	5,41 $\pm$ 0,81	4,86 $\pm$ 0,59
SS-A-52 (U/ml)	7,94 $\pm$ 2,78	6,57 $\pm$ 1,77
SS-A-60 (U/ml)	13,29 $\pm$ 1,99	12,11 $\pm$ 0,74
M3 (ng/mL)	287,64 $\pm$ 7,42	275,42 $\pm$ 9,47
Alfa-fodrin (U/ml)	33,78 $\pm$ 6,18	21,88 $\pm$ 2,73

Aktif ve inaktif hastalar arasında SS-A-52, SS-A-60 ve M3 otoantikor düzeyleri bakımından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0.05$), fakat aktif hastaların Alfa-fodrin düzeylerinin inaktif hastalara göre anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$).

ANA pozitif olan hastalarla ANA negatif olan hastaların otoantikor düzeyleri, Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. ANA Pozitif ve ANA Negatif Hastaların Otoantikor Düzeyleri (ort. $\pm$ SE)

	ANA Pozitif	ANA Negatif
SS-A (U/ml)	2,98 $\pm$ 0,26	4,41 $\pm$ 0,62
SS-B (U/ml)	4,67 $\pm$ 0,59	5,32 $\pm$ 0,66
SS-A-52 (U/ml)	17,33 $\pm$ 11,07	5,72 $\pm$ 0,94
SS-A-60 (U/ml)	19,55 $\pm$ 8,18	11,68 $\pm$ 0,37
M3 (ng/mL)	291,33 $\pm$ 8,85	281,14 $\pm$ 6,67
Alfa-fodrin (U/ml)	56,66 $\pm$ 20,30	24,24 $\pm$ 2,65

ANA pozitif olan hastalarda ki SS-A-52, SS-A-60, M3 ve Alfa-fodrin otoantikor düzeyleri ANA negatif hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

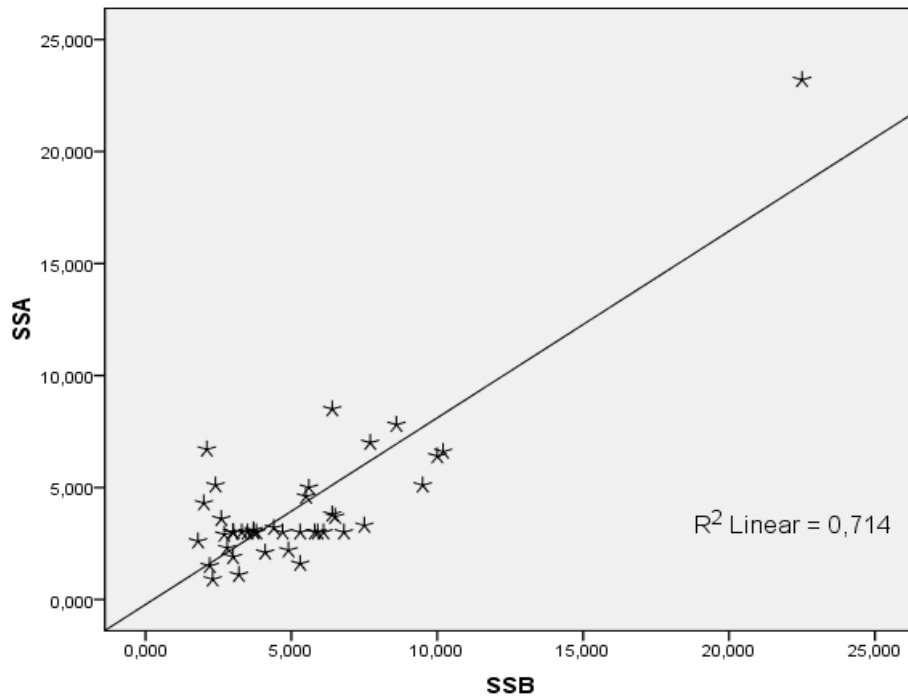
SS-A-52 ve SS-A-60 otoantikor düzeyleri 18 U/ml' den fazla olan hastalar pozitif, 12 U/ml'den düşük hastalar ise normal olarak değerlendirilmiştir.

Alfa-fodrin otoantikor düzeyi 24 U/ml' den fazla olan hastalar pozitif, 16 U/ml' den düşük olan hastalar ise normal olarak değerlendirilmiştir.

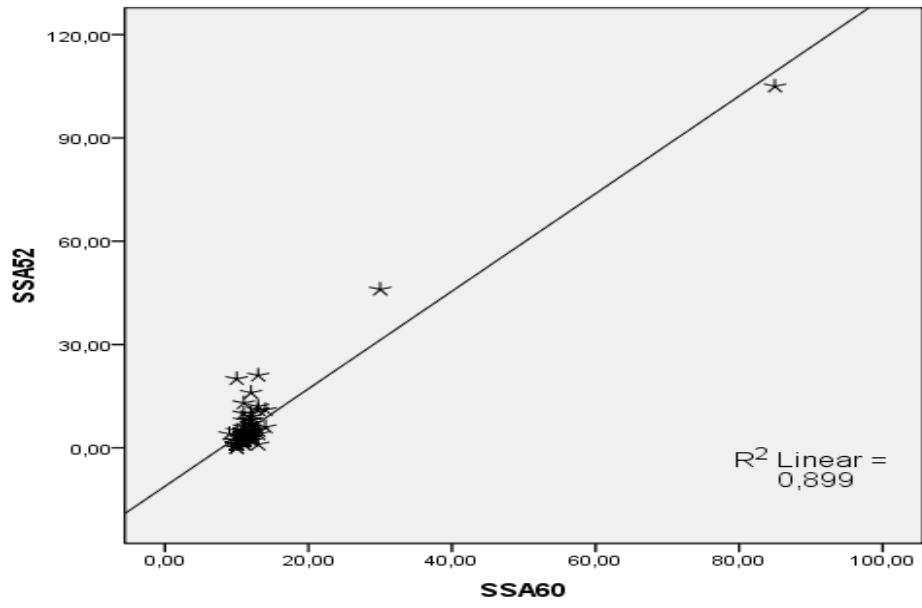
Yapılan ölçümler sonucunda 4 (%4,5) hasta da SS-A-52 pozitifliği, 2 (%2,2) hastada SS-A-60 pozitifliği, 22 (%24,7) hastada ise Alfa-fodrin pozitifliği gözlenmiştir. İstatistiksel olarak Alfa-fodrin pozitifliğinin hasta grubunda anlamlı bir biçimde yüksek olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$). Hasta

grubunda ki SS-A-52 ve SS-A-60 otoantikorlarının pozitifliği ise istatistiksel olarak anlamlılık ifade etmemektedir ($p>0,05$).

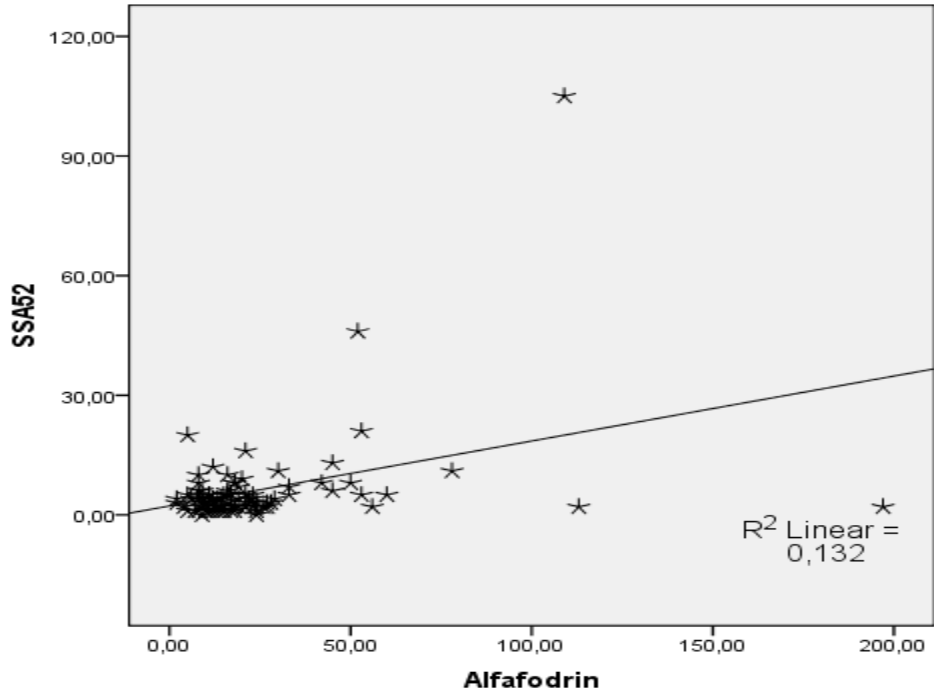
Çalışma kapsamında değerlendirilen SS-A, SS-B, SS-A-52, SS-A-60, M3 ve alfa-fodrin otoantikorları arasında Pearson korelasyon testi uygulandı. SS-A ile SS-B arasında, SS-A-52 ile SS-A-60 arasında, SS-A52 ile Alfa-fodrin arasında ve SS-A-60 ile Alfa-fodrin otoantikorları arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü. Bu korelasyonlara ait grafikler Şekil 1, Şekil 2, Şekil 3 ve Şekil 4’de gösterilmiştir.



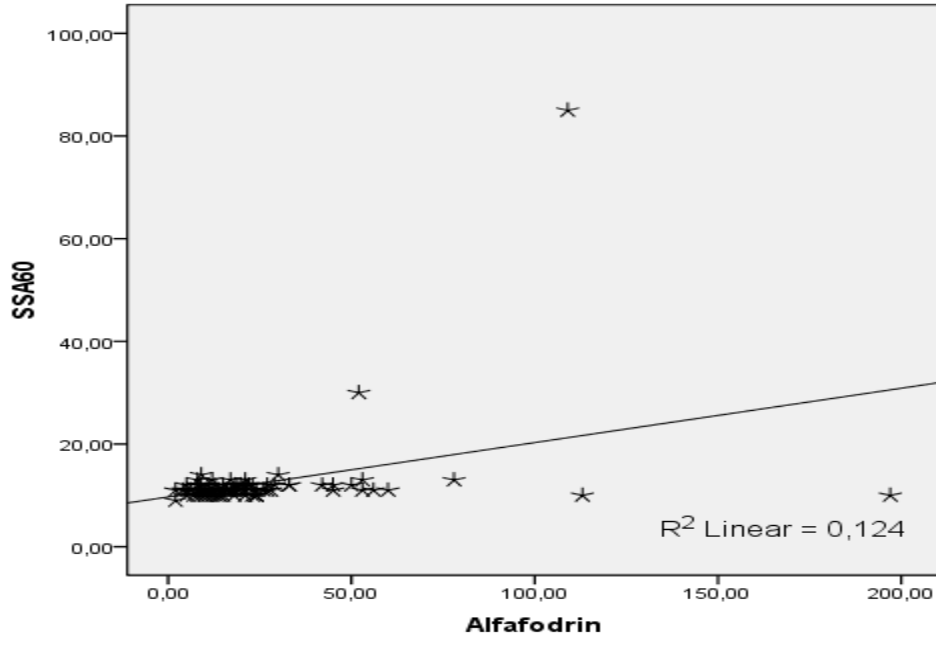
Şekil 1. SS-A ile SS-B otoantikorları arasındaki pozitif korelasyon



Şekil 2. SS-A-52 ile SS-A-60 arasındaki pozitif korelasyon

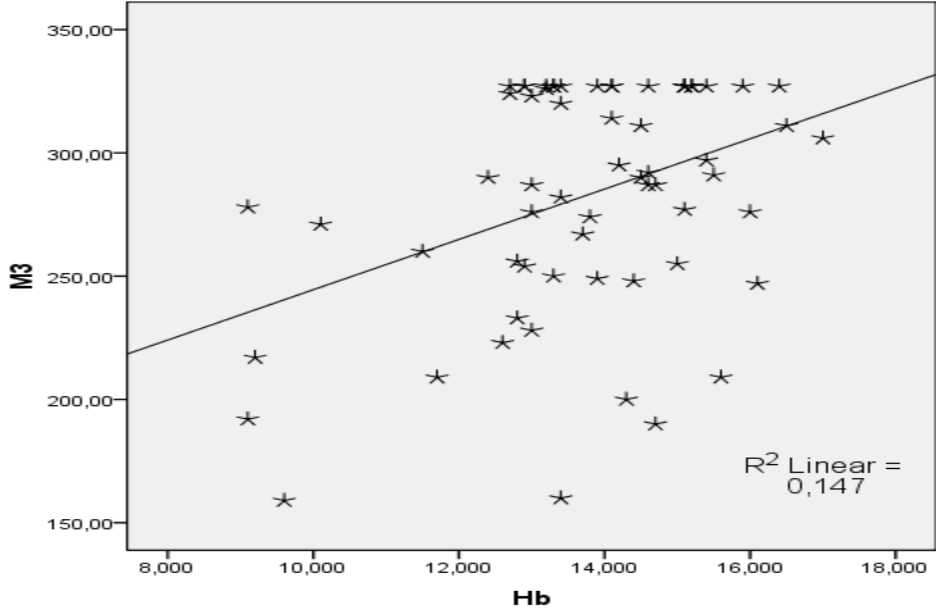


Şekil 3. SS-A-52 ile Alfa-fodrin arasındaki pozitif korelasyon



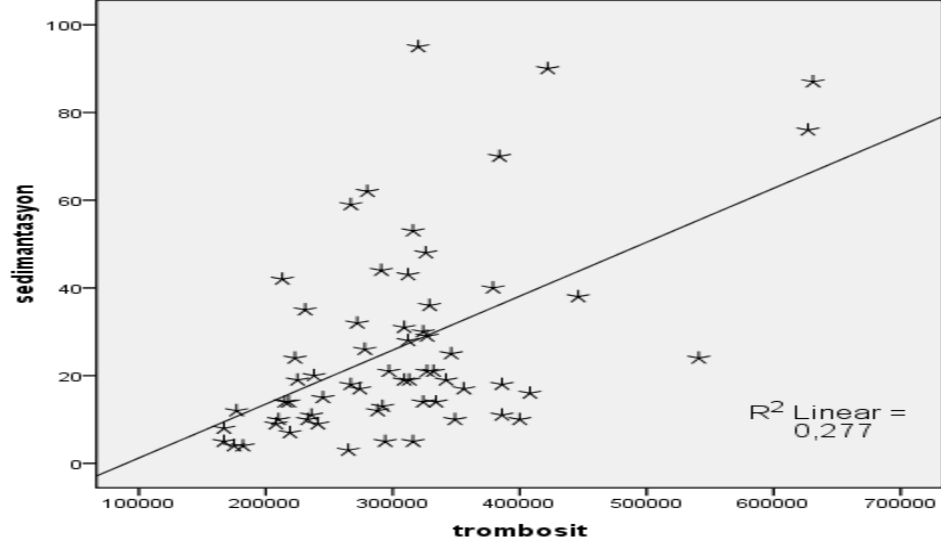
Şekil 4. SS-A-60 ile Alfa-fodrin arasındaki pozitif korelasyon

Hasta grubundaki M3 antikor düzeyi ile Hb arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir.

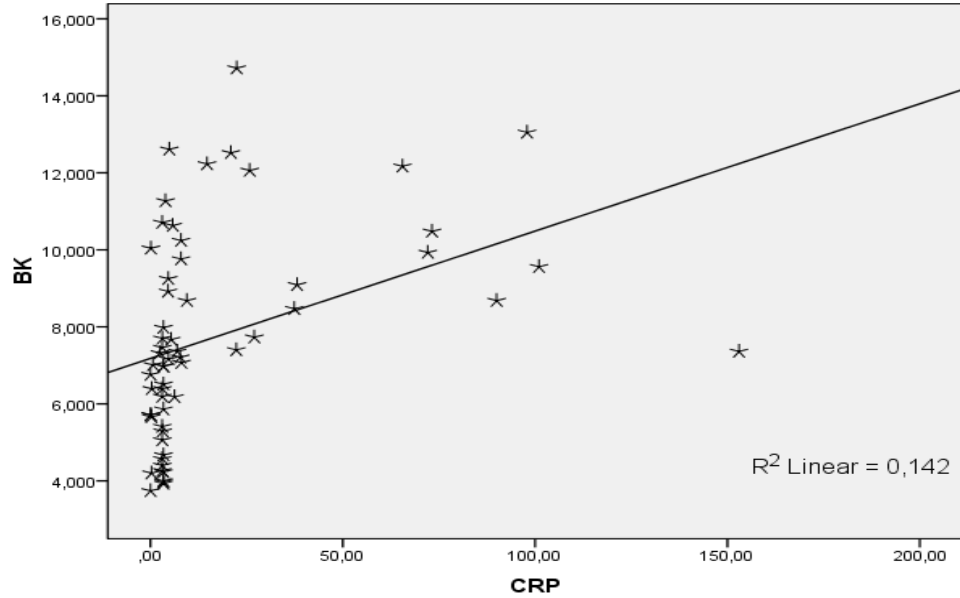


Şekil 5. M3 ile Hb arasındaki pozitif korelasyon

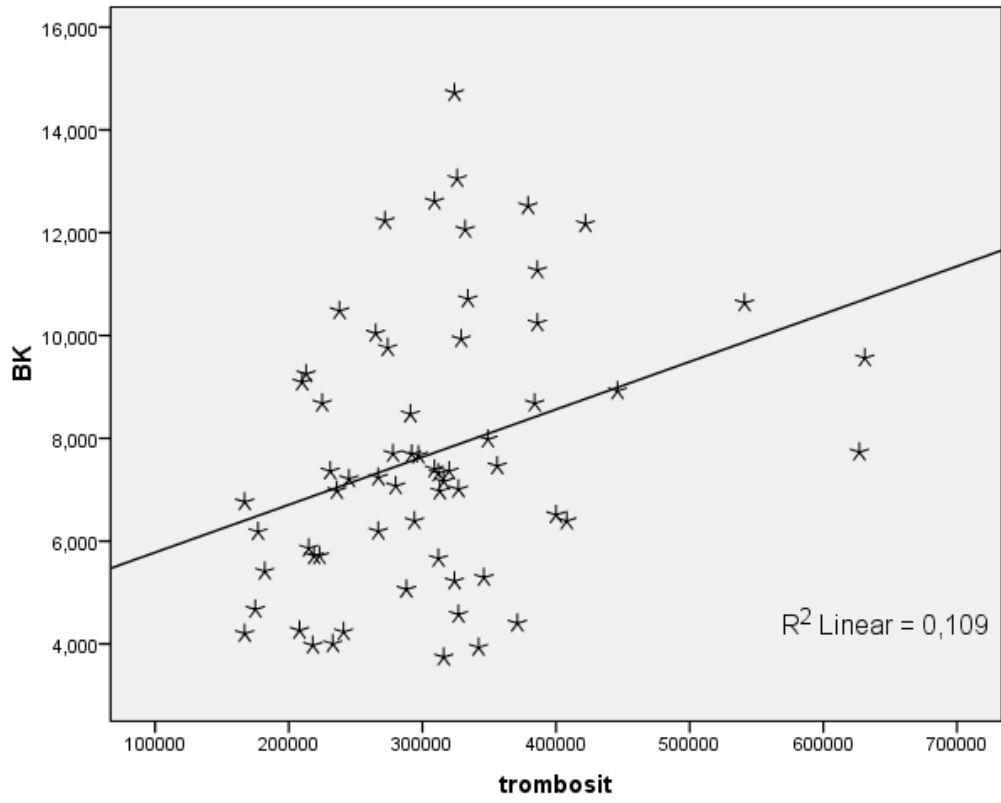
Hasta grubunun laboratuvar bulguları arasında yapılan Pearson korelasyon analizlerine ait grafikler aşağıda verilmiştir.



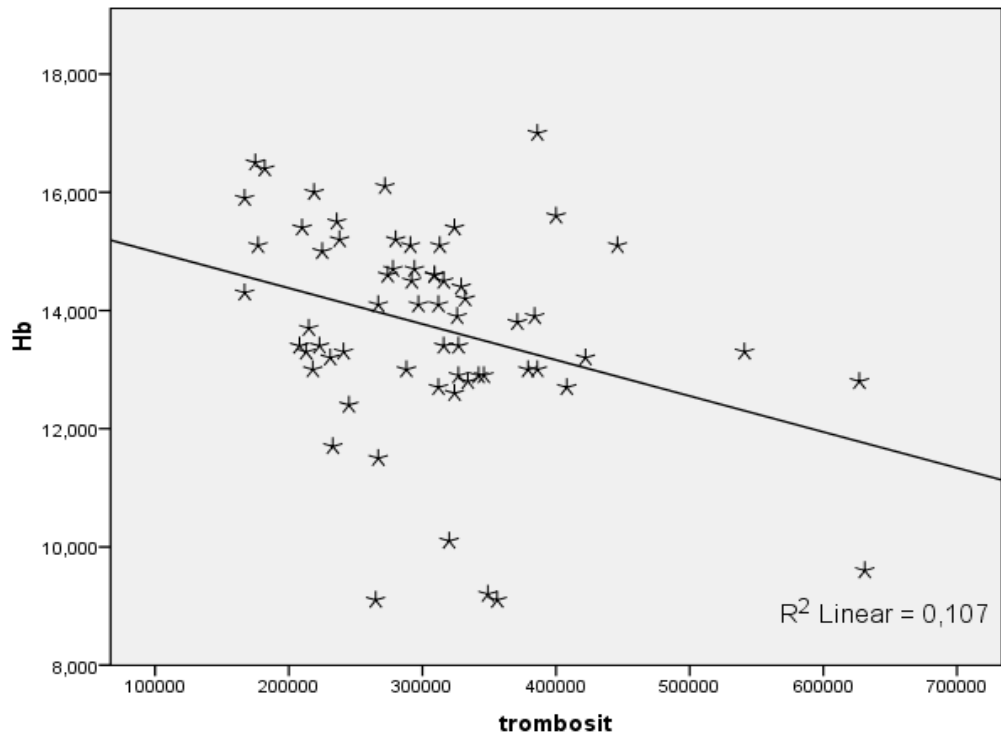
Şekil 6. Sedimentasyon hızı ile Trombosit arasındaki pozitif korelasyon



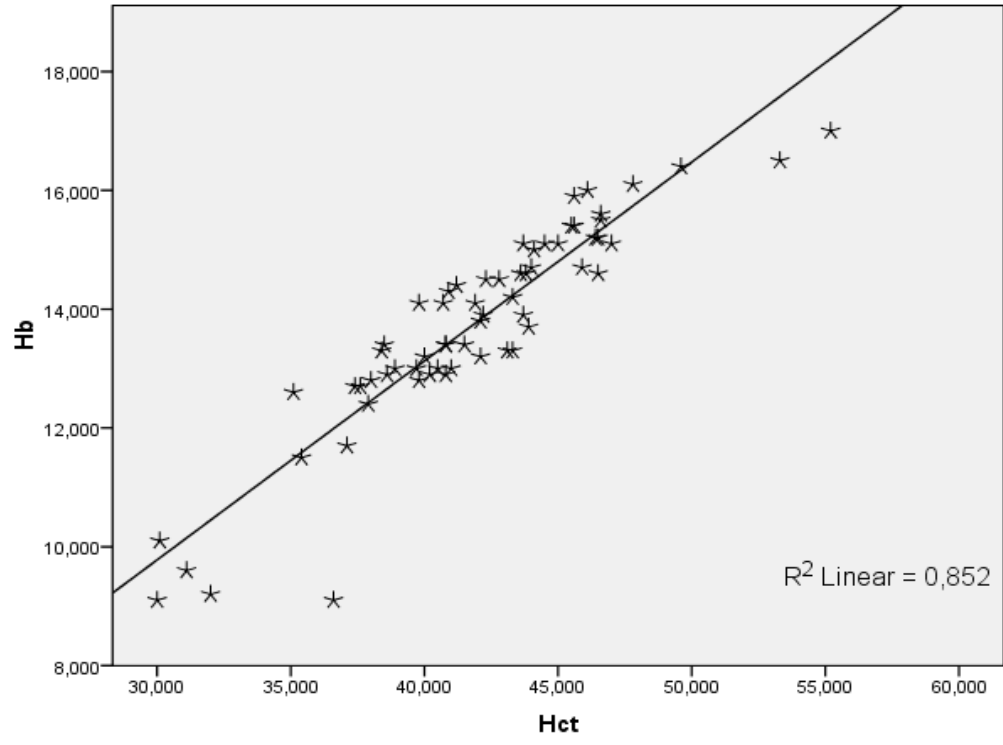
Şekil 7. BK ile CRP arasındaki pozitif korelasyon



Şekil 8. BK ile Trombosit arasındaki pozitif korelasyon



Şekil 9. Hb ile Trombosit arasındaki negatif korelasyon



Şekil 10. Hb ile Hct arasındaki pozitif korelasyon

6.TARTIŞMA

Behçet hastalığı tekrarlayan oral ve genital ülserler gibi mukokutanöz bulgular, oküler, artiküler, nörolojik, ürogenital, vasküler, intestinal ve pulmoner belirtilerle karakterize çok sayıda sistemi etkileyen bir durumdur (23). Tanı daha çok 3. dekatta konulur. Çalışmamızda da hastaların yaş ortalamasının diğer çalışmalar ile benzer olduğu gözlenmiştir (3,4).

Hassan ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ortalama hastalık süresi $8,7\pm5,9$ yıl olarak bildirilmiştir (107). Çalışmamızda ise değerlendirilen hasta grubunun hastalık süresi ortalama $7,51\pm6,29$ yıl olarak bulunmuştur. Aynı zamanda Çil ve arkadaşları 2010 yılında yapmış oldukları bir çalışmada tamamı inaktif dönemde olan ve günde 0,5-1 mg kolşisin kullanan hasta grubunun hastalık süresini $78,10\pm70,07$ ay olarak bildirmiştir (23). Bizim çalışmamızda aktif hasta grubunun ortalama hastalık süresi $6,93\pm0,96$ yıl, inaktif hasta grubunun ise $8,30\pm1,73$ yıl olarak bulunmuştur.

Karadağ ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada aktif hasta grubunun yaş ortalaması $35,5\pm8,3$ yıl, inaktif hasta grubunun yaş ortalaması $34,0\pm9,5$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 34,1 yıl olarak gösterilmiştir (19). Çalışmamızda aktif hasta grubunun yaş ortalaması $37,84\pm1,81$ yıl, inaktif hasta grubunun yaş ortalaması $40,28\pm1,89$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise $32,57\pm1,95$ yıl olarak bulunmuştur. İki çalışma göz önüne alındığında aktif, inaktif ve kontrol grupları arasında ortalama yaş benzerlik göstermektedir. Ayrıca hasta grubunun tamamı dikkate alındığında ortalama yaş $37,13\pm10,47$ yıl olarak bulunmuştur. Bu değer Hassan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki hasta grubunun yaş ortalaması ile benzerlik göstermektedir. Bu çalışmada hasta grubunun ortalama yaşı $35,8\pm8,7$ yıl olarak bildirilmiştir (107).

Çalışmamızda BH tanısı, Uluslararası Çalışma Grubunun tanı kriterlerine göre konulduğu için hasta grubunun tamamında oral aft gözlenmiştir.

Çalışmamızda 45 hastada hastalık süresince genital ülser gözlenmiştir (%71,4). Eldin ve arkadaşlarının 21 BH'li ile yaptıkları çalışmada genital ülser 18 (%85,7) hastada gözlenmiştir (22). Ayrıca Hassan ve arkadaşlarının çalışmasında da 30 hastanın 28 (%93,3)'inde genital ülser görülmüştür. Ayrıca bu çalışmada Hb ortalaması $13,1 \pm 1,26$ gr/dL olarak, eritrosit sedimentasyon hızı ise $31,7 \pm 22,1$ mm/h olarak bildirilmiştir. (107). Bizim çalışmamızda hastalık grubunun Hb düzeyi $13,73 \pm 1,74$ gr/dL sedimentasyon hızı ise $26,47 \pm 22,02$ mm/h olarak bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda aktif ve inaktif hasta grupları arasında sedimentasyon hızının anlamlı olarak farklı olduğu gözlenmiştir. Bu oranlar Eldin ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışma ile benzerlik taşımaktadır. Eldin ve arkadaşları sedimentasyon hızını $32,86 \pm 17,39$ mm/h olarak bildirmişlerdir (22).

Behçet hastalığında göz tutulumu kayda değer bir oranı kapsamaktadır. Göz tutulumu üvea dokusunda sınırlı kalmayıp retina vasküler sistem dolayısıyla retina ve optik siniride kapsamaktadır. Analiz yöntemleri tartışılır olsada çeşitli merkezlerin kendi arşivlerine dayanarak verdikleri sonuçlarda göz tutulum oranları genelde %40-60 oranları arasında değişmektedir (108). Hassan ve arkadaşları çalışmalarında göz tutulum oranını %50 olarak bildirmişlerdir (107). Çalışmamızda da hasta grubunun hastalık süreçleri incelendiğinde yüksek oranda göz tutulumu gözlenmiştir. 63 hastanın 13 (%20,6)'ünde halen göz tutulumu izlenirken 23 (%36,5) tanesinde daha önce göz tutulumu olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda bulunan göz tutulum oranları yapılan birçok çalışma ile benzerlik göstermektedir.

Hasta grubunu oluşturan bireylerde %36,5 oranında ağız kuruluğu %20,7 oranında göz kuruluğu tespit edilmiştir. Akpek ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada kuru gözü olan hastaların dörtte birinde altta yatan bir romatolojik durumun olduğu ve en sık

SS gözleendiğini bildirmişlerdir (109). Çalışmamızda hasta grubunda yüksek oranda göz ve ağız kuruluşunun gözlenmesi BH ve SS arasındaki olası bir birlikteliği düşündürmüştür.

Çefle ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada 25 SS hastasında %92 oranında ANA pozitifliği gözlenmiştir (57). Bizim çalışmamızda %14,3 hastada ANA pozitifliği gözlenirken %85,7 hastada ANA negatifliği görülmüştür. 2006 yılında İlhan ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada BH'li kişilerdeki otoantikorlar araştırılmış ve hiçbir hastada ANA pozitifliği saptanamamıştır (104).

Lakrimal bezler ve tükürük bezlerinde lenfositik ve plazma hücre infiltrasyonu ile karakterize olan SS ile BH birlikteliği Erten ve arkadaşlarının 2012 yılında yayınlamış oldukları bir olgu sunumunda bildirilmiştir. Bu sunumda hasta 22 yıldır BH ve 10 yıldır SS olan 70 yaşında bir kadındır. Olguda SS-A ve SS-B otoantikorları pozitif gözlenmiştir. Minör tükürük bezlerinin biyopsisinde hem sistemik amiloidoz hem de otoimmün sialoadenit gösterilmiştir. Yapılan laboratuvar incelemesinde Hb 11,1 gr/dL, kreatin 1,7 mg/dL, toplam protein konsantrasyonu 6,1 gr/dL, albümin 2,9 gr/dL, eritrosit sedimantasyon hızı 78 mm/h, CRP 7,6 mg/dL olarak bildirilmiştir (110).

Sjögren sendromunun tanısının konulmasında SS-A ve SS-B otoantikorları etkin şekilde kullanılmaktadır. Çefle ve arkadaşlarının 25 PSS'li hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında SS-A %64, SS-B ise %56 oranında pozitif bulunmuştur (57).

Çalışmamız kapsamında değerlendirilen 63 BH'li bireyin yapılan SS-A ve SS-B ölçümleri dikkate alındığında 1 hastada SS-A ve SS-B pozitifliği gözlenmektedir. 33 yaşında bir bayan olan bu hastanın yapılan laboratuvar incelemesinde eritrosit sedimantasyon hızı 76 mm/h, Hb 12,8 mg/dL olarak ölçüldü. Bu bulgular Erten ve arkadaşlarının belirttikleri olgu ile yüksek derecede benzerlik göstermektedir. Fakat CRP düzeyi bizim çalışmamızda 27 mg/dL olarak gözlenmiştir. Erten ve arkadaşlarının

belirtmiş oldukları olgu sunumunda da SS tanısı bu otoantikorların pozitifliği sonucunda konulmuştur.

Son yıllarda yapılan çalışmalar SS tanısının SS-A-52, SS-A-60, alfa-fodrin ve M3 gibi otoantikorlar ile de konulabileceğini göstermiştir. Bu nedenle çalışmamızda SS-A ve SS-B dışındaki bu otoantikorları da kullanarak kombine bir otoantikor birlikteliği oluşturduk. Böylece yanlış tanıdan uzaklaşarak birçok ortak komponent içeren BH ve SS arasında ki olası bir birlikteliği belirlemeye çalıştık. Çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu arasında SS-A-52, SS-A-60, M3 bakımından anlamlı bir farklılığa rastlanmazken alfa-fodrin anlamlı olarak farklı bulundu. 1 hastada SS-A ve SS-B pozitifliği, 4 hastada SS-A-52 pozitifliği, 2 hastada SS-S-A-60 pozitifliği ve 22 hastada Alfa-fodrin pozitifliğinin görülmesi SS ile BH arasında anlamlı bir ilişkinin olduğunu söylemek için yeterli değildir. Fakat Alfa-fodrin otoantikoru hasta grubunda anlamlı şekilde yüksek bulunması ve ANA pozitif BH'li bireylerin SS-A-52, SS-A-60, M3 ve Alfa-fodrin otoantikor düzeylerinin ANA negatif BH'li bireylere göre anlamlı şekilde yüksek bulunması BH içerisinde bu otoantikorların daha etkin kullanılabileceğini düşündürdü. Yapılan literatür taramasında bu otoantikorlar ile BH birlikteliğinin araştırıldığı herhangi bir çalışmaya rastlanmadı.

Sonuçları maddeler halinde sunacak olursak;

- 1- Aktif ve inaktif BH'lilerin hastalık süreleri arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$).
- 2- Çalışma kapsamında değerlendirilen 63 BH'liden 1 tanesinde SS-A ve SS-B pozitifliği gözlenmiş ve istatistiki açıdan anlamlı bir birliktelik saptanamamıştır ($p>0,05$).
- 3- Hasta ve kontrol grubu arasında SS-A-52, SS-A-60 ve M3 otoantikörleri bakımından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$).
- 4- Hasta grubunun alfa-fodrin ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).
- 5- Hasta grubunun %14,3'ünde ANA pozitifliği, %85,7'sinde ise ANA negatifliği gözlenmiştir.
- 6- 63 BH'li bireylerden 4 tanesinde SS-A-52, 2 tanesinde SS-A-60, 22 tanesinde ise Alfa-fodrin pozitifliği gözlense de BH ile SS arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır.
- 7- Aktif ve inaktif hasta grupları arasında SS-A-52, SS-A-60, M3 ve alfa-fodrin otoantikörleri bakımından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).
- 8- ANA pozitif hasta grubunun SS-A-52, SS-A-60, M3 ve alfa-fodrin otoantikör ölçümleri ANA negatif hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).
- 9- SS-A ve SS-B otoantikörleri arasında pozitif bir korelasyonun olduğu tespit edilmiştir.
- 10- SS-A-52 ve SS-A-60 otoantikörleri arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir.
- 11- Hasta grubunun eritrosit sedimentasyon hızı ile trombosit sayısı arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir.
- 12- SS-A-52 ile Alfa-fodrin otoantikörleri arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir.

- 13- SS-A-60 ile Alfa-fodrin otoantikörleri arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir.
- 14- Hasta grubunun lökosit sayısı ve CRP düzeyleri arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir.
- 15- Hasta grubunun Hb düzeyi ve trombosit sayısı arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir.
- 16- Hasta grubunun lökosit sayısı ve trombosit sayısı arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir.
- 17- Hasta grubunun Hb ve Hct düzeyleri arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir.
- 18- Hasta grubunun eritrosit sedimentasyon hızı ile trombosit sayısı arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir.
- 19- Hasta grubunun Hb düzeyi ve M3 otoantikörü arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir.
- 20- Aktif hasta grubunun eritrosit sedimentasyon hızının inaktif hasta grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

Sonuç olarak BH ile SS arasında birçok ortak komponent bulunmasına rağmen çalışmamızda sadece 1 hastada SS-A ve SS-B pozitifliği, 4 hastada SS-A-52 pozitifliği, 2 hastada SS-A-60 pozitifliği, 22 hastada ise Alfa-fodrin pozitifliğinin gözlenmesi, ayrıca hasta grubu ile kontrol grubu arasında SS-A-52, SS-A-60, M3 otoantikörleri bakımından anlamlı bir farklılığın olmayışı bu iki hastalığın birliktelik şansının düşük olduğu fikrini bizlerde doğurmuştur. Ancak SS tanısında son zamanlarda önemli bir yer tutan alfa-fodrin otoantikörünün hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunması bu otoantikörün BH tanısında kullanılabileceği fikrini vermiştir.

7.KAYNAKLAR

1. Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazıcı H. Behçet syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16 (1):38-42.
2. Yazıcı H, Yurdakul S, Hamuryudan V. Behçet disease. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13 (1):18-22.
3. Saylan T, Mat C, Fresko İ, Melikoğlu M. Behçet' s disease in the Middle East. *Clin Dermatol* 1999;17(2):209-23.
4. Marshall SE. Behçet' s disease. *Best Prac Res Clin Rheumatol* 2004;18(3):291-311.
5. İdil A, Gürler A, Boyvat A, et al. The prevalence of Behcet's disease above the the age of 10 years. The results of a pilot study conducted at the Park Primary Health Care Center in Ankara, Turkey. *Ophthalmic Epidemiology* 2002; 9:325-31.
6. Özbalkan Z, Bilgen Ş. Behçet hastalığı. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2006; 37:14-20.
7. Poon W, Verity DH, Larkin GL, Graham EM, Stanford MR. Behçet' s disease in patients of West African and Afro-Caribbean origin. *Br J Ophtalmol* 2003;87(7):876-8.
8. Nakae K, Masaki F, Hashimoto T, Inaba G, Mochizuko M, Sakane T. Recent epidemiological features of Behçet' s disease in Japan. In: Godeau P, Wechsler B, (eds). *Behçet's disease*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1993.p.145-51.
9. Bang D, Oh S, Lee K-H, Lee S. Influence of sex on patients with Behçet' s disease in Korea. *J Korean Med Sci* 2003;18(2):231-5.
10. Kötter I, Vonthein R, Müller CA, Günaydın İ, Zierhut M, Stübiger N. Behçet' s disease in patients of German and Turkish origin living in Germany: a comparative analysis. *J Rheumatol* 2004;31(1):133-9.
11. Yurdakul S, Günaydın İ, Tüzün Y, Tankurt N, Pazarlı H, Özyazgan Y, et al. The prevalence of Behçet' s syndrome in a rural area in Northern Turkey. *J Rheumatol* 1988;15(5):820-2.
12. Onho S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M. Close association of HLA-Bw51 with Behçet' s disease. *Arch Ophthalmol*. 1982;100(9):1455-8.

13. Sano K, Yabuki K, Imagawa Y, et al. The absence of diseasespecific polymorphisms within the HLA-B51 gene that is the susceptible locus for Behçet's disease. *Tissue Antigens*.2001;58(2):77-82.
14. Gul A, Uyar FA, Inanc M, et al. A weak association of HLA-B*2702 with Behcet's disease. *Genes Immun*. 2002;3(6):368-72.
15. Ahmad T, Wallace GR, James T, et al. Mapping the HLA association in Behcet's disease: a role for tumor necrosis factor polymorphisms. *Arthritis Rheum*. 2003;48(3):807-13.
16. Direskeneli H. Behcet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(11):996-1002.
17. The Behcet's Disease Research Committee of Japan. Skin hypersensitivity to streptococcal antigens and the induction of systemic symptoms by the antigens in Behcet's disease- a multicenter study. *J Rheumatol* 1989;16:506-11.
18. Ergun T, Ince U, Eksioglu-Demiralp E, et al. HSP60 expression in mucocutaneous lesions of Behcet's disease. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(6):904-9.
19. Karadağ R, Koca C, Totan Y et al. Comparison of serum levels of IL-6, IL-8, TNF- α , C reactive protein and heat shock protein 70 in patients with active or inactive Behçet's disease.
20. Frassanito MA, Dammacco R, Cafforio P, Dammacco F. Th1 polarization of the immune response in Behcet's disease. *Arthritis and Rheumatism* 1999; 42:1967-74. *Turk J Med Sci*. 2010;40(1):57-62.
21. İlhan F, Coşkun BK. Behçet Hastalarında Otoantikorların Araştırılması. *Fırat Tıp Dergisi* 2006;11(1):30-32.
22. Eldin AB, Sayed S, Hegazy G et al. B-cell Activating Factor (BAFF) in Systemic Lupus Erythematosus, Rheumatoid Arthritis, and Behçet's Disease. *Turk J Rheumatol* 2012;27(3):185-194.
23. Çil AP, Karabulut AA, Koçak M. Behçet hastalığında overin stromal arterinin Doppler karakteristikleri ve serum hormon düzeylerinin değerlendirilmesi. *Diagn Interv Radiol* 2010; 16:288-292.
24. Arnold HL, Odom RB, James WD: *Diseases of the skin*. 2. baskı, 1990;925-943.
25. Tüzün Y, Kotağyan A, Aydemir EH, Baransu O: *Dermatoloji*. 1. Baskı. İstanbul, 1985:393-398.

26. Tulunay Ö. Behçet hastalığının patoloji ve patogenezi. Türkiye klinikleri Behçet özel sayısı 1985;7:396-402.
27. Braun O, Falko GP, Wolff HH, Winklermann RK. Dermatology. 2. Edition, 2000;800-822.
28. Marshall SE. Behcet's disease. Best Practice Clin Rheum 2004;18:291-311.
29. Yazıcı H, Fresko İ, Tunç R, Melikoğlu M. Behcet's syndrome: pathogenesis, clinical manifestations and treatment. In: Ball GV, Bridges SL, editors. Vasculitis. Oxford: Univercity Press;2002,p.406-32.
30. Gilbar A, Winterstein G, Turani H, Landau J, Etzioni A. Skin hyperreactivity response (pathergy) in Behcet's syndrome. J Am Acad Dermatol 1989;19:767-79.
31. Michaelson JB, Friedlaender MH. Behcet's disease. Int Ophthalmol Clin 1990;30:271-80.
32. Ben Ezra D, Cohen E. Treatment and visual prognosis in Behcet's disease. Br J Ophthalmol 1986;70:589-92.
33. Tsuyoshi S, Mitsuhiro T, Noboru S, Goro I. Behçet's disease. Journal rheumatology 2002;12:134-136.
34. Ergin S : Behçet hastalığında eklem bulguları. Türkiye Klinikleri Dergisi Behçet özel sayısı 1985:441-444.
35. Çalgüneri M, Kiraz S, Ertenli I, Erman M, Karaaslan Y, Çelik I. Characteristics of peripheral arthritis in Behcet's disease. New Zeland Medical Journal 1997;110:80-1.
36. Yazıcı H, Tuzlacı M, Yurdakul S. A controlled survey of sacroiliitis in Behcet's disease. Ann Rheum Dis 1981;40:558-9.
37. Lie JT. Vascular involvement in Behcet's disease: arterial and venous vessels of all sizes. J Rheumatol 1992;19:341-3.
38. Park JH, Han MC, Bettmann MA. Arterial manifestations of Behcet's disease. AJR 1984;143:821-5.
39. Klipper JH, Dieppe AP: Behçet's Syndrome. Rheumatology 1994:1-6.
40. Tsuyoshi S, Mitsuhiro T, Noboru S, Goro I. Behçet's disease. Journal rheumatology 2002;12:134-136.

41. Yurdakul S, Tüzün Y, Mat MC, Özyazgan Y, Yazıcı H: Dermatoloji. 2. Baskı İstanbul,1998; 1 : 393-99.
42. Akman-Demir G, Baykan-Kurt B, Serdaroglu P, et al. Sevenyear follow-up neurological involvement in Behcet syndrome. Arch Neurol 1996;53:691-4.
43. O'Duffy JD, Goldstein NP. Neurologic involvement in seven patients with Behcet's disease. Am J Med 1976;61:170-8.
44. Synderman R: Behçet's disease- provocative clues. West J Med 1988; 148:438-439.
45. Eds. Champion RH, Burton 36, Ebling FJG: Scully Textbook of dermatology. Blackwell Scientifif Publications, Oxford 1992:2712- 2713.
46. Adinolfi M, Lehner T. Acute phase proteins and C9 in patients with Behcet's syndrome and aphthous ulcers. Clin Exp Immunol 1976;25:36-9.
47. International Study Group for Behcet's disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. Lancet 1990; 335:1078-80.
48. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 6. edition, New York,2003;1836-1839.
49. Mark L Francis: Sjögren's syndrome. www.emedicine.com
50. Harris ED. Approaches to the treatment of Sjogren Sendrome. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. eds. Textbook of Rheumatology, 4th Ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1993; 1027-1037.
51. Mikulicz JH. Über eine eigenartige symmetrische Erkrankung derTranen- und Mundspeicheldrüsen. In: Billroth GT, ed. Beitr. Chir.Fortschr. Stuttgart, 1892: 610–30.
52. Sjögren H. Zur Kenntnis der keratoconjunctivitis sicca (kerratitis filiformis bei hypofunktion der tranendrüsen). Acta Ophtalmol (Kbh) 11(Suppl 2):1,1933.
53. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Conventional therapy of Sjogren's syndrome. Clinic Rev Allerg Immunol. 2007;32:284-91.
54. Gupta A, Sadeghi PB, Akpek EK. Occult thyroid eye disease in patients presenting with dry eye symptoms. Am J Ophthalmol. 2009;147:919-23.
55. Robert B. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. (6th Ed), Rahvay; Merc and Company; 1992:1307.

56. Colin G, Derrick A, Cohen D. Clinical Rheumatology (4th Ed). Newyork; Churchill Livingstone; 1986:222.
57. Çefle A, Yazıcı A, Turgut T. Primer Sjögren sendromu olan 25 hastanın klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi. Tıp Araştırmaları Dergisi 2010;8(1):22-26.
58. Kabasakal Y. Sjogren Sendromu. In: Gumidifl G. Do.anavflargil E, eds. Klinik Romatoloji İstanbul; Deniz Matbaasi; 1999:333-8.
59. Tomsic M, Logar D, Grmek M, Perkovic T, Kveder T. Prevalence of Sjogren syndrome in Slovenia. Rheumatology. 1999;38:164-70.
60. Birlik M, Akar S, Gurler O, Sari I, Birlik B, Sarioglu S, et al. Prevalence of primary Sjogren's syndrome in Turkey: a population-based epidemiological study. Int J Clin Prac. 2009;63:954-61.
61. Fox RI. Sjogren's syndrome. Lancet. 2005;366:321-31.
62. Alpay N, Okumufl G, Koyan E, Kamal S, Do.an O, Yılmazbayhan D, et al. Primer Sjogren Sendromunda akciğer tutulumu ve lenfoma: Olgu sunumu. Tur Toraks Der. 2009;11:140-3.
63. Borchers AT, Naguwa SM, Keen CL, Gershwin ME. Immunopathogenesis of Sjogren's syndrome. Clin Rev Allergy Immunol. 2003;25:89-104.
64. Pertovora M, Pukkala E, Laippala A et al. A long cohort study. Ann Rheum Dis 2001; 60:467-472.
65. Daniels TE, Fox PC. Salivary and oral components of Sjögren's syndrome. Rheum Dis Clin North Am 1992;18:571-89.
66. Carsons S. Sjögren's Syndrome. In: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, et al, eds. Kelley's textbook of rheumatology. Philadelphia: Saunders, 2005;1105-24.
67. Ramos-Casals M, Font J. Primary Sjögren's syndrome: current and emergent aetiopathogenic concepts. Rheumatology 2005;44:1354-1367.
68. Dawson LJ, Fox PC, Smith PM. Sjögrens syndrome-the non-apoptotic model of glandular hypofunction. Rheumatology 2006;45:792-798.
69. Erden E, Kayhan. Sjögren Sendromu. In: Tuna N. ed. Romatizmal Hastalıklar. Ankara: Hacettepe Taß Yayınevi,1990: 329-337.

70. Jean S, Quelvennec E, Alizadeh M, et al. DRB1*15 and DRB1*03 in primary sjogren syndrome. Clin Exp Rheumatol 1998; 16:725-728.
71. Toussirot E, Lehuede G Mouglin C. Presence of hepatitis C virus in the salivary glands of patients with sj.gren syndrome and hepatitis C virus infection. Ann Rheum Dis2002; 61(Suppl 1) 225.
72. Trioufas AG, Skopouli FN. Immunopathology of sjögren's syndrome. Rheumatology in Europe 1995; 24:57-59.
73. HM. Moutsopoulos. Sjögren's Syndrome. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, eds. Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. New York, NY: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2005. 1990-1993.
74. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, Moutsopoulos HM. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome. Semin Arthritis Rheum. 2000 ;29(5):296-304.
75. Wang SL, Zou ZJ, Yu SF, Zhu JR. Recurrent swelling of parotid glands and Sjögren's syndromeInt J Oral Maxillofac Surg. 1993 ;22(6):362-5.
76. Lindvall B, Bengtsson A, Ernerudh J, Eriksson P. Subclinical myositis is common in primary Sjögren's syndrome and is not related to muscle pain. J Rheumatol 2002;29:717–25.
77. Ramos-Casals M, Anaya JM, Garcia-Carrasco M, Rosas J, Bove A, Claver G, Diaz LA, Herrero C, Font J. Cutaneous vasculitis in primary Sjögren syndrome. Classification and clinical significance of 52 patients. Medicine (Baltimore) 2004;83:96–106.
78. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjogren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. Ann Rheum Dis. 2005 ;64(3):347-54.
79. Constantopoulos SH, Tsianos EV, Moutsopoulos HM. Pulmonary and gastrointestinal manifestations of Sjögren's syndrome. Rheum Dis Clin North Am. 1992 ;18(3):617-35.
80. Gamron S, Barberis G, Onetti CM, Strusberg I, Hliba E, Martellotto G, Jara HG, Sesin AM. Mesangial nephropathy in Sjögren's syndrome. Scand J Rheumatol.2000;29(1):65-7.
81. Shibata S, Ubara Y, Sawa N, Tagami T, Hosino J, Yokota M, Katori H, Takemoto F, Hara S, Takaichi K, Fujii A, Murata H, Nishi T. Severe interstitial cystitis associated with Sjogren's syndrome. Intern Med. 2004 ;43(3):174-6.

82. Sugaya T, Sakai H, Sugiyama T, Imai K. Atrophic gastritis in Sjögren's syndrome. *Nippon Rinsho*. 1995 ;53(10):2540-4.
83. Aoki A, Kirino Y, Ishigatsubo Y, Senuma A, Nagaoka S. Liver involvement in primary Sjögren's syndrome. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2004 ;27(6):397-401.
84. Miller EB, Shichmanter R, Friedman JA, Sokolowski N. Granulomatous hepatitis and Sjogren's syndrome: an association. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;36(3):153-8.
85. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, Dubucquoi S, Pruvo JP, Vermersch P, Hatron PY. Neurologic manifestations in primary Sjogren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83(5):280-91.
86. D'Arbonneau F, Ansart S, Le Berre R, Dueymes M, Youinou P, Pennec YL. Thyroid dysfunction in primary Sjogren's syndrome: a long-term followup study. *Arthritis Rheum*. 2003;49(6):804-9.
87. Tektonidou MG, Anapliotou M, Vlachoyiannopoulos P, Moutsopoulos HM. Presence of systemic autoimmune disorders in patients with autoimmune thyroid diseases. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(9):1159-61.
88. 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 ;89(6):888-92.
89. Aasarod K, Haga HJ, Berg KJ, et al. Renal involvement in primary sjogren syndrome. *QJ Med* 2000; 93: 297-304.
90. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, Daniels TE, Fox PC, Fox RI, Kassan SS, Pillemer SR, Talal N, Weisman MH; European Study Group on Classification Criteria for Sjogren's Syndrome. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(6):554-8.
91. Toker E, Yavuz S, Direskeneli H. Anti-Ro/SSA and anti-La/SSB autoantibodies in the tear fluid of patients with Sjogren's syndrome. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:384-7.
92. Hu Q, et al. The accuracy of the anti- α -fodrin antibody test for diagnosis of Sjögren's syndrome: A meta-analysis, *Clin Biochem* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.04.020>.

93. Yavuz S, Toker E, Bıkcıgil M, Mumcu G, Cakır S. Comparative analysis of autoantibodies against a-fodrin in serum, tear fluid, and saliva from patients with Sjogren's syndrome. *J Rheumatol*. 2006;33:1289-92.
94. Whaley K, Alspaugh MA. Sjogren's Syndrome. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. eds. *Textbook of Rheumatology*, 4th Ed. Philadelphia; WB Saunders Company; 1993:999-1013.
95. Ohashi Y, Ishida R, Kojima T, Goto E, Matsumoto Y, Watanabe K, et al. Abnormal protein profiles in tears with dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2003;136:291-9.
96. Katsifis GE, Moutsopoulos NM, Wahl SM. T lymphocytes in Sjogren's syndrome: Contributors to and regulators of pathophysiology. *Clin Rev Allerg Immunol*. 2007;32:252-64.
97. Asatsuma M, Ito S, Watanabe M, Takeishi H, Nomura S, Wada Y, et al. Increase in the ration of matrix metalloproteinase-9 to tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in saliva from patients with primary Sjogren's syndrome. *Clinica Chmica Acta*. 2004;345:99-104.
98. Ozturk MA, Ertenli, Kiraz S, Onat AM, Haznedaroğlu C, Kirazlı fi, et al. Soluble P-selectin in primary Sjogren's syndrome. *Gazi Tıp Dergisi*. 2005;16:166-8.
99. Trioufas AG, Skopouli FN. Immunopathology of Sjogren's syndrome. *Rheumatology in Europe*.1995;24:57-9.
100. Akpek EK, Gottsch JD. Immune defense at the ocular surface. *Eye*. 2003;17:949-56.
101. Jabs DA, Gerard HC, Wei Y, Campbell AL, Hudson AP, Akpek EK, et al. Inflammatory mediators in autoimmune lacrimal gland disease in MRL/Mpj mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:2293-8.
102. Akpek EK, Jabs DA, Gerard HC, Prendergast RA, Hudson AP, Lee B, et al.. Chemokines in autoimmune lacrimal gland disease in MRL/MpJ mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:185-90.
103. Willeke P, Schotte H, Dyong A, et al. Overproduction of TNF-alpha and IL-1 Beta is correlated to the production of RF in patients with primary Sjogren syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2002;(suppl 1):223.
104. Jabs DA, Prendergast RA, Campbell AL, Lee B, Akpek EK, Gerard HC, et al. Autoimmune Th2-mediated dacryoadenitis in MRL/MpJ mice becomes Th1-mediated in IL-4 deficient MRL/MpJ mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:5624-9.

105. Hansen A, Lipsky PE, Dorner T. Immunopathogenesis of primary Sjogren's syndrome: implications for disease management and therapy. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17:558-65.
106. Nguyen CQ, Hu MH, Stewart C, Peck AB. Salivary gland tissue expression of interleukin-23 and interleukin-17 in Sjogren's syndrome-Findings in human and mice. *Arthritis & Rheumatism*. 2008;58:734-43.
107. Hassan S, Gheita T, Ghoneim S et al. Subclinical Atherosclerosis in Behçet's Disease. *Turk J Rheumatol* 2012;27(2):109-114.
108. Özyazgan Y. Behçet Hastalığında Göz Tutulumu. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005, 1(25):24-31.
109. Utine CA, Akpek E. Sjögren Sendromu ve İlişkili Kuru Göz Sendrounun İmmünopatolojisi. *TOD Dergisi* 40;2:2010.
110. Erten Ş, Erkol E, Perçinel S et al. A Case with Sjögren's Syndrome and Behçet's Disease Developing Secondary Amyloidosis. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2012;32(1).

8.EK

Behçet Hastalarında Sjögren Sendromu Sıklığı

Adı-Soyadı		Prot No:	
Tel		Cinsiyet:	
Yaş		Hastalığın süresi (tanı süresi, yıl);	
İlaç Anamnezi			
Öykü/klinik (öyküde veya şu an var şeklinde belirtilmelidir)	<i>Ağız kuruluğu**;</i>	<i>Göz kuruluğu**;</i>	
	Oral aft;	Genital ülser;	
	Göz tutulumu;	Vasküler tutulum;	
	Akneiform lezyonlar;	Eritama nodozum;	
	Diğer;		
Klinik*	Aktif:	İnaktif:	
Sigara (pk/yıl):	Halen içiyor:	Bırakmış (kaç yıldır içmiyor):	Hiç içmemiş:
Özgeçmiş			
Aile öyküsü			
Göz muayenesi			
Schirmer testi**			

Sedimentasyon		CRP	
BK		Trombosit	
Hb		Hct	
ANA(IFA)		RF	
SS-A (anti-Ro)		SS-B (anti-La)	
Anti-Ro52		Anti-Ro60	
M3 muscarinic acetylcholine receptor (M3R)		Alfa-fodrin	

**hasta kabul edildiğinde herhangi bir klinik/bulguya ek olarak ESR ve/veya CRP’de yükseklik tespit edilen hastalara aktif kabul edilecektir.*

***subjektif olarak ağız-göz kuruluğu tanımlayan hastalarda, Sjögren sendromu objektif bulgularından (Schirmer testi <8 mm ve/veya ANA pozitifliği) birinin varlığında hastalara minör tükürük bezi biyopsisi de yapılacaktır.*

9.ÖZGEÇMİŞ

17.07.1987 tarihinde Elazığ’ da doğdum. İlköğretimi Elazığ Milli Egemenlik İlköğretim Okulu ve Elazığ Nahit Ergene İlköğretim Okulunda tamamladım.

2004 yılında Elazığ Korgeneral Hulusi Sayın Lisesinden mezun oldum.

2005 yılında Erzurum Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü’ nü kazandım ve 2009 yılında Biyolog ünvanı ile mezun oldum.

2009 yılında Elazığ Baskil İlçesine bağlı Gemicici İlköğretim Okulunda ücretli öğretmenlik yaptım.

2010 yılında Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıp Programı İmmünoloji Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimime başladım.

2010 yılında Elazığ’da düzenlenen “İmmünolojide Yenilikler Sempozyumu ve Otoimmünite Kursu” na katıldım.

2010 yılından sonra sırasıyla Bingöl Özel Gerçek Sınav Dershanesi, Elazığ Özel Seçkin Dershanesi ve Elazığ Özel Yöntem Dershanesinde Biyoloji Öğretmeni olarak görev yaptım. Hala Elazığ Özel Yöntem Dershanesi’nde Biyoloji öğretmeni olarak çalışmaktayım.