

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SJÖGREN SENDROMUNDA WNT/ β -KATENİN SİNYAL
YOLAĞI AKTİVİTELERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Zühal ÖMERCİKOĞLU**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Süleyman Serdar KOCA**

**ELAZIĞ
2017**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Emir DÖNDER

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Süleyman Serdar KOCA

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____

TEŐEKKÖR

Bu tezimin oluşumu ve tamamlanmasında katkıları olan Prof. Dr. SÖleyman Serdar KOCA, Prof. Dr. Emir DÖNDER, Uzm. Dr. Burak ÖZ, Uzm. Dr. Ahmet KARATAŐ, Prof. Dr. Kazım ŐAHİN ve Prof. Dr. A. Ferda DAĞLI'ya teŐekkÖr ederim.



ÖZET

Sjögren sendromu (SS), tükürük ve lakrimal bez disfonksiyonu ile karakterize ağız ve göz kuruluşuna neden olan progresif otoimmün bir hastalıktır. SS'nin patogenezi hala bilinmemektedir. Kanonik Wnt/ β -katenin yolunun, yakın zamanda, iltihaplanmada önemli bir rol oynadığı gösterildi. Bu çalışmada primer SS'li hastalarda Wnt sinyal yolağı mediatörlerinden olan Dickkopf ile ilişkili protein 1 (DKK1) ve sklerostinin serum ve tükürük düzeylerini ve tükürük bezinde immünohistokimyasal olarak Wnt1, Wnt3a ekspresyonlarını değerlendirmesi amaçlandı.

Dickkopf ile ilişkili protein 1 ve sklerostinin serum ve tükürük düzeylerini belirlemek için 30 SS, 30 SLE ve 29 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. SS tanısı olmayan 12 hastanın (patoloji kontrol grubu) patoloji arşivindeki tükürük bezi doku örneklerinden Wnt1, Wnt3a ekspresyonları immünohistokimyasal olarak değerlendirildi. Açlık kan ve tükürük örnekleri katılımcılardan elde edildi. DKK ve sklerostinin serum ve tükürük düzeyleri, enzim bağlantılı immunosorbent assay ile ölçüldü. Hasta gruplarında, ESSDAI ve SLEDAI skorları kullanılarak hastalık aktiviteleri belirlendi.

Sjögren sendromlu hastalarda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla serum DKK1 ve sklerostin düzeyleri düşük bulundu (her biri için $p < 0.001$). Bununla birlikte, tükürük DKK1 yüksekti ($p = 0.004$) ancak tükürük sklerostin düzeyleri açısından anlamlı farklılık yoktu.

Serum DKK1 ve sklerostin düzeyleri SLE hastalarında kontrol grubuna göre daha düşüktü (her biri için $p < 0.001$). Ancak tükürük DKK1 ve sklerostin düzeyleri SLE ve sağlıklı kontrol grubunda benzerdi.

Sjögren sendromu grubunda, serum ve tükürük DKK1 düzeyleri SLE grubundan anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla $p = 0.046$ ve $p = 0.009$). Bununla birlikte, serum ve tükürük sklerostin düzeyleri açısından anlamlı bir fark yoktu (her biri için $p > 0,05$).

Sjögren sendromu ve patoloji kontrol grubunun doku örneklerinde Wnt1, Wnt3a pozitifliğine ilişkin anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,05$). Ek olarak, serum ve

tükürük DKK1 ve sklerostin düzeyleri açısından Wnt1 ve Wnt3a pozitifler ve negatifler arasında anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$).

Primer SS'de serum DKK1 ve sklerostin düzeyleri azalmış ve glandüler dokuda wnt1 ve wnt3a biriktiği göstermiştir. Bu sonuçlar, primer SS'de wnt/ β katenin sinyal yolağı aktivitelerin etkilendiği ifade edilebilir.

Anahtar kelimeler: Sjögren Sendrom, Wnt, sklerostin, DKK1



ABSTRACT

WNT / β -CATENINE SIGNAL PATHWAY ACTIVITY IN SJÖGREN'S SYNDROME

Sjögren's syndrome (SS) is a progressing autoimmune disease characterized by salivary and lacrimal gland dysfunction, resulting in oral and ocular dryness. The pathogenesis of SS is still unknown. The canonical Wnt/ β -catenin pathway has been recently shown to play an important role in inflammation. We aimed to determine serum and salivary levels of Dickkopf-related protein 1 (DKK1) and sclerostin those are Wnt signaling mediators and immunohistochemically evaluating Wnt1, Wnt3a expressions in the salivary gland in patients with primary SS.

30 patients with SS, 30 patients with SLE and 29 healthy controls were enrolled in the study for determine serum and salivary levels of Dickkopf-related protein 1 (DKK1) and sclerostin. And Wnt1, Wnt3a expressions from salivary gland tissue specimens in the pathology archive of 12 patients (pathology control group) without SS diagnosis were taken to be evaluated immunohistochemically. Fasting blood and saliva samples were obtained from the participants. Serum and salivary levels of DKK and sclerostin were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. ESSDAI and SLEDAI scores were calculated and recorded in patient groups. Patients with SS had lower serum DKK1 and sclerostin levels compared to the healthy controls ($p < 0.001$ for both). However, salivary DKK1 and sclerostin levels were not lower. Serum DKK1 and sclerostin levels were lower in SLE patients compared to the healthy controls ($p < 0.001$ for both). However, their salivary levels were similar in SLE and healthy control groups.

When SS and SLE groups were compared, there was a significant difference between serum and salivary DKK1 levels (p values $p:0.046$ and $p:0.009$, respectively). However, there was no significant difference between serum and salivary sclerostin levels (p values $0,9$ and $0,9$ respectively).

There were no significant differences in Wnt1, Wnt3a negativity in tissue specimens in SS and control group pathology archives ($p > 0,05$). Serum and salivary DKK1 and sclerostin levels were not significantly different between Wnt1 and Wnt3a positives and negatives ($p > 0.05$).

Serum levels of DKK1 and sclerostin are decreased in primary SS. These results suggest that Wnt pathway may be down-regulated in SS.

Key words: Sjögren's syndrome, Wnt, sclerostin, DKK1



İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	1
1.1.1. Tanım ve Tarihçe	1
1.1.2. Epidemiyoloji	2
1.1.3. Etyopatogenez	2
1.1.4. Tanı Kriterleri	7
1.1.5. Sjögren Sendromu Kliniği	8
1.1.5.1. Egzokrin Bez Tutulumu	8
1.1.5.2. Ekstraglandüler Tutulum	10
1.1.6. Laboratuvar	13
1.1.7. Oftalmolojik Testler	14
1.1.8. Oral Testler	14
1.1.9. Ayırıcı Tanı	14
1.1.10. Sjögren Sendromunun Tedavisi	15
1.1.10.1. Sistemik tedavide kullanılan ajanlar	17
1.1.10.2. Sjögren Sendromunda Alınacak Önlemler	22
1.2. Sistemik Lupus Eritematoz	22
1.2.1. Tanım ve Tarihçe	22
1.2.2. Sistemik Lupus Eritematoz'un Epidemiyolojisi:	24
1.2.3. Patogenez	24
1.2.4. Tanı	25

1.2.5. Klinik	25
1.2.5.1. Cilt tutulumu ve fotosensitivite	25
1.2.5.2. Eklem tutulumu	26
1.2.5.3. Myalji-Myozit	27
1.2.5.4. Osteonekroz	27
1.2.5.5. Renal tutulum	28
1.2.5.6. Pulmoner tutulum	29
1.2.5.7. Kardiyovasküler sistem tutulumu	30
1.2.5.8. Nöropsikiyatrik tutulum	31
1.2.5.9. Lenfadenopati-Splenomegali	31
1.2.5.10. Hematolojik tutulum	32
1.2.5.11. Gastrointestinal tutulum	32
1.2.5.12. İlaça bağlı lupus	32
1.2.5.13. Sistemik Lupus Eritematoz'un Tedavisi	33
1.3. Wnt Sinyal Yolağı	34
2. GEREÇ ve YÖNTEM	41
2.1. Klinik değerlendirmeler	41
2.2. Laboratuvar Değerlendirmeleri	41
2.3. Histopatolojik Değerlendirme	42
2.4. İstatistiksel analizler	42
3. BULGULAR	43
3.1. Çalışma grupları demografik verileri	43
3.2. Çalışma grupları rutin laboratuvar verileri	43
3.3. SLE ve SS grubu hastaları klinik bulguları	44
3.4. Sklerostin ve DKK1 düzeyleri	45
3.5. Histopatolojik Bulgular	46
4. TARTIŞMA	48
5. KAYNAKLAR	52
6. ÖZGEÇMİŞ	77

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. AECG kriterleri	7
Tablo 2. Amerikan Romatoloji Birliği'nin Kriterleri:	8
Tablo 3. 2012 SLICC SLE Tanı Kriterleri	25
Tablo 4. WHO Lupus Nefriti sınıflaması	29
Tablo 5. Çalışma gruplarında demografik özellikler	43
Tablo 6. Çalışma gruplarında rutin laboratuvar parametreleri sonuçları	44
Tablo 7. Hasta gruplarında immünolojik laboratuvar sonuçları	44
Tablo 8. Çalışma sırasında hastaların kullandığı tedaviler	45
Tablo 9. Gruplardaki serum ve tükürük DKK1 ve sklerostin düzeyleri	45
Tablo 10. Gruplardaki Wnt1 ve Wnt3a sonuçları	46
Tablo 11. SS grubunda Wnt1 ve Wnt3a pozitiflerle negatifler arasındaki farklar	47

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Sjögren sendromu patogenezi	6
Şekil 2. Kanonikal ve nonkanonikal Wnt sinyal yolları	37
Şekil 3. Kremen molekülleri yoluyla Wnt sinyalinin aktivasyonu ve inhibisyonu	39
Şekil 4. Tükürükbezinde immünohistokimyasal olarak Wnt1 ekspresyonu	46
Şekil 5. Tükürükbezinde immünohistokimyasal olarak Wnt3a ekspresyonu	47



KISALTMALAR LİSTESİ

ACR	: American College of Rheumatology
AECG	: American-European Consensus Criteria for Sjögren's Syndrome
ANA	: Antinükleer antikor
AS	: Ankilozan Spondilit
AZA	: Azatioprin
BUT	: Gözyaşı kırılma zamanı
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EM	: Elektron mikroskobu
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
ESSDAI	: EULAR Sjögren's syndrome disease activity index
EULAR	: European League Against Rheumatism
HLA	: Human Leucocyte Antigen
IM	: Işık mikroskobu
IFNγ	: Interferon gama
İF	: Immunfloresan boyama
KKS	: Keratokonjonktivitis Sikka
MMF	: Mikofenolat Mofetil
NK	: Natüral killer
NSAİİ	: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar
RA	: Romatoid Artrit
RANKL	: Reseptör Aktivatör Nükleer faktör-B Ligand
RNA	: Ribonükleik Asit
RTX	: Ritüksimab
SK	: Sağlıklı kontrol
SLE	: Sistemik lupus eritematoz
SLEDAI	: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SLICC	: Systemic Lupus International Collaborating Clinics
SS	: Sjögren sendromu
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

Sjögren sendromu (SS) temel olarak, gözyaşı ve tükürük bezini etkileyen kronik (1), otoimmün hastalıklardan biridir (2). Ekzokrin bezlerde lenfosit infiltrasyonu (1) ve fonksiyon bozukluğu (3) sonucu ağız ve göz kuruluğu ortaya çıkmaktadır (1).

Genetik, endokrin, psikoimmünolojik mekanizmaların ve enfeksiyonların hastalığın oluşumunda katkısı olduğu bilinmektedir (4). Patofizyolojik temel tam olarak anlaşılamamıştır (5). Kalıtsal ve çevresel faktörler (ilaçlar, ultraviyole, enfeksiyonlar, hormonlar vb) suçlanmaktadır. İmmünopatogenezdeki en önemli teorilerden biri, sendromun epitelit şeklinde başlayıp daha sonra lenfosit infiltrasyonu ile devam eden bir süreç olduğu şeklindedir. Bu nedenle hastalık bazı araştırmacılar tarafından otoimmün epitelit olarak kabul edilmektedir (6).

Wnt/ β -katenin sinyal yolağı embriyogenez, hücre-hücre adezyonu ve transkripsiyonel düzenlemede rol alır. Wnt/ β -katenin sinyal yolağının pro-inflamatuar aktiviteleri ortaya konulmuştur (6, 7). Wnt1 3T3-L1 pre-adipositleri uyarmış (6), Wnt3a ise fare mikroglial hücreleri uyarak interlökin (IL)-6, IL-12 ve interferon gama (IFN γ) salınımını artırmıştır (7, 8). Wnt/ β -katenin sinyal yolağının (9, 10). SS'deki epitelyal ve inflammatuar hücreler arasındaki ilişkileri de etkilemesi olasıdır.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Tanım ve Tarihçe

Sjögren sendromu gözyaşı ve tükürük bezlerinin lenfositik infiltrasyonu sonucu gelişen kuru göz (keratokonjunktivitis sika) ve kuru ağız ile karakterli otoimmün bir hastalıktır. Ekzokrin salgı bezlerinin sitokinler ve metalloproteinazlar aracılığı ile destrüksiyonu ve buna bağlı gelişen disfonksiyon nedeniyle, bu yakınmalar gelişmektedir. Diğer otoimmün hastalıkların yokluğunda gelişen bu durum primer sjögren sendromu olarak tanımlanırken, romatoid artrit (RA), sistemik eritematoz (SLE), dermatomiyozit, skleroderma gibi otoimmün hastalıklarla beraber bulunduğu sekonder SS olarak sınıflandırılır (11).

Sjögren sendromu, ilk olarak 1892 yılında, Johann Mikulicz tarafından bilateral parotis ve lakrimal bez büyümesi olan 42 yaşında bir çiftçide tanımlanmış ve Mikulicz sendromu olarak adlandırılmıştır (12, 13). 1933 yılında, İsveçli oftalmolog Henrik Sjögren, kuru ağız ve kuru göz semptomları olan 19 kadında klinik ve histolojik bulguları tanımlamış ve vitamin A eksikliği nedeniyle gelişen kuru gözden ayırmak amacıyla keratokonjoktivitis sikka terimini kullanmıştır (11). 1953 yılında da Morgan ve Castleman adlı iki araştırmacı tarafından sunulan bir vaka çalışmasında da SS terimi kullanılmıştır (14).

1.1.2. Epidemiyoloji

Primer SS'nin toplumda prevalansı yaklaşık % 0,5 olarak gözlenmektedir. Kadınlarda daha sık gelişmektedir (15).

Görülme sıklığının ABD'de % 0,1-3 (16) İsveç'te % 2,7, Yunanista'da % 0,6, Slovenya'da % 1 (17), Türkiye'de ise % 0,16 (18) olduğu bildirilmiştir. SS genellikle 40-50 yaşlarındaki kadınları, erkeklerden 10 kat fazla tutmaktadır. RA hastalarının % 30'unda, sistemik skleroz hastalarının % 20'sinde ve yaşlı popülasyonun % 3-5 kadarında SS görülmektedir (19).

1.1.3. Etyopatogenez

Hastalığın patogenezi; glandüler dokunun, vasküler endotel hücrelerin, glandüler epitel hücrelerin veya stromal/dendritik hücrelerin katıldığı kompleks bir olaydır (20). Kalıtsal ve çevresel faktörler (ilaçlar, ultraviyole, enfeksiyonlar, hormonlar vb) suçlanmaktadır. İmmünopatogenezdeki en önemli teorilerden biri, sendromun epitelit şeklinde başlayıp daha sonra lenfosit infiltrasyonu ile devam eden bir süreç olduğu şeklindedir. Bu nedenle bazı araştırmacılar tarafından hastalık otoimmün epitelit olarak kabul edilmektedir (21).

Hayvan çalışmalarında IL-17 ve Th17 hücrelerinin arttığı, doku inflamasyonu ve sistemik otoimmünitinin geliştiği gösterilmiştir. Bu çalışmalar Ro 52 eksikliğinde sistemik otoimmünitinin IL-23/Th17 yolu ile geliştiğini göstermektedir (22).

Sjögren sendromu hastalarının %50-80 kadarı HLA-B8 ve DR3 ile ilişki bulunmuştur. RA ile birlikte olan SS'nin HLA-DR4 ile ilişki vardır (16). Tükürük bezlerindeki viral enfeksiyonlar gibi çevresel faktörler dendritik hücreleri veya glandüler hücreleri HLA'dan bağımsız şekilde doğal immün sistem aracılı olarak

uyarmaktadır. Doğal immün sistem mikroorganizmalar ve apoptotik ürünler aracılığıyla Toll benzeri reseptörler tarafından tanınırlar. Bu değişiklikler kemokinlerin serbestleşmesi ve adezyon moleküllerinin up-regülasyonuna ve sonuçta tükürük bezlerine doğrudan lenfosit göçüne neden olmaktadır (22). Virüslerden özellikle sitomegalovirüs (CMV), Epstein Barr virüsü (EBV) ve retrovirüsler suçlanmaktadır (23). SS'deki glandüler hasarda apoptotik mekanizmadaki değişikliklerin de rolü olduğu saptanmıştır. 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 dengenin bozulması Primer SS'de ekzokrin bezlerin epitel destrüksiyonunun temel mekanizmasıdır (24).

Sjögren sendromunda doğal ve edinilmiş immünite iç içe geçmiştir. Tükürük bezi biyopsilerinde yapılmış olan sitokin çalışmalarında tip 1 ve tip 2 IFN'ların immün yanıtı devam ettirmede kritik önemi gösterilmiştir (25). Devam eden T ve B hücre uyarıları psödolenfoma veya lenfomaya kadar uzanabilmektedir. B hücrelerinin aktivasyonu artmış B-cell activating factor (BAFF) aktivasyonu ile ilişkilidir (26).

Sjögren sendromunun anti-Ro antikoru ile ilişkisi oldukça iyi bir şekilde bilinmektedir. Ro antijeni çift sarmallı RNA olan hYRNA'ya bağlanmakta ve bu sayede, Ro antijeni tükürük bezlerindeki apoptotik hücrelerin yüzeyine göç etmektedir. Böylece Ro/hYRNA kompleksi ve antikoru immün kompleks oluşturarak dendritik hücrelerin yüzeyindeki Fc reseptörü ve Toll benzeri reseptörlere bağlanmaktadır. Sonuçta dendritik hücrelerin aktivasyonu SS'de tip 1 IFN salınımına neden olmaktadır (27). Ayrıca, anti-Ro antikoru ile HLA-DR3 ilişkisi genetik, antikor üretimi ve gen ekspresyonu profili arasında köprü oluşturmaktadır. Glandüler yıkım perforin/granzim A ve Fas/Fas ligand aracılığıyla gerçekleşmektedir. Ancak hastaların bir çoğunda sadece kısmi glandüler yıkım gelişmektedir ve sitokinlerin lokal üretimi, otoantikorlar ve metalloproteinazların kalan bez dokusunda disfonksiyona yol açma olasılığı üzerinde durulur (28). Glandüler hücrelerde aquaporin (AQP)'in anormal lokalizasyonu ile de tükürük bezinde fonksiyon kaybına neden olabilmektedir (29). AQP'ler, biyolojik membranlardan su hareketini sağlayan özel su kanallarıdır. Tükürük ve gözyaşı bezlerinin epitel hücrelerinde osmotik birkaç çeşit su akımını sağlayan AQP'ler vardır. Özellikle AQP5 sıvı sekresyonunda önemli rol oynar. Lakrimal ve tükürük

bezlerinde aquaporinin taşınması, ekstraselüler matriks tarafından sağlanan dış ortam-iç ortam sinyal sisteminden etkilenebilir (30, 31). Primer SS'de AQP5'in dağılım bozukluğu olduğu için, sıvı sekresyonunda bozukluk olduğu düşünülür. AQP5'in nisbi miktarı, M3 muskarinik asetil kolin reseptör aracılığı ile ayarlanır (32). AQP5 knock-out farelerde pilokarpine yanıt % 60 azalır (33).

Tükürük bezinde T ve B lenfosit aktivasyonu antijen sunan hücreler ve yardımcı uyanları aracılığıyla gerçekleşmektedir. Buna "edinsel immün sistem" denir ve hafıza lenfositler ile oto-antikorların oluşumu bu mekanizma sayesinde olmaktadır. Tükürük bezinin dışındaki tutulum yerleri lenfositik infiltrasyon ve/veya oto-antikorlar sayesinde oluşmaktadır. Asiner hücrelerden su ve elektrolit salgısı direkt olarak innerve eden parasempatik sinir uçları tarafından salınan asetilkolin ve substans P aracılığı ile indüklenir. Tükürük bezinde bulunan asetilkolin reseptör alt gurupları, muskarinik M1 ve M3 reseptörleridir, buna karşın gözyaşı bezinde sadece M3 reseptörü vardır. M3 reseptör, sitotoksik granüllerdeki granzim B ile parçalanabilir (34). Lakrimal bezlerin lenfoid infiltrasyonu bezlerin kısmi yıkımı ve kalan dokudaki lokal sitokin üretimine bağlı olarak azalmış salgılama kapasitesi nedeniyle azalmış gözyaşı üretimine neden olmaktadır. Hastaların biyopsilerinde sadece %50 asiner/duktus yıkımı ciddi biçimde kuru göz ve kuru ağız belirtilerinin oluşmasına neden olmaktadır ve bu bulgu geride kalan dokunun fonksiyonel olarak yetersiz kaldığını göstermektedir.

Sjögren sendromu hastaları göz kuruması yanında, gözde ağrı şikâyetinden de yakınır. Korneadaki kuruma yüzeysel korneal epitelin soyulmasına bu da korneal erozyonlara ve sonuçta oküler rahatsızlığa neden olmaktadır. Kornea epitelinde iki tip sinir lifi vardır. Myelinize A delta lifleri korneal yüzeydeki bazal tabakada yol alırken, myelinsiz C lifleri yüzeydeki epitelyal pleksusda bulunur (35). Uyarılar, bu hücrelerin aktifleşmesini sağlayarak akut ağrının algılanmasından sorumlu olan nöronal mekanizmaların aktifleşmesi ile sonuçlanır. Bu durum rahatsız edici uyarılara karşı geliştirilmiş bir adaptasyon durumudur. Sürekli C lifi uyarımı uyarıların toplanmasına yol açarak cevapların spinal trigeminal çekirdekte artırılması ile sonuçlanır (36, 37). Bu durum aynı zamanda gözyaşı bezleri ve konjunktival goblet hücrelerinin parasempatik inervasyonunu aktifleştirerek artmış sekresyonla sonuçlanır. Fakat SS gibi kronik inflamatuvar durumlarda C lifi aktivitesi, A-delta

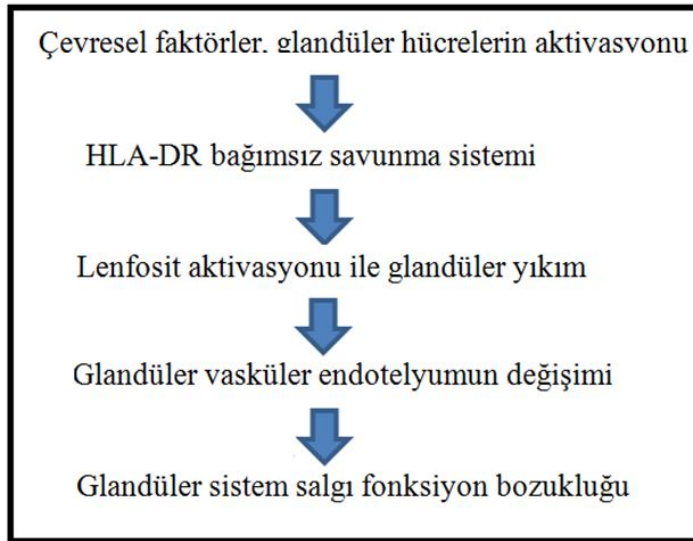
lifi aktivitesini baskılayarak santral düzeyde limbik sistemin peri-aqueductal gri alanında parasempatik sistemin inhibisyonuna neden olur (38, 39). Bu durum SS'de periferel sempatik ve/veya parasempatik disfonksiyonla kuru göz semptomlarına sebep olur. Son zamanlarda yapılan çalışmalar epitelyal ve glandüler hücrelerin SS patogenezindeki önemli rollerini ortaya koymuştur. Epitel hücreleri aktifleştğinde antijen sunan hücreler gibi davranmaktadırlar. Epitelyal hücrelerle ilişkili adezyon molekülü olan E-kadherinin serum düzeyleri SS'de artmış olarak bulunmuş ve bu epitelyal hücrelerle lenfositik organizasyonların yakın ilişki içinde olduğunu gösterir. Yardımcı T hücrelerinin fonksiyonel olarak Th1/Th2 olarak ayrılması kabul gören bir görüştür. Th2 sitokinlerinin (IL-4) SS'in erken fazında, Th1 sitokinlerinin (IL-2) ise SS'in geç fazında baskın olduğu var sayılır (40). Th1/Th2 paradigmasının revizyonu ile sonuçta farklı bir yardımcı T hücre alt gurubu olan Th17 tanımlanmıştır. Th17; IL-17 (IL-17A), IL-17F ve IL-22 üretir. IL-17'nin ana rolü değişik immun ilişkili doku hasarlarında ve RA gibi çeşitli otoimmun hastalıklarda tanımlanmıştır (41). Yeni sonuçlar, Th17/IL-23 sisteminin, SS'li hastalar ve fare modelinde aktif olduğunu göstermiştir. IL-17/IL-23 ekspresyonu ve spesifik klinik durumlar arası fonksiyonel ilişki henüz tanımlanamamıştır (42).

Histopatolojik çalışmalar yeni tanı alan SS hastalarında fokal lenfositik infiltrasyonun duktus çevresinde başladığını göstermiştir. Ayrıca, duktal ve asiner hücreler HLA sınıf II moleküllerini uygunsuz biçimde eksprese etmektedirler. Hemen hemen tüm pro-inflamatuar sitokinler (IL-1 α , IL-6, TNF- α) ve regülatuar sitokinler (IFN- γ , IL-4, IL-18 ve TGF- β) etkilenmiş olan tükürük bezlerinde bulunmaktadır. IL-1 α ve IL-6 mRNA'ları hem infiltre lenfositlerde hem de epitelyal hücrelerde saptanmıştır. B hücrelerinin önemli bir uyarıcı olan BAFF oto-antikor üretimi ve oto-reaktif hücrelerin yaşaması için kritik öneme sahiptir. Tüm bu veriler ışığında in situ olarak ekzokrin bezlerde gelişen immün cevap epitelyal hücrelerin antijen sunan hücre gibi davranması sonucunda oluşmaktadır.

Bunun sonucunda T hücreleri dokuları infiltre eder ve aktifleşir. Hücrelerden salınan sitokinler inflamatuvar cevabı ve B hücre uyarılmasını sağlar. SS'de asıl patolojik lezyon etkilenen tüm dokularda saptanabilen lenfositik infiltrasyondur. Tükürük bezleri ve gözyaşı bezi en sık etkilenen ve biyopsi açısından en kolay ulaşılabilen dokulardır. Fokal agregat birikimi (≥ 50 lenfosit/mm³) duktusların

çevresinde başlar ve lobüllere doğru yayılır. Bazı lobüller tam olarak yıkılmış olsa da tamamen normal alanlar da bulunmaktadır. Lenfositik infiltrasyonla birlikte duktus epitel hiperplazisi klinik olarak büyümüş bezlerden sorumludur. Etkilenmiş olan ekzokrin bezler asıl olarak T lenfositler ve daha az miktarda aktive B lenfositlerle infiltredir. Monositler, makrofajlar ve NK hücreleri tüm hücrelerin %5'den daha azını oluşturmaktadır (43). Hastaların sitokin ve kemokin profilleri kişisel olarak analiz edildiğinde bazı serum belirteçlerinin tükürük bezlerinde germinal merkez benzeri yapıları oluşturmaya yatkın olduğu bulunmuştur (44). Bakılan 25 belirtecin arasında germinal merkez benzeri yapı oluşturanlar özellikle BAFF, kemokin (C-C motif) ligand 11, IFN γ olarak bulunmuştur (45). Ektopik germinal merkez benzeri yapılar yüksek dereceli glandüler inflamasyon ve yüksek titrede RF, anti-Ro ve anti-La ve IgG düzeyleriyle ilişkilidir (44, 45). Lenfoid olmayan organlardaki ektopik germinal merkez benzeri foliküller, tersiyer lenfoid organ olarak adlandırılır, SS progresyonu ve ciddi hastalık fenotipi ile birliktelik gösterir. Germinal merkez benzeri yapılar SS'de lenfoproliferatif hastalık oluşumu ile bağlantılıdır (46).

Primer SS'de, inflamatuvar hücreler dışında, tükürük bezi epitelyal hücrelerinin de patogeneze katkıları olduğu gösterilmiştir. Salgıladıkları IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinler ve hücre yüzeylerindeki adezyon molekülleri ile inflamatuvar sürece katkı yapmaktadır. Sonuçta, otoimmün epitelyal hasar (epitelit) oluşmaktadır (47).



Şekil 1. Sjögren sendromu patogenezi (48)

1.1.4. Tanı Kriterleri

Sjögren Sendromu tanısı için çeşitli tanı kriterleri kullanılmaktadır. American-European Consensus Criteria for Sjögren's Syndrome (AECG)'in kriterlerinde primer SS tanısı altta yatan başka bir hastalık bulunmaksızın, aşağıdaki 6 kriterden herhangi 4'ünün pozitifliği olmalı ancak histopatoloji veya seroloji kriteri mutlaka pozitif olmalıdır. Primer SS'de 4 objektif kriterden (3, 4, 5, 6. kriterler) herhangi 3'ünün pozitifliği de tanı koydurucudur. Altta yatan romatolojik bir hastalık varlığında 1. veya 2. kriterden birisinin pozitifliğine ek olarak 3. 4. ve 5. kriterden herhangi ikisinin pozitifliği durumunda sekonder SS tanısı konulur. (Tablo 1) (49).

Tablo 1. AECG kriterleri

1-Oküler Semptomlar: Aşağıdaki sorulardan en az birisine olumlu yanıt varsa oküler semptom var sayılır;

- 3 aydan uzun zamandır her gün, devamlı, rahatsız edici göz kuruluğu var mı?
- Gözlerde tekrarlayan kum veya çakıl taşı varlığı hissi var mı?
- Günde 3 kereden fazla yapay gözyaşı kullanıyor mu?

2- Oral belirtiler: Aşağıdaki sorulardan en az birisine olumlu yanıt varsa oral semptomlar var sayılır;

- 3 aydan uzun zamandır ağız kuruluğu duyusu var mı?
- Bir yetişkin olarak tekrarlayan veya kalıcı tükürük bezi şişliği oldu mu?
- Katı gıdaları yutarken sıklıkla sıvı gereksinimi var mı?

3- Oküler tutulumun objektif kanıtı: Aşağıdaki testlerden en az birisinin pozitif sonuçlanması;

- Anestezisiz uygulanmış Schirmer testi (≤ 5 mm/5dakika)
- Rose Bengal veya diğer oküler boya skorları (van Bijsterveld skoru ≥ 4)

4- Histopatoloji:

- Minör tükürük bezlerinde uzman histopatolog tarafından değerlendirilen fokal lenfositik sialoadenit, bir veya daha fazla fokus skoru olan
- Skoru; her 4 mm² lik glandüler dokuda 50'den fazla lenfosit infiltrasyonu içeren fokus sayısı

5- Tükürük bezi tutulumu objektif kanıtı: Aşağıdaki testlerden en az birinin pozitif sonuçlanması;

- Uyarısız total tükürük akımı (15 dakikada $\leq 1,5$ ml)
- Parotis sialografisi: majör kanallarda tıkanıklık bulgusu olmaksızın, diffüz sialektazi (punktat, kaviter veya destrüktif örnek)
- Tükürük bezi sintigrafisi: gecikmiş uptake, radyoaktif izotopun azalmış konsantrasyonu ve/veya gecikmiş atılım

6- Oto antikorlar: Serumda anti-Ro (SSA) veya anti-La (SSB) veya her ikisinin pozitifliği

Lenfoma, AIDS, hepatit C enfeksiyonu, sarkoidoz, graft versus host hastalığı varlığı, baş veya boyuna radyoterapi uygulanması, yarılanma ömrünün 4 katından daha kısa süredir antikolinerjik ilaç kullanılması durumunda kriterler belirleyici değildir (50).

Amerikan Romatoloji Birliği'nin 2012'de yeniden düzenlediği kriterler aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 2) (51).

Tablo 2. Amerikan Romatoloji Birliği'nin Kriterleri:

I. Aşağıdaki objektif özelliklerden en az 2'sinin bulunması

1. Pozitif serum anti-SSA/Ro ve/veya anti-SSB/La veya pozitif romatoid faktör ve ANA titresi >1:320
2. Tükürük bezi biyopsisinde fokal lenfositik siyalodenit saptanması. Fokus skoru > 1 fokus/4 mm²
3. Oküler boyanma skorunun* > 3 olması ve beraberinde keratokonjonktivitis sikka varlığı

II. Aşağıdaki koşulların dışlanması

- Baş ve boyun bölgesine radyasyon almış olmak
- Hepatit C enfeksiyonu
- Akkiz immün yetmezlik sendromu (AIDS)
- Sarkoidoz
- Amiloidoz
- Graft versus host hastalığı
- IgG4-ilişkili hastalık

*Oküler boyanma skoru: lissamin yeşili ve florosan kullanılarak korneal ve konjonktival hasarın saptandığı; Rose Bengal, Schirmer ve göz yaşı kırılma zamanı (BUT) testlerinin alternatifi olarak geliştirilmiş testtir.

Sjögren sendromunda hastalık aktivitesinin objektif olarak değerlendirilebilmesi için çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. En çok kullanılanları EULAR Sjögren's Syndrome disease activity index (ESSDAI) ve EULAR Sjögren's Syndrome patients reported index (ESSPRI) skorlarıdır.

1.1.5. Sjögren Sendromu Kliniği

1.1.5.1. Egzokrin Bez Tutulumu

Egzokrin bez tutulumunun major bulguları kuru göz (keratokonjonktivitis sikka) ve kuru ağız (kserostomi) dir. Bu iki bulgu, 'sikka kompleksi' olarak adlandırılmaktadır (52).

Keratokonjonktivitis sika; gözyaşının sulu bileşeninde azalma nedeniyle ortaya çıkan, kuru gözün en yaygın nedenlerinden biridir. Disfonksiyonel gözyaşı sendromu diğer adıdır, ancak yaygın kullanılmamaktadır (53).

Semptomları, genellikle uzun zaman içerisinde sinsiye ortaya çıkmaktadır. Semptomlar çeşitlidir ve sıklıkla geceleri kötüleşmektedir. Hastalar göz kuruluğundan daha çok, gözlerde kum hissinden yakınırılar.

İrritasyon, kaşıntı, fotofobi, medial kantüste ip gibi kalın birikinti (mukus filamentleri) oluşması diğer semptomlardır. Mukus filamentler özellikle uyanırken ortaya çıkmaktadır. Kerakonjonktivitis sikka komplikasyonları arasında korneal ülserasyon ve göz kapağı enfeksiyonları yer almaktadır (54).

Kserostomi; şögren sendromunun oral kaviteye etkileri, kronik tükürük sekresyonu hipofonksiyonundan kaynaklanmaktadır. Ağız kuruluğu, özellikle yaşlı hastalarda yaygın bir semptom olmasına karşın azalmış tükürük akımını gösteren objektif kanıtlar daha az hastada saptanmaktadır (55, 56). Kuru ağıza bağlı semptomların SS'den kaynaklandığını söyleyebilmek için çoğunlukla tükürük bezi biyopsisi gerekmektedir. Buna karşın, tüm hastalarda gerekli olan bir işlem değildir (54).

Hastaların yakınmaları; kraker gibi kuru gıdaların ağız mukozasına yapışması, bu gıdaları tüketirken dilin ağız tavanına yapışması, geceleri su içme ihtiyacı ve buna bağlı olarak yanlarına su alarak yatmaları, uzun süren konuşmalar esnasında konuşma güçlüğü yaşamaları, sık diş çürüğü, tad duyusunda azalma olması, protez diş kullanırken sıkıntı yaşamaları, ağrıya yol açan anguler şelit ve kandidaya bağlı oral enfeksiyonlarla sık karşılaşmaları şeklindedir (57). Hastaların dil ve müköz membranları kuru, kırmızı ve parşomen gibidir, dudaklar kuru ve çatlaktır (58).

Kronik kserostomiye bağlı komplikasyonlar; dental çürükler, (59) diş etinin geri çekilmesi (60) , oral kandidiyazis (61), Parotis kanalının bakteriyel enfeksiyonu gibi diğer oral enfeksiyonlar, sık boğaz temizleme, öksürük, substernal ağrı gibi semptomlara neden olan laringotrakeal reflü (62), şeklindedir. Zaman zaman yanma hissini, baharatlı veya asitli gıdalara hassasiyetin eşlik ettiği ağırlı ağıza yol açmaktadır (63).

Hastalık süresi boyunca bazı zamanlarda hastaların %30-50'sinde tükürük bezi büyümesi görülmektedir. Bezler genellikle diffüz olarak etkilenmiştir, serttir ve hassas değildir, süreç kronik veya epizodik seyredebilmektedir. Bu değişiklikler sıklıkla parotis bezlerde görülmektedir, ancak submandibular bezler de aynı derecede tutulabilmektedir. Tükürük bezinin kontrastlı radyografisinde sialektazi ve periferik dallarda kesinti, MR'de ise bezdeki büyüme gösterilebilmektedir.

Sjögren sendromu olan kadınlarda disparoninin eşlik ettiği vajinal kuruluk yaygın bir semptomdur (64). Bu semptom bakteriyel ve kandidal enfeksiyonlar ile sıklıkla komplike olmaktadır (13).

Hastaların %50-70'inde burun, sinüsler, posterior farinksteki ekzokrin bezler tutulmaktadır. Hastalarda rekürren nonallerjik rinit ve sinüzit görülmektedir. Larins, trakea ve bronşları içeren en yaygın semptom persistan ve irrite edici öksürüktür. Hasta SS'nin diğer tutulumlarını göstermiyorsa, SS tanı konulamadan hasta astım veya bronşit için tedavi görebilmektedir (65).

1.1.5.2. Ekstraglandüler Tutulum

Egzokrin bez tutulumuna ilave olarak, çok sayıda farklı organ da SS'de tutulabilmektedir (66). Bu tutulumlar daha nadir gözlenmektedir. Tutulan organlar arasında deri, eklemler ve kaslar, akciğer, kalp, gastrointestinal sistem, karaciğer, böbrekler, lenf nodları, kemik iliği yer almaktadır.

Sjögren sendromundaki en yaygın kütanöz semptomlar kuruluk ve kaşıntıdır (67). Kserozis kuru, pullu deri ile karakterizedir. Sıklıkla alt ekstremiteler ve aksiller bölge derisi tutulmaktadır. Derideki bezlerin yağ veya ter salgısındaki azalmadan ziyade, dış yüzey olan stratum korneumun koruma fonksiyonundaki spesifik değişiklikten kaynaklanmaktadır (68).

Kütanöz vaskülit SS'li hastaların %10'unda görülmektedir ve önemli prognostik etkileri vardır. Örneğin, kütanöz vaskülit olan hastalar olmayanlara göre lenfoma gibi SS'in ekstraglandüler tutulumları ve hastalığın komplikasyonlarına bağlı ölüm açısından daha yatkındırlar (69, 70). Vakaların çoğunda kütanöz vaskülit kapiller damar, arteriol ve venül gibi küçük damarları tutmaktadır. Palpabl purpura en yaygın bulgudur, fakat ürtikeryal lezyonlar, maküller, papüller ve küçük ülser alanlar ayrıca gözlemlenebilmektedir (71).

Sjögren sendromlu hastaların %13-30'unda Raynaud fenomeni saptanmıştır. Raynaud fenomeni pulmoner fibrozis, artrit, vaskülit ve ANA ile ilişkilidir (72).

Fotosensitivite ve annular eritematöz lezyonlar SS'li hastalarda görülebilmektedir. Bu lezyonlar polisiklik ve makülopapülerdir. Anti-Ro/SSA ve anti-La/SSB antikorları ile ilişkilidir. Üst ekstremiteler, gövde ve yüzde yerleşme eğilimindedir (58).

Sjögren sendromunda görülen diğer deri lezyonları; eritema nodozum, livedo retikularis, liken planus, vitiligo, kutanöz amiloidoz, granüloma annulare ve anguler şelittir (56, 73).

Hastaların yaklaşık %50'si artraljiden yakınmaktadır, bunların hepsinde artrit kanıtı yoktur (74). Artropati genellikle simetrik, intermittandır, elleri ve dizleri etkilemektedir. Eroziv değildir ve deformite bırakmaz (58).

Romatoid faktör SS'li hastaların yaklaşık %40'ında mevcuttur ve anlamlı derecede yüksek artiküler semptomlarla ilişkilidir. Antisiklik sitruline peptid antikör pozitifliği daha az görülür (75).

Proksimal kas güçsüzlüğü şeklinde sinsiz başlangıç gösteren hafif bir inflamatuvar miyopati SS'de görülebilmektedir. %2.5 ile %47 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (19). Ek olarak, bazı asemptomatik hastaların kas biyopsilerinde inflamatuvar hücre infiltrasyonu saptandığı bildirilmektedir (76). Sıkka semptomları ile birlikte olan belirgin kas zayıflığı ve dramatik yüksek kas enzimleri varlığı, SS ile başka bir bağ doku hastalığının birarada olduğu anlamına da gelebilmektedir (58).

Primer SS'si olan hastaların %10 ila 70'inde tiroidin yapısal, hormonal veya otoantikör anormallığı mevcuttur (77). Genel popülasyona göre SS'si olan daha yaşlı ve kadın hastalarda yüksek insidanda tiroid hastalığı mevcuttur (78).

İnterstisyel akciğer hastalığı, SS'de en sık görülen akciğer tutulumudur, sıklıkla asemptomatiktir (79). Hastaların çoğunun akciğer parankimi lenfositik infiltrasyona uğramaktadır ve sonuçta lenfositik alveolit, interstisyel pnömöni ve fibroz gelişmektedir (80).

Akut perikardit primer SS'nin nadir bir komplikasyonu olmasına karşın, önceki perikardite bağlı ekokardiyografik bulgular daha yaygındır. Perikardit öyküsü olan hastalarda sol ventrikül hipokinezisi yaygındır (58).

Disfaji SS'de yaygındır. Çoğunlukla tükürük salgısındaki azalmaya bağlıdır ancak özefagus dismotilitesine bağlı olarak da gelişmektedir (81). Bulantı, epigastrik ağrı ve dispepsi diğer sık yakınmalardır. Histolojik incelemede CD4+ T lenfositlerle infiltrate atrofik gastrik gösterilebilmektedir (58). Çölyak hastalığının (gluten enteropatisi) SS'li hastalardaki prevalansı, genel popülasyona göre daha yüksektir (82).

Sjögren sendromu ile karaciğer hastalıkları arasında, gerek biyokimyasal testler gerekse primer biliyer siroz, portal hepatik fibrozis veya kronik aktif hepatit gibi hastalıkların biyopsilerine dayanarak, net bir ilişki olduğu saptanmıştır (83). Primer biliyer sirozlu hastalarda artan prevalansta sikka semptomları vardır (84). İdiopatik portal hipertansiyonun SS ve sistemik skleroz ile ilişkisi vardır (85).

İnterstisiyel nefrit, renal tübüler asidoz veya konsantrasyon yeteneğinde azalmaya yol açan renal tübüler disfonksiyon, glomerüler hastalık SS'de görülebilmektedir (58).

Sjögren sendromlu kadın hastalarda dizüri, pollaküri, noktüri veya acil idrar yapma ihtiyacı görülebilmektedir. Bu semptom kompleksinin sıklığı, SS'li hastalarda normal popülasyona göre 20 kat fazla bulunmuştur (86).

Sjögren sendromu, bir dizi kompleks periferik sinir sistemi anormalliği ile beraberlik göstermektedir. Periferik nöropati hastaların %10'unda görülmektedir (87).

Sjögren sendromunda santral sinir sistemi (SSS) tutulumunun sıklığı tartışmalıdır. Beyin ve spinal kordun herhangi bir kısmı tutulabilir (88-90).

Olası komplikasyonlar ve bazılarının immünsüpresif terapi ile tedavi edilebilmesi açısından SSS tutulumunun erken tanınması önemlidir. Diğer taraftan, nörolojik semptomlar SS başlangıcından önce de gelebilmektedir (82).

Sjögren sendromlu hastalarda uzun dönemde lenfoma görülmesi önemli bir sorundur. Sjögren sendromunda egzokrin bezlerin lenfositik infiltrasyonunun yanı sıra poliklonal B hücre aktivasyonu görülmektedir. Bu durum lenfoma gelişimi için predispozandır (91). Yaşam boyu non-Hodgkin lenfoma gelişme riski SS'de %5'tir, bu da normal popülasyondan 16-44 kat daha fazla risk anlamına gelmektedir (58).

Bir çalışmada Sjögren tanısından ortalama 6.5-7.5 yıl sonra lenfoma tanısı konulmuştur (92).

Sjögren sendromlu hastalarda, lenfoma gelişme riskinin artmış olduğu klinik durumlar; kutanöz vaskülit, periferik nöropati, romatoid faktör pozitifliği, tip II kriyoglobulinemi, anti-Ro/SSA veya anti-La/SSB pozitifliği, tükürük bezinin IL-12 ve 18 salgılayan makrofajlar ve dendritik hücrelerle infiltrasyonudur (93, 94).

1.1.6. Laboratuvar

Sjögren sendromlu hastaların tam kan sayımında anemi ve 1/3 olguda lökopeni görülmektedir. Anemi, kronik hastalık anemisi veya atrofik gastrite eşlik edebilen pernisiyöz anemi şeklindedir. Düşük platelet sayısı da eşlik edebilir ama SLE'den ekarte edilmelidir. Alkalen fosfataz ve transaminazlarda yükseklik, elektrolit bozuklukları ile karşılaşılabilir. Albumin/globulin oranında ters dönme varsa (oran<1 ise) protein elektroforezi yapılmalıdır. Sıklıkla poliklonal gamopati saptanmaktadır. Serum immünglobülin seviyelerinde özellikle IgG sıklıkla yüksektir. Tükürükte de immünglobülin seviyeleri yüksektir. Bu yükselmenin gland destrüksiyonu ile orantılı olduğu düşünülmektedir. ANA yaklaşık olarak %70 hastada pozitiftir. Anti-fosfolipid, ekstrakte edilebilen nükleoproteinlere karşı antikor (ENA), organlara özgü antikorlar (tükürük bezi kanalına, tiroid bezi hücrelerine, mitokondrilere ve mide mukozasına karşı antikorlar) SS'li hastalarda saptanabilir (59).

Anti-Ro/SSA ve anti-La/SSB antikorları, RNA antijenlerine karşı oluşmuş antikorlardır. Ancak SS için özgül değildir. Anti-Ro antikorları primer SS'de % 75, sekonder SS'de % 15 pozitiftir. Negatif olması tanıyı ekarte ettirmez. 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. Anti-La antikorları primer SS'de % 40-50 pozitiftir. Anti-La antikorları, anti-Ro antikorları negatif olanlarda genellikle negatiftir. SLE'li hastalarda bu antikorların pozitiflik oranı %15'dir (87). Alfa-fodrin IgG otoantikorusunun SS tanısında sensitivesinin % 6 ile % 100 arasında spesifitesinin ise % 33 ile % 100 arasında olduğu bildirilmiştir. Alfa-fodrin, aktin bağlı hücre iskeleti ile ilgili aktin bağlayıcı bir proteindir. Alfa-fodrin IgA'nın sensitivesi % 17 ile % 62,6 olarak bildirilmiştir. Yanlış tanıdan uzaklaşmak için alfa-fodrin, SS-A ve SS-B ile beraber kombine olarak taranması önerilmektedir (95).

1.1.7. Oftalmolojik Testler

Schirmer testi ile gözyaşı üretimi ölçülmektedir. Küçük bir steril filtre kağıdı, alt göz kapağının 1/3 lateraline yerleştirilir ve 5 dakika sonra ıslaklığın 5 mm'den az olması, anlamlı kabul edilir (96).

Rose Bengal testi konjonktival epitel lezyonlarını saptamak için kullanılmaktadır. Biomikroskop yardımı ile boyamanın miktarına bakılmaktadır (97).

Gözyaşı kırılma zamanı, keratokonjonktivitis sikka-ilişkili inflamasyonun indirekt bir göstergesi olmasına karşın, oküler semptomların şiddeti ve korneal epitel tutulumu ile korelasyonu, Schirmer testinden daha iyidir (98).

1.1.8. Oral Testler

Tükürük bezi sintigrafisi yüksek duyarlı ancak, hastalığa özgül değildir (99). Sialometri tükürük üretiminin gösterilmesine dayanmaktadır. Aşık SS olan hastalarda tükürük akımı azalmıştır. Tek bir değer SS için tanısal değildir (100).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografiye göre tükürük bezlerini değerlendirmede daha üstündür (101).

Biyopsi, alt dudağın makroskopik olarak normal, travmatize olmamış kısmından alınmalıdır. Alınan dokunun değerlendirmeye uygun olması için en az 4 lobül içermesi gereklidir. En yaygın kabul gören derecelendirme sistemi, her 4 mm²'de 50 veya daha fazla lenfosit içeren fokus sayısıdır. Biriken lenfositlerin çoğu CD4+ T lenfositlerdir (102).

1.1.9. Ayırıcı Tanı

Sjögren sendromunun ayırıcı tanısı kuru göz, kserostomi ve parotis bezi büyümesi ile giden hastalıkları içine almaktadır. Sarkoidoz, SS'nin klinik bulgularını taklit edebilmektedir (103). Minör tükürük bezi biyopsisinde non-kazeifiye granülomların olmaması ve sarkoidozda Ro (SSA) ve La (SSB) antijenlerine karşı antikörlerin görülmemesi ile bu iki hastalık birbirinden ayırt edilebilmektedir (104).

Sjögren sendromu ile klinik olarak benzerlik gösteren diğer hastalıklar; lipoproteinemi (tip II, IV ve V), hipertrigliseridemi, diabetes mellitus, kronik graft-versus-host hastalığı, amiloidoz, insan immün yetmezlik virüsü (HIV), insan T lenfositik virüs-1 (HTLV-1) ve hepatit C virüsü (HCV) ile gelişen enfeksiyöz

hastalıklardır (105). HIV ile enfekte hastalarda sikka semptomları, parotis bezinde büyüme, pulmoner tutulum ve lenfadenopati görülebilmektedir. Bu hastalarda HLA-DR5 alloantijeninin prevalansı yüksektir (106). Bu iki hastalık kolaylıkla birbirinden ayırt edilebilmektedir; HIV ile enfekte hastalar genellikle genç erkeklerdir, anti-Ro ve anti-La antikoru yoktur ve tükürük bezlerindeki lenfositik infiltrat CD8+ T hücrelerden oluşmaktadır (107). Hepatit C virüsü kronik lenfositik sialadenite yol açarak SS'yi taklit etmektedir (108). Bu hastalarda yaş ortalamaları daha yüksek, parotis bezinde büyüme daha az, SS'li hastalara göre karaciğerin hastalıktan etkilenmesi daha fazladır. Diğer taraftan, SS'li hastaların serumlarında da HCV'ye karşı antikoru da nadir değildir (109).

Kuru göz yapan ilaçlar; antihipertansifler (beta bloker, alfa bloker), kas gevşeticiler (methokarbamol), antiparkinson ilaçlar (levodopa, karbidopa), antidepressanlar (amitriptilin), dekonjestanlar (psödoefedrin) şeklinde sıralanabilmektedir (110).

Hipovitaminoz A, musin yapımındaki azalma nedeniyle kuru göze neden olmaktadır (111).

Diyabetes mellitus, malnutrisyon, alkolizmde görülebilen bilateral tükürük bezi büyümesi, SS ile ayırıcı tanıya girmelerine yol açmaktadır (112).

1.1.10. Sjögren Sendromunun Tedavisi

Tedavide amaç; glandüler ve ekstraplandüler semptom ve bulguların kontrolü, sistemik tutulum, organ hasarı ve fonksiyon kaybının önlenmesi, morbidite- mortaliteyi azaltmaktır (113).

Sjögren sendromunun tedavisi asıl olarak lokal uyarıcı tedaviler ve organ tutulumuna göre steroid, hidrosiklorokin ve sistemik immünespresif tedavilerden oluşmaktadır.

Ağız kuruluğu tedavisinde tükürüğün fizyolojik uyarılması şekeriz sakızlarla yapılabilir. Salivix pastil lokal uyarıcı ajan olarak tavsiye edilmektedir (114).

Sjögren sendromunun tedavisinde kullanılan hidrosiklorokin hastaların tükürük akışını %82 oranında artırdığı ve oral infeksiyon sıklığını azalttığı bildirilmiştir. SS'li hastalarda oral kandida infeksiyonlarının tedavisinde topikal antifungal ajanlar tercih edilmektedir. Nistatin, Klotrimazol, Mikonazol'un oral

pastil, jel ve süspansiyon formları tedavide etkili olmaktadır. Klorheksidinli ağız gargaraları mikroorganizma sayısını azaltarak tedaviye yardımcı olabilir (115).

Kuru göz tedavisinde yapay gözyaşı destekleri, eşlik eden sistemik hastalıkların tedavisi (rozasea, blefarit), topikal siklosporin, topikal steroidler de tedavi seçenekleridir (116).

Deride kuruma durumunda tedavi, yeterli deri nemini sağlayacak topikal nemlendiricilerin kullanılmasıdır.

Artritli SS hastaları, aralıklı steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçların kullanımına yanıt verir. Bazen eklem hastalığı kinin, sulfasalazin, metotreksat ve steroid gibi ikinci basamak ilaçların kullanımını gerektirebilir. SS'de yorgunluk, artralji, myalji durumlarında steroid olmayan antiinflatuarlar ve hidroklorokin tedavide faydalı olabilir. Bu bulgular aynı zamanda ağız kuruluğu nedeni ile olan bozulmuş uyku ile de ilişkili olduğu için yeterli ağız kuruluğu tedavisi önemlidir.

Sjögren sendromunda interstisyel akciğer hastalığının standart tedavisi 1 mg/kg/gün prednizolon ve takipte azaltılmasıdır. Prednizolon tedavisi en az altı ay verilip sonrası klinik ve radyolojik bulgularla takip edilir. Sistemik glukokortikoid tedavisine yanıt vermeyen ya da yan etki oluşturan hastalarda azatiopurin (AZA) tedavisi düşünülebilir. Siklofosfamid ve siklosporin, dirençli vakalarda sınırlı sayıda hastada kullanılmıştır.

Sjögren sendromunda renal tutulumda kortikosteroid tedavisi sıklıkla faydalıdır ancak geri dönüşümsüz tübülointerstisyel değişikliklerin varlığında tedavi etkisizdir. Renal tübüler asidozu olan SS hastalarında oral sodyum bikarbonat (0,5–2 mmol/kg günde 4 bölünmüş dozda) önerilmektedir. Glomerulonefrit gelişen hastalarda tek başına kortikosteroid veya kortikosteroidle kombine siklofosfamid kullanımının başarısı değişkendir.

Sjögren sendromunda gastrointestinal bulgulardan olan gastro-özefageal reflü, proton pompa inhibitörleri, motilite artırıcı ajanlar, diyet değişiklikleri ile tedavi edilmektedir. Biliyer siroz birlikteliğinde sistemik tedavi yanında safra tuzu şelatörleri kullanılmaktadır.

Sjögren sendromunda periferik nöropati tedavisinde trisiklik antidepresan ajanlardan, antikolinergik yan etkiler nedeniyle kaçınılmalıdır. Bu nedenle semptomatik tedavi genelde gabapentin ile başlanmalıdır. Eğer periferik nöropati

sistemik vaskülitin bir bulgusu ise kortikosteroid ve siklofosfamid gibi agresif tedavi seçeneği düşünülmelidir. Hayatı tehdit eden santral sinir sistemi bulguları varsa kortikosteroid ve siklofosfamid bazı hastalarda faydalı olmaktadır. Diğer immünsüpresif tedaviler tedavi devamında kullanılmalıdır.

Pilokarpin hidroklorid; rezidüel tükürük bezlerini muskarinik M3 reseptörlerini uyararak gösteren bu preparatın önerilen tedavi dozu günde 3–4 kez 5 mg'dır. En sık gözlenen yan etkileri, aşırı terleme, karın ağrısı, yüzde kızarma ve sık idrara çıkmadır. Pilokarpinin glokom ve astım hastalarında kullanımı kontrendikedir (117).

Sevimelin; tükürük ve gözyaşı bezlerindeki muskarinik M1 ve M3 reseptörlerine bağlanır ve yarılanma ömrü pilokarpin'e göre daha fazladır. Önerilen doz günde 3 kez 30–60 mg'dır. En sık gözlenen yan etkileri aşırı terleme, bulantı, rinit, ishal ve görme bozukluklarıdır. Cevimeline de glokom ve astımı olanlarda kullanılmamalıdır (118).

1.1.10.1. Sistemik tedavide kullanılan ajanlar

Kortikosteroidler; otoimmün ve romatolojik hastalıklarda yaygın bir şekilde kullanılan kortikosteroidler, SS tedavisinde kullanımı ile ilgili az sayıda kanıt sahibidir. Artrit, deri tutulumu ve ciddi yapısal belirtilerde etkili olabilir. Eski bir çalışmada 6 ay boyunca gün aşırı 40 mg prednizolon verildiğinde objektif kuru göz bulgularında düzelme olduğu bildirilmiştir (119). Kontrolsüz açık bir çalışmada düşük doz prednizolonla tükürük miktarının arttığı bildirilmesine karşın, kontrollü bir çalışmada göz ve ağız kuruluşuna katkısı olmadığı bildirilmiştir (120, 121).

Öte yandan SS'nin ciddi ekstraplandüler tutulumlarında, örneğin nörolojik tutulumlarda, akciğer tutulumlarında, sistemik vaskülitlerde, renal tutulumlarda kortikosteroidler tedavinin temel taşı oluştururlar.

Hidroksiklorokin; SS'in kas iskelet sistem belirtileri, yapısal belirtiler ve vaskülitik olmayan deri belirtilerinin tedavisinde başarılı olmaktadır (1). Oral alımında %75'i emilir ve dokuya bağlandıktan sonra yarı ömrü 40 güne kadar uzar. Vücutta melanin içeren deri, retinal pigment gibi yerlerde özellikle birikme eğilimindedir. Bu ilacın etki mekanizması, antijen sunan hücrenin antijen sunumunu engellemek, T hücre aktivasyonunu engellemek biçimindedir (122). Yine RA'lı

hastalarda hidroklorokin periferik mononükleer hücrelerden proinflatuar TNF- α , IL-6, IFN- γ üretimini inhibe ettiği bilinmektedir (123). 6-8 mg/kg/gün dozda kullanılan hidroklorokin yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve poliklonal hipergamaglobulinemisi olan hastalarda kullanılmıştır (11). ESH'de düşme yaptığı, ancak gözyaşı miktarını artırmadığı bildirilmiştir (124). Ancak Tishler ve arkadaşlarının çalışması 12 aylık hidroklorokin tedavisi sonrasında tükürük içindeki IL-6 miktarının azaldığı ve 2 hastada parotis şişliğinin gerilediği gösterilmiştir (126). Kullanım süresi sınırlı hastalarda hidroklorokin etkisinin kliniğe yansıyamadığı, kuru ağız bulgularının 24 ay gibi daha uzun dönemli kontrollü çalışmalarla değerlendirilmesi gerektiği öne sürülmüştür (125). řu anki bilgilerimize göre hidroklorokin SS'de etkinliği en iyi bilinen ve yan etkisi en az olan ilaçtır.

Metotreksat; RA tedavisinde uzun yıllardır başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Kimyasal yapısı folik aside oldukça benzerdir. Metotreksat bağırsaklardan emildikten sonra %50 oranında proteinlere bağlanır ve %10 oranında OH-metotreksat olarak dolaşımda yer alır. Hücre içinde poliglutamatlđ formuna dönüşür. Bu form metotreksatın hücre içindeki kalma süresini oldukça uzatır ve asıl anti-inflatuar etkisinden sorumlu formdur (126). Metotreksat etkisini folik asit metabolizması inhibisyonu, apoptoz indüksiyonu, adezyon moleküllerinin ekspresyonunun inhibisyonu, sitokin düzenlenmesi (Th1 yolağın baskılanması, Th2 yolağının etkinleşmesi), immunoglobulin üretiminin azalması, siklooksijenaz ve lipooksijenaz inhibisyonu yoluyla göstermektedir. RA olan sekonder SS'li hastalarda metotreksatın etkisi ile ilgili çok fazla bilgi yoktur. Skopouli ve ark. (127) 18 primer SS'li hastada 1 yıllık, haftada 10-15 mg (0,2 mg/kg) metotreksat kullanımının güvenlik ve etkinliği araştırmıştır. Bu çalışmada subjektif kuru ağız ve kuru göz belirtilerinde önemli derecede düzelme gözlenmiş, fakat objektif testler olan schirmer, rose bengal, gözyaşı filmi kırılma zamanında düzelmeler gözlenmemiştir. Parotis bezinin büyüme sıklığında ve purpura gelişiminde azalma saptanmıştır.

Azatiopurin; allograft rejeksiyon baskılanmasında yaygın bir şekilde ve otoimmün hastalıkların bazılarında (SLE, otoimmün hepatit) kullanılmaktadır. Price ve arkadaşlarının çift kör, plasebo kontrollü çalışmasında (128) komplikasyon gelişmemiş 25 primer SS hastasında 6 ay süreyle düşük doz AZA (1 mg/kg/gün) ile

linik, serolojik ve histolojik olarak düzelme görülmemiştir. Diğer taraftan akciğerde interstisyel fibroz gelişen 11 primer SS hastasında 6 ay uygulanan 100 mg/gün AZA tedavisinden sonra bu hastaların prognozunda iyileşme olduğu bildirilmiştir (129).

Sulfasalazin; primer SS'in hayvan modelinde denenmiş, tükürük bezi histolojisinde bir düzelme sağlamamıştır (130). Bunun yanısıra, sulfasalazin kullanan primer SS'li hastalarda menenjit, SLE, fulminan hepatit gibi ek hastalıklar ortaya çıktığı bildirilmektedir (131, 132).

Leflunamid; diğerlerinden yapısal olarak farklı, yeni temel etkili ilaçlardandır, enzimatik olarak (dihidro-orotat dehidrogenaz enzimini inhibe ederek) de novo primidin sentezini inhibe eder, stimule edilmiş lenfositlerin hücre dönüşümünü durdurur, B lenfositlerin antikor yanıtını baskılar, Th1 hücre gelişimini ve bunun Th2'ye dönüşümünü önler. Faz 2, açık etiketli pilot bir çalışma olarak, primer SS'li 15 hastada kullanılmıştır (133). 24 haftada genel yorgunlukta azalma ve fiziksel fonksiyonlarda düzelme görülmüştür. IgG düzeyleri azalmıştır. Schirmer testinde iyileşme yapmıştır.

Kalsinörin inhibitörleri; siklosporin, takrolimus etkin bir şekilde T hücrelerinin IL-2 üretimini inhibe eder. Drosos ve arkadaşlarının çift kör, plasebo kontrollü yaptığı bir çalışmada, 20 primer SS hastası 6 ay süreyle 5mg/kg siklosporin A tedavisi almıştır. Tedavi edilen hastalarda subjektif ölçümlerden, kserostomi, kseroftalmi ve parotid genişlemesi düzelmiş, fakat istatistiksel olarak sadece kserostomi anlamlı bulunmuştur. Objektif ölçümler (schirmer testi, parotid akım hızı) düzelmemiştir. Tekrar yapılan tükürük bezi biyopsileri tedavi alan 2 hastada düzelme görülürken, birinde kötüleşme ve 5 hastada aynı dercede kalmıştır. Plasebo alan grupta ise tükürük bezi biyopsileri 6 hastada kötüleşmiş, 2 hastada ise sabit kalmıştır. 9 siklosporin, 9 plasebo hastası toplam 1 yıl olacak şekilde 6 ay daha izlenmiştir. Sonuçlar ilk 6 aydakinden farklılık göstermemiştir. Farklı olarak, oftalmik topikal siklosporin A kullanımı oküler sikka belirtilerinde ve gözyaşı üretiminde önemli düzelmeler sağladığı için, kuru gözün eşlik ettiği keratokonjunktivitis sikkada kullanımı önerilmektedir (134). Kalsinörin inhibitörü olan takrolimus, siklosporin A'dan daha potenttir. Klinikte takrolimus rejekte organ transplantasyonunda kullanılmaktadır. SS benzeri sendrom geliştirilen farelerde yapılan çalışmada takrolimus, erken dönemde lakrimal ve submandibular bezlerde

mononükleer infiltrasyonda önemli derecede azalma yaptığı fakat geç dönemde herhangi bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (135).

Siklofosfamid ve Mikofenolat Mofetil (MMF); bağ dokusu hastalıklarında hayatı tehdit eden organ tutuluşlarında siklofosfamid gerekebilir (136). Ancak primer SS hastalarında lenfoma sıklığı fazla olduğu için siklofosfamid kullanımında dikkatli olmak gerekir. Siklofosfamidin yan etkilerinden dolayı mikofenolat mofetil ayrı bir seçenek olarak düşünülebilir. Ayrıca sklerit ve üveit gibi inflamatuvar göz hastalıklarında kortikosteroidten kurtarıcı ajan olarak etkili olmuştur (137). Ancak henüz literatürde primer SS'de kuruluk semptomları veya sistemik bulguların tedavisinde MMF'in etkisini gösterir yayın bulunmamaktadır.

Anti-Tümör nekroz faktör- α tedavileri; primer SS'li hastaların glandüler kesitlerinde TNF- α 'yı içeren aşırı sitokin sunumu saptanmıştır (138). Glandüler T lenfositlerden salgılanan TNF- α , Fas induksiyonu aracılığı ile glandüler epitelin apoptozuna yol açar (139). Asiner hücre kültürlerinde TNF- α 'nın indüklediği metalloproteinazların blokajı, aberran morfogenezini önlediği için, primer SS'de anti-TNF- α tedavisinin de etkinliği araştırılmıştır. İnfliksımab ile yapılan pilot çalışmada, klinik ve fonksiyonel parametrelerde istatistiksel anlamlı düzeltilmeler görülmüştür (140) ve çalışmaya başlayan 16 primer SS hastasının 10'unun bir yıl izleminde bu iyilik sürmüştür (141). Ancak ardından yapılan büyük randomize, çift kör, plasebo kontrollü infliximab monoterapi çalışmasında bu sonuç elde edilememiştir ve gamaglobülinlerde artış görülmüştür (142). Diğer bir anti-TNF- α inhibitörü olan etanersept ile yapılan iki pilot çalışmada sonuçlar olumsuzdur (143, 144). ESH'de düşme ve yorgunlukta azalma ile biraz etkili olduğu ileri sürülmüştür (144). Yine TNF- α 'yı inhibe etme etkisi olan thalidomid ile primer SS'li hastalarda randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma, periferik nöropati, sedasyon, postural hipotansiyon, raş, vaskülit, ödem gibi yan etkiler nedeniyle çalışma erken dönemde kesilmiştir (145).

B hücre azaltıcı tedaviler; B hücre yüzey molekülü CD20'ye karşı geliştirilmiş şimerik antikor yapısındaki Rituksımab, SLE ve RA gibi otoimmün hastalıklarda kullanılmaktadır (146). Primer SS'de öncelikle lenfoma ile komplike olmuş olgularda kullanılmış, lenfomanın remisyonu veya stabilizasyonu sağlanması yanı sıra, SS kliniğinde düzeltilmeler görülmüştür (147, 148). Yedisinde MALT tipi

lenfoma olan 15 primer SS'li hastanın alındığı kontrolsüz, açık bir çalışmada, remisyon veya stabilizasyon saptanmıştır. Ayrıca rezidüel bez kapasitesi olan hastalarda tükürük ve gözyaşı bezi fonksiyonları düzelmiştir (149). İkisinde lenfoma olan 6 primer SS'li hastanın rituksimab kullandığı başka bir çalışmada parotis bez şişliği, artralji, krioglobulinemik vaskülit kliniğinde, yüksek RF düzeyinde gerileme görülmüştür (150). Primer SS ile ilişkili agresif lenfoma olan 6 hastaya siklofosamid, vinkristin, prednizolonla birlikte rituksimab verildiğinde hastaların tümünde tam remisyon sağlanmıştır (151). Bunun yanısıra periferel nöropati, vaskülit, tip 2 kriyoglobulinler kaybolmuş, C4 düzeyi yükselmiştir. Ancak ANA, anti-Ro ve anti-La antikor düzeyleri değişmemiştir. Bu durum, rituksimabın antikor üreten B hücrelerine ve uzun ömürlü plazma hücrelerine etki etmediğini göstermektedir. Diğer çalışmaların tersine, minör tükürük bezi histolojisi ve kuruluk semptomlarında düzelme olmamıştır (149, 152-154). Tükürük bezleri rituksimabın etkisinden korunuyor görünmektedir (155).

B hücrelerini azaltan diğer bir ilaç olan, epratuzumab'tır. B hücre reseptörünün (BCR) yardımcı reseptörü olan, B hücre spesifik transmembran proteini CD22'ye karşı gelişen humanize otoantikordur. CD22, BCR sinyalizasyonunun negatif regülatörüdür (156). Sadece matür B hücre üzerinde bulunur, B hücre aktivasyonundan sonra ve plazma hücresinde bulunmaz (157). Epratuzumab B hücreli lenfomalarda ve sonyıllarda SLE ve primer SS'de kullanılmıştır (158, 159). Rituksimabın akut sitotoksik antikoretkisine göre, epratuzumab, B hücre sayısını orta derecede azaltır ve daha çok immunmodülatör etkilidir (160). Açık etiketli, kontrolsüz primer SS çalışmasında epratuzumab, güvenli ve iyi tolere edilebilir bulunmuştur (159).

B hücrelerinin yaşaması ve matürasyonu için önemli bir sitokin olan BAFF'ın primer SS patogeneğinde B hücre aktivasyonu ve otoantikor üretiminde önemli role sahip olduğu düşünülmektedir (161). Bu sistemi antagonize eden ajanların primer SS tedavisinde yeri olabilir. Bu arada, rituximab tedavisi ile B hücre sayısı azaltılınca BAFF serum düzeyi yükselip, potansiyel olarak otoreaktif B hücrelerini uyarıp hastalığı aktive edebilir (162). Bu nedenle BAFF antagonist tedavisi, dirençli olgularda rituximab infüzyonu sonrası remisyonun uzamasına katkı sağlayabilir.

T hücrelerini baskılayan tedaviler; T hücrelerini inhibe etmek için CTLA-4 veya LFA-1 ile ICAM bağlantısını hedefleyen tedaviler etkili olabilir (1). Primer SS'de serumda ve tükürük bezinde yüksek miktarda bulunan IL-10, IL-18 inhibisyonu tedavide katkı sağlayabilir (163, 164).

1.1.10.2. Sjögren Sendromunda Alınacak Önlemler

Ağız kuruluğu yakınması olanlara gün içerisinde bol miktarda su, öğün aralarında ise süt tüketmeleri önerilir (165). Ağız hijyenini sağlamaları konusunda eğitilmeli ve hareketli protezlerini düzenli olarak dezenfekte etmeleri sağlanmalıdır.

Sjögren sendromlu hastaları diş çürüğü açısından yüksek risk taşıdıklarından rutin olarak 3-4 ay aralıklarla diş hekimleri tarafından kontrol edilmeli ve çürük önleyici programların uygulanması gerekmektedir. Hasta için uygun fırçalama tekniği belirlenmeli ve plağı temizlemek için arayüz fırçaları, elektrikli fırçalar önerilmeli ve hasta diş ipi kullanımı konusunda eğitilmelidir. Özellikle flor içeren antibakteriyal özelliği olan ve ağız kuruluğu yaratmayan diş macunları tercih edilmelidir (166).

Kuru gözü daha da ağırlaştırıcı ilaçların (antihistaminik, diüretik, antikolinergik, antidepresan) kullanımlarından mümkün olduğunca uzaklaşılmalı, oküler yüzeylerde buharlaşmayı hızlandıran nemsiz, yüksek hava akımlı ortamlardan uzaklaşılmalı ve ortam nemi artırılmalıdır. Bilgisayar başındaki çalışma programının ve çalışma pozisyonunun düzenlenmesi oldukça önemlidir bu amaçla 45 dakikada bir 15 dakika süreyle gözü yormayan başka uğraşlara yönelmesi, ekran üst seviyesinin göz seviyesinde olacak şekilde tutulması gerekmektedir.

1.2. Sistemik Lupus Eritematoz

1.2.1. Tanım ve Tarihçe

Sistemik lupus eritematoz, patojenik otoantikorların ve immün komplekslerin birçok organı hedef aldığı, kronik inflamatuvar ve otoimmün bir hastalıktır.

Hücre yapısından özellikle çekirdek komponentlerine karşı oluşan antikorlar ve bunlarla ilişkili immün kompleks yapıların sebep olduğu inflamasyon hastalığının patogenezinin sorumlusu tutulmaktadır (167).

Çok hafif formlarından önemli morbidite ve mortaliteye neden olabilecek major organ tutulumlarına kadar geniş bir klinik spektrum içinde, alevlenme ve remisyonlarla seyreder.

Sistemik lupus eritematoz hastalarında erken ölümler çoğunlukla aktif SLE ve eş zamanlı enfeksiyonlara, geç ölümler ise temel olarak aterosklerotik hastalıklara bağlıdır.

“Lupus” latince “kurt” anlamına gelip, ilk kez orta çağda, kurt ısırığını andıran eroziv cilt lezyonları için kullanılmıştır. 1846’da Viyanalı hekim Ferdinand von Hebra (1816-1880) malar rash için kelebek metaforunu kullanmıştır. Aynı zamanda ilk kez “lupus eritematoz” terimini kullanıp, hastalıkla ilgili ilk görselleri 1856’da “Atlas of Skin Diseases” adlı kitabında yayınlayan hekimdir. Lupusun, visseral tutulumları olan sistemik bir hastalık olduğu Moris Kaposi tarafından farkedilmiştir (1837-1902). Diğer önemli bir kilometre taşı da, SLE’de sifilis testinin yanlış pozitifliğinin, 1909’da Almanya’da Reinhart ve Hauck tarafından tanımlanmasıdır. Ardından 1923’de New York’ta Libman ve Sacks tarafından endokardit lezyonları, 1935’te Baehr tarafından glomerüler değişiklikler tanımlanmış ve 1941’de Klemperer, Pollack ve Baehr tarafından “yaygın konnektif doku hastalığı” terimi kullanılmıştır. Lupus için modern devir ise 1948’de Mayo Klinik’te Hargraves, Richmond ve Morton (168) tarafından “LE” hücresinin keşfiyle başlamıştır.

Sistemik lupus eritematozda hastalık aktivitesinin objektif olarak değerlendirilebilmesi için çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. En çok kullanılanları BILAG, SLEDAI ve SLAM skorlarıdır. Bu ölçekler, klinik çalışmalarda kullanılmak üzere geliştirilmiş olup hastalık aktivitesini, tedavi gereksinimlerini esas alarak skorlayan ve tutulan tüm organ ve sistemleri ele almaktadır (169, 170).

Hastalık aktivitesi gibi, hastalığa bağlı geri dönüşümü olmayan değişiklikleri ele alan hasar/sekel skorları da mevcuttur. “The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index” bu amaçla en yaygın kullanım gören skorlama sistemidir (170).

1.2.2. Sistemik Lupus Eritematoz'un Epidemiyolojisi

Sistemik lupus eritematoz sıklığı açısından toplumlara göre farklılıklar bulunmaktadır. Ortalama SLE prevalansının Amerika'da 15-50/100.000 olduğu düşünülmektedir (171). Birmingham çalışmasında SLE prevalansı beyazlarda 20.7/100.000 olarak saptanırken, Afrika kökenlilerde 5 kat daha fazla (111.8/100.000) ve Asya kökenlilerde ise 2 kat daha fazla (46,7/100.000) olarak saptanmıştır (172). Diğer toplumlarda da değişen oranlarda prevalans değerleri bildirilmiştir. Bununla birlikte ülkemizde, Çakır (173) Trakya bölgesinde romatolojik hastalıkların sıklığını araştırmak üzere 17835 kişi üzerinde yaptıkları tarama çalışmasında SLE prevalansı 59/100000 olarak bulunmuştur.

Çalışmalarda kadın cinsten lupus sıklığının belirgin olarak daha fazla olduğu görülmüş ve hastalığın en sık olarak 3.-4. dekatlarda ortaya çıktığı tespit edilmiştir. Genel popülasyonda kadın/erkek oranı 6-10/1 kadardır. Çocuk ve yaşlılarda bu oran 2/1'e kadar inmektedir (174).

Araştırmalar sonucunda 10 yıllık sağkalım oranlarının %77-80, 20 yıllık sağkalım oranlarının ise %70'lere ulaştığı gösterilmiştir (175, 176). Hastalığa bağlı sağkalım oranlarının artması, hastaların daha erken tanı almasına, tedavide kullanılan ajanların artması ve yan etkilerinin en iyi şekilde takip edilmesine bağlanmıştır (177).

1.2.3. Patogenez

Endojen nükleer antijenlere karşı oluşan immün cevap SLE'de karakteristiktir. Apoptotik hücrelerden salınan otoantijenler dendritik hücreler tarafından T lenfositlere sunulur ve T lenfositleri aktifleştirir. Aktive T hücreleri IL10 ve IL23 gibi sitokinler ve CD40L ve CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4) gibi hücre yüzey molekülleri aracılığıyla B lenfositleriyle etkileşim antikor üretmelerine neden olur. Otoantikorların bu antijenle aktive edilmiş T hücreye bağımlı üretimine ek olarak, T hücrelerinden bağımsız, B hücre antijen reseptörü (BCR) ve TLR sinyal yolağı ilişkili B hücre stimülasyonu da tanımlanmıştır. SLE patogenezinde çok sayıda hücre ve molekülün katıldığı apoptoz, doğal ve adaptif immün cevap mekanizmaları rol oynamaktadır (168).

1.2.4. Tanı

Tanı için aşağıdaki kriterlerden 4 veya daha fazlası pozitif olmalıdır (En az 1'i klinik, 1'immünolojik) (Tablo 3). Biyopsi ile kanıtlanmış lupus nefriti varsa ANA veya Anti-dsDNA pozitifliği yeterlidir (178).

Tablo 3. 2012 SLICC SLE Tanı Kriterleri

Klinik kriterler	İmmünolojik kriterler
1) Akut kutanöz rash	-ANA
2) Kronik kutanöz rash	- Anti ds DNA
3) Skar bırakmayan alopesi	- Anti Sm
4) Oral ya da nazal ülser	- Antifosfolipid antikor sendromu (Lupus antikoagulanu, yanlış pozitif hızlı plazma reagin antikorunu, antikardiyoplipin antikorunu, anti beta 2 glikoprotein I antikorunu)
5) En az iki eklemde sinovit ya da en az iki eklemde hassasiyet ile birlikte 30 dakika süren sabah tutukluğu	- Düşük kompleman düzeyi
6) Serozit (Plörit, perikardit)	- Hemolitik anemi olmadan coombs testi pozitifliği
7) Renal tutulum (proteinüri, eritrosit silendirleri)	
8) Nörolojik tutulum	
- Psikoz	
- Nöbet geçirme	
- Mononöritis multipleks	
- Miyelit	
- Periferik ya da kraniyal nöropati	
- Konfüzyon	
9) Hemolitik anemi	
10) Lökopeni-Lenfopeni	
11) Trombositopeni	

1.2.5. Klinik

Halsizlik, yorgunluk ateş ve kilo kaybı gibi konstitüsyonel semptomlar, SLE'nin en yaygın belirtileridir. Bu belirtilerin varlığı klinisyene SLE tanısında veya alevlenmenin saptanmasında tek başlarına yardımcı olmaz. Çünkü enfeksiyon gelişimi veya fibromyaljide de bu belirtiler görülebilir.

1.2.5.1. Cilt tutulumu ve fotosensitivite

Sistemik lupus eritematozda cilt ve müköz membran bulguları çok değişkendir ve diğer organlardaki hastalık aktivitesiyle ilişki göstermeyebilir. Cilt bulguları akut, subakut veya kronik şekilde olabilir.

Akut kütanöz lupus eritematoz; sıklıkla malar bölgelerde ve simetrik olup güneşe maruziyet sonrası eritem ve ödemle karakterizedir. Ani başlangıçlıdır ve skar bırakmaz. Nazolabiyal olukların açık kalması, papül ve püstüle lezyonların

olmaması, akne rozeadan ayırımında yardımcıdır. Gövdenin üst kısmında ve güneşe maruz kalan boyun, kol ve bacak ekstansör yüzlerinde yamalı tarzda makülopapüler döküntü daha sıktır (179).

Subakut lupus eritematoz; simetrik, yaygın, yüzeysel ve skar bırakmayan lezyonlardır. Boyun, omuzlar, üst gövde, ellerin ekstansör yüzlerinde görülür. Küçük fotosensitif papül ve plaklarla başlar; papüloskuamoz veya anüler polikistik formlar şekline dönüşür. Anti-Ro antikoru varlığı, C2 ve C4 genetik eksikliği ile karakterizedir (179).

Kronik kutanöz lupus eritematoz (diskoid); yüzde, kafa derisinde, kulak ve boyunda eritematöz papül veya plaklarla başlar ve skar bırakır. SLE'ye transformasyon % 1-5 oranındadır ve % 90-95 deride sınırlıdır. Zamanla merkezden çevreye doğru genişleyerek plak şeklini alır. İyileşme döneminde lezyonların periferinde hiperpigmentasyon, merkezinde hipopigmentasyon, atrofi, telenjektazi ve deride skar bırakan alopesi bulunur (180).

Deri biyopsileri incelendiğinde subakut formda süperfisiyal tutulum, diskoid formda ise daha derine infiltrasyon görülür. Subakut formda epidermal IgG depozitleri vardır, diğer formlarda dermo-epidermal bileşkede klasik lupus bandı bulunur (180). Bu durum subakutta antikor aracılı, diskoidde ise T hücre aracılı sitotoksik patojenik mekanizmalar olduğuna işaret etmektedir (181).

Fotosensitivite, güneş ışığına anormal reaksiyon olarak tanımlanır. Hastaların 1/3 ile 2/3'ünde görülür. Döküntüye yol açar ve aynı zamanda sistemik hastalık aktivitesini ağırlaştırarak hastanın yaşam kalitesini kötüleştirir. UV-A, UV-B ve floresan ışık hastalık aktivitesini arttırabilir. Fotosensitivite Anti-Ro pozitifliği ile ilişkilidir. Anti-Ro (+) hastaların % 70'i fotosensitiftir (182). UV ışık, endojen çözünebilir sitoplazmik antijenlerin (SsA, SsB, Sm gibi) plazma membranına translokasyonunu indükleyerek patojenik otoantikor oluşumuna yol açabilir (182).

Alopesi aktif hastalığın tipik bulgularındandır ve diffüz veya yamalı tarzda olabilir. Hastalığın remisyon döneminde saçların yeniden çıktığı görülebilir (179).

1.2.5.2. Eklem tutulumu

Artralji ve hafif artritle birlikte sabah tutukluğu SLE'nin en sık ilk manifestasyonudur. Hastalığın izlemi sırasında % 75'e yakın hastada gerçek artrit

görülür (183). Genelde intermitandır, simetrik olup tüm eklemlerde görülebilse de en sık el küçük eklemleri, el bilekleri ve dizler tutulur. Bazen geçiçi olabilir ve subjektif ağrı objektif artrit bulgularından daha belirgindir. Tenosinovit, SLE sinovitinin erken belirtisi olabilir ve tendon rüptürüne yol açabilir (183).

Artrit çoğu hastada ilk bulgudur ancak yanlışlıkla hastalar RA olarak değerlendirilmiş olabilir. SLE hastalarında artropatide seyrek olarak nodül ve eklem deformitesi gelişir. RA ve SLE'nin bir arada olduğu Rhupus overlap bazı hastalarda görülebilir. Yüzde 10'a yaklaşan hastada RA'ya benzer el deformiteleri görülür (183). Non-eroziv deformite bırakan bu durum, romatizmal ateşi takip eden artropatiye benzerliği nedeniyle Jaccoud artropatisi olarak adlandırılır. Başlangıçta subluksasyonlara bağlı deformite geri dönüşümlü iken, kontraktür ve kas atrofilerinden sonra kalıcı hale geçer. Ayaklarda, omuzda veya dizlerde de olabilir. Radyolojide erozyon olmaması ve deformitenin başlangıçta geri dönüşümlü olması ile RA'dan ayrılır (183).

1.2.5.3. Myalji-Myozit

Sistemik lupus eritematoz hastaları kas ağrısı ve güçsüzlükten yakınabilirler. Artrite ikincil veya kortikosteroid ve antimalaryal kullanımıyla ilişkili myopati görülebilir. İlaveten gerçek kas inflamasyonu da olabilir (183).

1.2.5.4. Osteonekroz

Sistemik lupus eritematozun ileri dönemlerinde özellikle çok küçük bölgelere lokalize, sıklıkla kalçalarda akut eklem ağrısı, osteonekroz gelişiminin belirtisidir. Çoğu geniş seride, osteonekroz hastalarının % 10'unda hastalığın herhangi bir döneminde görülmektedir (183).

Osteonekrozlu hastalar genelde daha gençtir ve lupus ile osteonekroz tanısı arası yaklaşık 4 yıldır. Osteonekrozlu hastaların %50-67'sinde ileri dönemlerde başka bölgeleri de etkilenecektir. Tipik olarak hastalıklarının seyri boyunca yüksek doz steroid alanlarda görülür. Henüz patogenezi konusunda fikir birliğine varılamamıştır. Yeni bir vaka kontrol çalışmasında osteonekrozun, artrit öyküsü, steroid ve sitotoksik tedavi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (183). Osteonekroz yaşam beklentisini azaltmamakla birlikte fiziksel yetersizlik oluşturmaktadır.

1.2.5.5. Renal tutulum

Böbrekler, SLE'de en sık etkilenen organlardır. Böbrek yetmezliği veya nefrotik sendrom gelişene kadar hastalarda renal tutulum belirti vermeyebilir. Enfeksiyon yokluğunda hematüri (>5 eritrosit/hpf) veya piyüri (>5 beyaz küre/hpf) veya ikisinin birlikte olması ve serum kreatininde yükselme klinik böbrek hastalığının bulgusudur (184). Işık mikroskopisine ek olarak elektron ve immün floresan mikroskopla yaklaşık tüm lupuslu hastaların böbrek biyopsisinde değişiklikler saptandığı bildirilmiştir (185).

Serolojik anormallikler, klinik renal tutulum bulgularının ortaya çıkışından aylar önce gelişebilir. İdrar sediment ve protein ekskresyonu miktarının izlenmesi tedavi monitorizasyonunda önemli takip kriterleridir. Standart böbrek fonksiyon testleri (serum kreatinin düzeyi ve kreatinin klirensi) glomerulonefritin ciddiyetini daha düşük oranda belirlemesi nedeniyle duyarlı olmayan indikatörlerdir (185).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) lupus nefritini ışık, immünfloresan ve elektron mikroskobu bulgularındaki değişikliklere göre sınıflandırmıştır. En sık klas IV diffüz proliferatif glomerülonefrit görülürken, klas II ve klas V benzer sıklıklarda bunu takip etmektedir.

Lupus nefriti hastalarında hipertansiyon, renal hastalığın progresyonu ve mortalite ile ilişkilidir. Nefrit süresinin veya renal fonksiyonlardaki değişiklik oranının detaylı kaydedilmesi, reversibl ve irreversibl değişikliklerin saptanmasında önemli bir parametredir. Birçok çalışmada prognostik faktörler olarak bilinen aktif histolojik bulgularının (sellüler kresentler, fibrinoid nekroz, subendotelyal immün depozitler) kronik irreversibl morfolojik belirtilerle (interstisyel fibrosis, tübüler atrofi ve glomerular skleroz) kombine olduğu görülmüştür (186).

Tablo 4.WHO Lupus Nefriti sınıflaması:

Klas I A:

Normal veya minimal hastalık
Bütün tekniklerle bulgu yok

Klas I B:

IM ile normal, EM ve İF ile depozitler (+)

Klas II:

Pür mezengiyal değişiklikler

Klas III A

Fokal segmental glomerulonefrit

Klas III B

Fokal proliferatif glomerulonefrit

Klas IV

Diffüz proliferatif glomerulonefrit

Klas V

Diffüz membranöz glomerulonefrit

Klas VI

İlerlemiş sklerozan glomerulonefrit

IM; ışık mikroskobu, EM; elektron mikroskobu, IF; immünfloresan

1.2.5.6. Pulmoner tutulum

Sistemik lupus eritematozda pulmoner tutulum oldukça siktir ve plevral efüzyon, plörezi, akut lupus pnömonisi, alveolar hemoraji, pulmoner hipertansiyon veya interstisyel akciğer hastalığı şeklinde görülebilir. Tutulum, göğüs radyoyojisi veya solunum fonksiyon testindeki insidental bulgulardan, akut-kronik hastalığa kadar geniş bir spektrum içerisinde. Akut pulmoner hastalık, yaygın lupus aktivitesiyle ilişkili gelişirken; kronik pulmoner tutulum, diğer organlardaki hastalık aktivitesinden bağımsız ilerleyebilir. Havayolunun ciddi inflamasyonu pek görülmez ancak akut hava yolu kapanması rapor edilmiştir (187).

Akut lupus pnömonisi ve alveolar hemoraji; lupus pnömonisi sık değildir. Alveolo-kapiller üniteye akut hasar sonucu oluşur ve hayatı tehdit eder. Altta yatan enfeksiyon bulgusu olmadan ani ateş, hipoksemi, dispne, akciğer grafisinde yamalı infiltrasyon ile karakterizedir. Alveolar hemorajik sendrom daha az görülür ve benzer prezentasyondadır. Akut respiratuar distress sendromu (ARDS) kliniğine benzer ve muhtemelen vaskülite ikincildir. Akciğerlere kanamadan dolayı hemoglobinde düşme vardır ve mortal seyredebilir (187).

İnterstisyel akciğer hastalığı; akut pnömoni sonrasında veya sinsi olarak gelişebilir. Radyolojik bulgular semptomlardan daha sık olabilir. Tedavi edilebilir inflamatuvar alveolit ile kronik fibrozisin ayrımının yapılması, uygun tedavi yaklaşımı için gereklidir (187).

Plevral efüzyon; genellikle hafif seyirlidir. Eksuda karakterinde ve bilateral olabilir.

Pulmoner hipertansiyon; lupusun komplikasyonu olarak, artmış sıklıkta primer pulmoner hipertansiyon tanısı konmaktadır. Genel lupuslu popülasyonda %25 oranında görülür (187).

1.2.5.7. Kardiyovasküler sistem tutulumu

Sistemik lupus eritematozda kardiyovasküler tutulum, son yıllarda artan oranlarda dikkati çekmektedir. Gelişmiş tanısal metodlarla prospektif çalışmalar sonucu kapak hastalıkları, myokardiyal disfonksiyon ve perikardiyal hastalıklar gibi hastalıkların prevalansı artmıştır (188).

Perikardit SLE’de en sık görülen kardiyak tutulum şeklidir. Otopsi serilerinde sıklık %60’a ulaşmaktadır. Ekokardiyografi ile az miktarda perikardiyal efüzyona hastalarda sıklıkla rastlanabilmektedir. Akut perikardit bazen lupusun ilk bulgusu olabilir (189).

Lupus ilişkili valvüler anormallikler, kapak disfonksiyonu varlığında veya yokluğunda kapakçıklarda kalınlaşma ve Libman-Sacks endokarditi (non-bakteriyel verrüköz endokardit) şeklinde olabilir (190). SLE hastalarında emboli geliştiğinde Libman-Sacks endokarditi araştırılmalıdır.

Miyokardite bağlı aritmiler, ileti defektleri, kardiyomegali, taşikardi ve ani ölümler görülebilir. Klinik olarak silik olmasına rağmen, Doppler ekokardiyografi ile aktif dönem sol ventrikül disfonksiyonu %60 hastada saptanabilir (188).

Sistemik lupus eritematoz morbidite ve mortalitesinde koroner arter hastalığının önemli rolü vardır ve bu popülasyondaki ölümlerin 1/3’ünden koroner arter hastalığı sorumlu tutulmaktadır (191).

Sistemik lupus eritematozda bimodal mortalite modelinin tanımlanmasından sonra, koroner arter hastalığı, SLE hastalarında major mortalite ve morbidite nedeni olarak kabul edilmektedir. Popülasyon kaynaklı çalışmalarda lupusta koroner arter

hastalığından tahmin edilen mortalite oranı normal popülasyona göre 9 kat fazladır (192, 193).

1.2.5.8. Nöropsikiyatrik tutulum

Nöropsikiyatrik semptomlar SLE 'de siktir. Santral, periferik ve otonom sinir sistemi tutulabilir.

Nöropsikiyatrik lupus;

a) Primer olaylar (direkt olarak immün aracılı merkezi sinir sistemi (MSS) hasarından kaynaklanan)

b) Sekonder olaylar (diğer organ hastalıkları ve tedavi komplikasyonları sonucu görülenler) olarak ikiye ayrılabilir (194).

Nöropsikiyatrik lupusun patogenezinde vaskülopati ve nadir olarak vaskülit, lökoaglutinasyon veya tromboza bağlı vasküler oklüzyon ve antikor aracılı hücresel hasar veya disfonksiyonun rol aldığı düşünülmektedir. Multifokal serebral mikroyenfarktlarla ilişkili mikrovasküler hasar predominant histolojik bulgudur, vaskülit ise nadirdir (194).

Non-narkotik analjeziklere yanıtız başağrıları lupuslu hastalarda en sık nörolojik bulgudur. Başağrısı migren tipinde olabilir ve diğer nörolojik bulgularla birlikte görülebilir. Frank psikozu SLE manifestasyonu olarak uzun süredir tanımlanmaktadır. Bazı hastalarda kortikosteroid kullanımı psikoz oluşumundan sorumlu tutulmaktadır. Organik beyin sendromu, sıklıkla değişik derecelerde hafıza bozukluğu, apati, oryantasyon ve entellektüel kayıp ile başlayabilir. Ciddi vakalarda ajitasyon, deliryum, stupor, koma görülebilir. Tanı için klinik değerlendirme ile sepsis, üremi ve ciddi hipertansiyonun ekarte edilmesi gerekir (194).

1.2.5.9. Lenfadenopati-Splenomegali

Lenfadenopati, hastaların %40'ında görülen bir durumdur. Genelde hastalık başlangıcında ya da alevlenmelerle birlikte dir. Lenf nodları, tipik olarak yumuşak kıvamlıdır, hassas değildir ve genelde konglomere olmazlar. Servikal, aksiller ve inguinal bölgede bulunma eğilimindedirler. Splenomegali, hastaların %10-45'inde görülür. Genellikle aktif hastalığın bir parçasıdır ve sitopenilerle ilişkili olması gerekmez (168).

1.2.5.10. Hematolojik tutulum

Sistemik lupus eritematoz de hematolojik anormallikler yaygındır ve hastalığın başlangıç semptom ve bulgusu olabilirler. Major klinik bozukluklar; anemi, lökopeni, trombositopeni ve antifosfolipid sendromudur.

Anemi, SLE'de yaygındır ve hastalık aktivitesiyle korelasyon gösterir. Patogenezinde; kronik hastalık anemisi, hemoliz (otoimmün veya mikroanjiopatik), kan kaybı, renal yetmezlik, ilaçlar, enfeksiyonlar, hipersplenizm, miyelodisplazi, miyelofibrozis ve aplastik anemi rol oynayabilir (168).

Lökopeni siktir ve genellikle hastalık aktivitesiyle ilişkilidir. Lökosit sayısının $<4500/\text{mm}^3$ olması hastaların %30-40'ında görülen bir durumdur. Lenfositopeni ($<1500/\text{mm}^3$) ise hastaların yaklaşık %20'sinde görülür (168).

Hafif trombositopeni, (trombosit sayısı $100.000-150.000/\text{mm}^3$) hastaların %25-50'sinde görülür. Hastaların sadece %10'u kadarında trombosit sayısı $<50.000/\text{mm}^3$ 'dir (168).

1.2.5.11. Gastrointestinal tutulum

Sistemik lupus eritematozda gastrointestinal semptomlar hastalığın kendisine, üremiye veya ilaçlara bağlı olarak siktir. Anoreksi ve bulantı kusma %50'ye yakın görülür. Rekürren non-infeksiyöz farenjit ve oral ülserler siktir. %30'a yakın hastada, hastalığa veya ilaçlara bağlı karaciğer fonksiyon testlerinde hafif bozukluk olabilir. Daha ciddi karaciğer hastalığı ise tanımlanmamış otoimmün hepatit, primer biliyer siroz ve enfeksiyon kaynaklıdır. Otoimmün hepatit ve primer biliyer sirozda artralji, Raynaud fenomeni ve ANA, sıklıkla pozitifdir (168).

1.2.5.12. İlaça bağlı lupus

İlaç alımı sonrasında daha önce SLE'yi düşündüren bulguları yokken, lupus benzeri hastalık oluşması ve ilacın kesilmesinden sonra bulguların kaybolması ile karakterizedir. Prokainamid, metil-dopa, hidralazin, klorpromazin, izoniazid klinik tablo ile ilişkisi gösterilmiş ilaçlardır. Klinik bulgular artralji, makülopapüler döküntü, serozit, ateş, anemi ve lökopeni şeklinde görülebilir. ANA, nükleer histon antikorlarınca oluşturulur ve homojen paterndedir. Anti-histon antikorlar, ilaca bağlı

lupus için karakteristiktir fakat spesifik değildir. Etken ilacın kesilmesinden 4-6 hafta sonra hastalık kaybolur fakat ANA pozitifliği 6-12 ay devam edebilir (195).

1.2.5.13. Sistemik Lupus Eritematoz'un Tedavisi

Sistemik lupus eritematozda tedavi, tutulan organ ve sistemlere ve bu tutulumların şiddetine göre düzenlenir. Genelde tedavi başlangıç ve devam tedavisi olarak iki kısımda düşünülebilir (196). Hafif olguların tedavisinde düşük dozda steroid (0,1–0,2 mg/kg/gün) ve antimalaryal ilaçlar (hidroksiklorokin 200 mg/gün) tercih edilir. Yeterli süre remisyona sağlandıktan sonra kortikosteroidlerin kesilmesi düşünülebilir. Ancak antimalaryaller ilaçlara hastalık modifiye edici ajan olarak devam edilmesi önerilmektedir (197, 198).

Orta şiddette olguların tedavisinde ise genel olarak orta dozda (0,2–0,5 mg/kg/gün) kortikosteroid (198) ve beraberinde AZA, metotreksat veya siklosporin gibi immünsupresif ilaçlar kullanılmaktadır. Hangi immünsupresifin tercih edileceği daha çok major organ tutuluşuna göre belirlenir. Örneğin metotreksat mukokütanöz lezyonlar ve artrit için (199, 200), siklosporin hematolojik bulgular için (201, 202), AZA serözit, hematolojik ve kutanöz problemler için (203, 204) tercih edilebilir. Daha sonraki izlemde ise steroid dozu, etkinin korunduğu mümkün olan en düşük doza kadar azaltılmaktadır.

Ciddi olgularda (nefrit, santral sinir sistemi tutuluşu gibi) ise kortikosteroid (pulse ya da yüksek dozda, 1 mg/kg/gün) ve siklofosfamid ile tedavi tercih edilmektedir (205, 206). Remisyona sağlandıktan sonra, remisyona idamesi, hastalık alevlenmesinin önlenmesi için diğer immünsupresifler (MMF, AZA gibi) ile devam edilmektedir. MMF'nin lupus nefritinde indüksiyon tedavisinde de kullanılabilirliği gösterilmiştir (207, 208). Ayrıca konvansiyonel tedavilere dirençli aktif SLE olgularında rituksimabın etkinliğini gösteren yayınlar da mevcuttur (209).

Tüm lupuslu olgular artmış kardiyovasküler risk nedeniyle izlenmeli ve yaşam tarzı düzenlemeleri (diyet, sigara, obezite) ve destek tedavi (statinler, lipid düşüren ilaçlar) uygulanmalıdır. Son dönem böbrek yetmezliği gelişmiş olgularda böbrek nakli tedavi seçeneği olarak düşünülmektedir. Nüks oranı düşüktür (%1-4) ve 1 yıllık greft sağkalımı %48-95 olarak bildirilmektedir (210).

1.3. Wnt Sinyal Yolağı

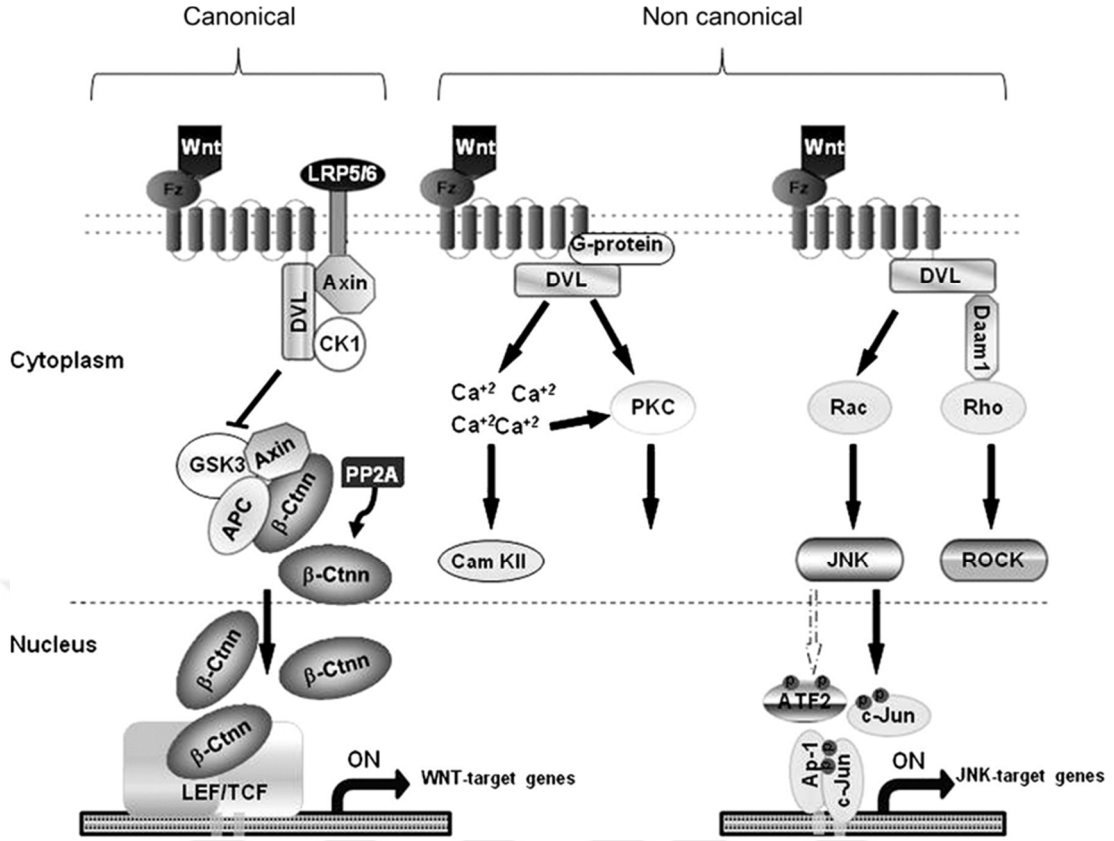
Wingless geni, yaklaşık 27 yıl önce ilk olarak int11 adı ile farenin tümörlü meme dokusundan klonlanmış olan bir gendir. Drosophila'da bulunan "wingless" geninin int11 geni ile fonksiyon ve dizi benzerliği gösterdiği saptanarak, bu iki gen ismi 1991 yılında birleştirilmiş ve bu gen literatüre Wnt geni olarak geçmiştir (211). Wnt gen ailesine ait birbirine temel yapı olarak benzeyen 19 adet protein vardır ve bunlar reseptörlerine bağlanmada önemli rol oynayan sisteinden zengin bölgeler içeren, glikoprotein yapısında, ekstrasellüler bölgeye salınan, sinyal yolu uyarıcılarıdır (212). Wnt polipeptid zincirinin oluşumuyla birlikte, N terminalinde bulunan hidrofobik sinyal dizileri ile endoplazmik retikulum (ER)'a yönelir. Son şeklini almamış olan Wnt, ER'de çeşitli posttranslasyonel düzeyde glikozilasyon ve lipid modifikasyonu gibi modifikasyonlar geçirerek Wnt sinyal yolunda görev alacak hale gelir (213). Proteinlere şeker eklenmesi anlamına gelen glikozilasyon modifikasyonu için, Wnt proteini birçok şeker eklenebilen merkez içermektedir. Wnt'nin peptid omurgasındaki bu merkezlere, N bağlı oligosakkarid zincirler, ER zarında bulunan oligosakkariltransferaz (OST) kompleksi, yardımıyla hızla bağlanır (213, 214). Bir diğer modifikasyon ise, ER zarında bulunan ve Porcupine (membran bound O aciltransferaz family [MBOAT] isimli transmembran proteini tarafından, Wnt yapısında bulunan korunmuş sistein rezidülerine palmitat isimli lipid grubunun eklenmesidir. Palmitat eklendikten sonra hidrofilik yapıdaki Wnt, hidrofobik özellik kazanır (211, 213). Wnt hidrofobik özellik kazanması yani lipid modifikasyonunun görevi çeşitli araştırmalarda tarafından farklı şekilde açıklanmaktadır. Coudreuse ve Korswagen çalışmalarında Wnt'nin hidrofobik özellik kazanmasının, sentezlendiği hücre içinde ER'den Golgi'ye, Golgi'den sitoplazmaya doğru gideceği yeri belirlemede Wnt için önemli olduğunu bildirmişlerdir. Bu araştırmacılar aynı zamanda bu tür bir modifikasyonun Wnt'nin sinyal potansiyelini arttırdığını da ileri sürmektedirler (213). Bunun yanı sıra, lipid modifikasyonun Wnt'nin sinyal yolu üzerindeki etkisinin henüz netlik kazanmadığını ifade eden araştırmacılar da vardır (215). Wnt proteinindeki bu iki modifikasyon arasındaki ilişki de ortaya konulmaya çalışılmıştır. Coudreuse ve Korswagen'in görüşlerine göre Wnt, ER zarındaki "Porcupine" transmembran proteinine bağlandığında Wnt'nin konformasyonunda değişiklik meydana gelmekte ve Wnt şeker eklenen merkezleri açığa çıkmakta, bu

şekilde OST'nin glikozilasyon işini daha verimli yapmasına olanak sağlanmaktadır (213). Tüm bu görüşlere rağmen, Wnt'nin salgılanma sürecinde ve aktivitesinde önemli rol oynayan lipid modifikasyonu ile glikozilasyonu arasındaki ilişki henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (216). Wnt proteininin son şeklini almasında ER lümeni içinde bulunan BiP (immunoglobulin heavy chain binding protein) proteininin rolü büyüktür. Bu protein, "heat shock" protein (Hsp70) ailesinin bir üyesidir ve Wnt ile ER içinde birleşerek, Wnt'nin doğru katlanmasını etkiler ve böylelikle üç boyutlu yapı kazanmasını sağlamış olur (211, 217). İşlev yapabilecek durumda olan Wnt proteini, daha sonra ER'nin tomurcuklanarak oluşturduğu taşıyıcı veziküller (transfer veziküller) içerisinde sitozole verilir ve sitozolden Golgi kompleksine taşınır. Buradan ayrılan Wnt'nin etki mekanizması iki yolla gerçekleşir. Bunlardan biri uzaktaki hedef hücreyi, diğeri de yakındaki hedef hücreyi ekileme yoludur (211, 217). Wnt'nin uzaktaki bir hedef hücreyi etkileme mekanizmasında, Wnt proteininin daha Golgi kompleksindeken, Golgi kompleksinin trans yüzündeki zarında bulunan kargo reseptörüne tutunması önemli bir basamağı oluşturur. Bu kargo reseptörü zardaki bir transmembran proteindir ve Wntless (Wls)/Evans (Evi) olarak bilinmektedir (213, 218). Bu proteine tutunan Wnt, "Wnt kargo reseptör kompleksini" oluşturur. Sitozolda bulunan ve retromer kompleksi denilen bir multiprotein, Golgi'nin trans yüz zarında bulunan Wnt kargo reseptör kompleksine bağlanır. Bu "Wnt kargo reseptör retromer kompleks" üçlüsü Golgi zarından tomurcuklanarak ayrılır ve sitozole verilir. Bu üçlü yapıyı taşıyan Wnt vezikülü, içinde lipoprotein biyomolekülleri bulunan bir endozoma taşınır. Bu vezikül zarı ile endozom zarı kaynaşır ve Wnt endozom içine verilir. Bu arada, retromer kompleksi sitozole verilirken, kargo reseptör endozom zarında kalır. Zarda tutulan kargo reseptörü tekrarretromer kompleksi ile ilişki kurar ve tomurcuklanarak, yeniden kullanılmak üzere Golgi kompleksine gönderilir. Endozom içinde, Wnt lipoproteinlerle birleşir ve endozom zarının tomurcuklanmasıyla oluşmuş bir vezikül içinde sitozole verilir. Buradan hücre zarına gönderilen bu vezikül, ekzositoz ile içeriğini hücre dışına bırakır (213, 214, 219). Ekstraselüler sıvıya geçen "lipoprotein+Wnt" bileşiği uzaktaki bir hedef hücreyi etkileme yeteneğine sahiptir. Buradaki Wnt proteininin bu etkiyi gösterebilmesinin kendisine bağlanan lipoprotein molekülleri sayesinde olduğu bazı araştırmacılar tarafından ileri sürülmektedir (214,

215). Lipoproteinlerin yanı sıra, uzaktaki hedef hücreyi etkileme mekanizmasında önemli olan bir diğer protein kompleksi de retromerdir; çünkü yapılan çalışmalarda Golgi kompleksinde bulunan Wnt'nin retromer kompleksinin yokluğunda endozoma gidemediği görülmüştür. Bu takdirde, Wnt direkt olarak Golgi kompleksinden sitozole, oradan da endozomla birleşmeksizin hücre zarına gönderilip, ekzositoz ile dışarı verilmektedir. Bu özellikteki bir Wnt ise ancak yakındaki bir hedef hücreyi etkileyebilmektedir (213, 214). Wnt sentezlenip, ekzositozla hücreler arası boşluklara verilerek glikozaminoglikanlar ile ilişki kurar ve hedef hücre zarına ulaşır. Wnt, hedef hücre zarında bulunan, Frizzled (Fz) ve LRP5/6 (Low density lipoprotein receptor related protein) reseptörlerine bağlanır (220). Fz reseptörü, G protein ailesinin üyesidir ve bir transmembran proteindir. Bu proteinin hücre dışında bulunan kısmı, 10 adet sisteince zengin rezidü içerir. Wnt proteini sistein rezidülerinin bulunduğu uç kısmı ile Fz proteininin CRD bölgesine yüksek afinite ile bağlanırken, diğer ucu ile de, LRP5/6 proteinine bağlanır. LRP5/6 düşük yoğunluklu lipoprotein ailesinin üyesi olan bir transmembran proteindir ve Fz'nin koreseptörü olarak görev yapmaktadır. Böylece, Wnt sinyal mekanizmasının başlatılabilmesi için gerekli olan bu üçlü yapı, birbirleriyle bağlantı kurmuş olur (Fz Wnt LRP5/6), (215, 221, 222). Wnt proteinlerinin hücre büyümesi, hücre adezyonu, hücre hareketi, hücre polaritesi ve farklılaşmasını düzenlediği bilindiği gibi, hem kök hücrelerinin özelleşmesinde ve değişimlerinde hem de pek çok dokunun embriyonik gelişiminde (özellikle merkezi sinir sistemi, böbrek, meme bezleri ve dokusu ve ekstremitelerde) önemli rol oynadıkları da gösterilmiştir (223).

Temel olarak 3 çeşit Wnt sinyal yolağı tanımlanmıştır (224).

1. Wnt/ β katenin (Kanonik/Klasik) sinyal yolağı
2. Wnt/ Ca^{+2} (Kanonik olmayan) sinyal yolağı
3. Wnt/Planar Hücre Polaritesi (PCP, Kanonik olmayan) sinyal yolağı



Şekil 2. Kanonikal ve nonkanonikal Wnt sinyal yolları (225)

Wnt/ β-Katenin (Kanonik/Klasik) Yolağı

Kanser gelişiminde rol oynayan en temel yolağıdır. Bu yolağıın anlaşılmasında merkez rolü β-katenin oynar. B-katenin sitoplazmada bulunur, Wnt sinyal aktivasyonu ile çekirdeğıe taşınır. Böylelikle çok sayıda genin transkripsiyonunu aktive eder. Aynı zamanda bu yolağı çok sıkı bir şekilde kontrol edilir, ancak ihtiyaç duyulduğı zaman aktive olur (212). Bu yolağıın en temel komponentleri; multiprotein kompleksini (yıkım kompleksini) oluşturan Axin, APC (Adenomatous Polyposis Coli), GSK3β (Glikojen Sentez Kinaz 3β) ve bu yıkım kompleksinin antagonistleri olan Dv (Dishevelled) CKIε (Kazein kinazIε)1, GBP/Frat ve β-katenin'dir (226).

Wnt/Kalsiyum (Ca⁺²) Yolağı

Wnt/Ca⁺² sinyal yolağı ile ilgili bilgiler Danio rerio (Zebra balığı) embriyosu ile yapılan çalışmalar sırasında ortaya konmuştur. Bu sinyal yolağı, Wnt proteininin hedef hücre zarında bulunan reseptörlerine bağlanması ile başlamaktadır (227).

Bu başlama sinyali hücre içi kalsiyum miktarının artmasına neden olur. Artan kalsiyum, sitozolde bulunan Ca⁺²/Kalmodulin bağımlı Protein kinaz II (CAMKII) ve Protein kinaz C (PKC) gibi çeşitli enzimlerin aktifleşmesine neden olmaktadır.

CAMKII, kalsinörin ve sonrasında NF1AT ailesi kalsinörin bağımlı transkripsiyon faktörlerini aktive eder (TAK1NLK kinazları). Enzimlerdeki bu aktifleşmeye bağlı olarak bu sinyal yolağının hücre göçü ve hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir (228-230).

Wnt/Planar Hücre Polaritesi (PCP, Kanonik olmayan) sinyal yolağı

Wnt'ler tarafından aktive edilen hücresel davranışları düzenleyen 3. sinyal yolağıdır. İlk olarak Drosophila'da tanımlanan bu yolak hücre göçünde ve hücre iskelet elemanlarının düzenlenmesinde görev aldığı yapılan genetik çalışmalarla ortaya konmuştur ancak bu sinyal yolağının memelilerdeki görevi üzerine hala çalışmalar yapılmaktadır (231).

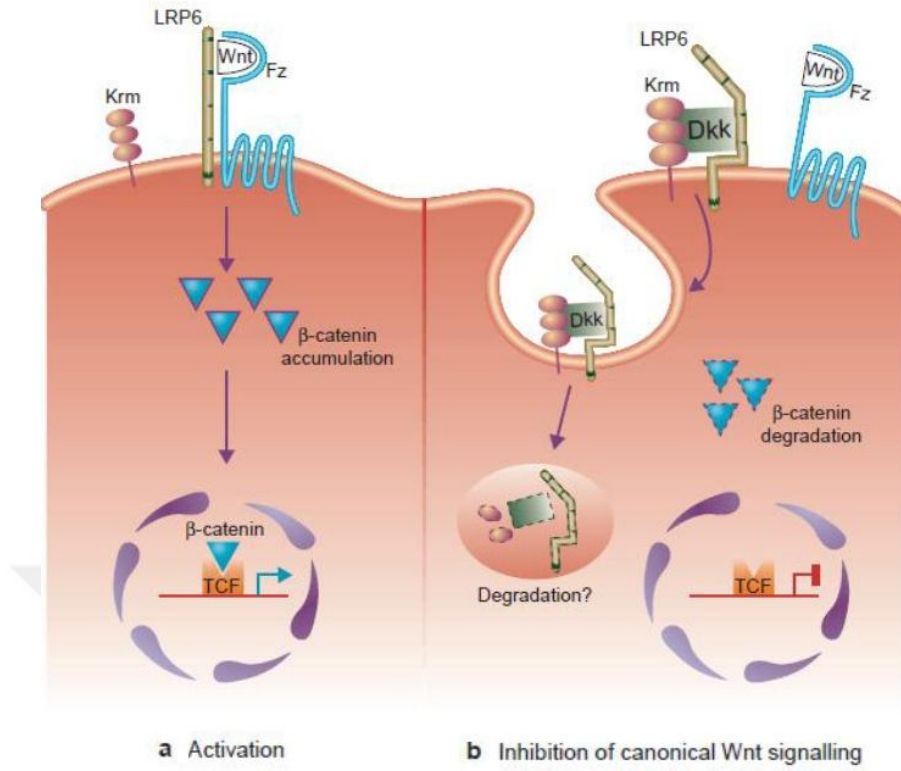
Wnt Sinyal Yolağında rol oynayan inhibitörler

Wnt/ β katenin sinyal yolağı aktivasyonunun kontrol edilmesi hayati önem taşımaktadır. Wnt proteinlerinin Fz/LRP reseptör kompleksine bağlanmasını önleyerek, sinyal yolağının kontrollü şekilde inhibe edilmesi ekstraselüler matrikste (ECM) bulunan çeşitli inhibitör moleküller tarafından gerçekleştirilir. Bu inhibitörler, sFRP ve DKK protein aileleri olmak üzere 2 fonksiyonel gruba ayrılmaktadır (232).

1.Grup; sFRP Ailesi (Secreted Frizzled Related Proteins). sFRP1, sFRP2, sFRP3, sFRP4, sFRP5, WIF1 (Wnt inhibitory factor1) ve Cerberus bu grup içerisine girmektedir. Bu proteinler ya direkt olarak Wnt ligandlarına bağlanarak, ya da Wnt reseptörlerine bağlanarak Wnt'nin reseptörleri ile ilişki kurmasına engel olurlar (232).

2.Grup; Dickkopf (DKK) ailesi; DKK1, DKK2, DKK3ve DKK4 olmak üzere 4 adet protein içerir (232). Bu proteinler direkt Wnt'ye bağlanmazlar, Wnt'nin ilişki kurduğu koreseptör olan LRP5/6'ya bağlanarak LRP1Fz1 Wnt kompleksi oluşumunu engelleyerek, Wnt sinyalini inhibe ederler (220, 233).

3. Grup; Sklerostin SOST gen ailesi ürünüdür. Osteositler tarafından salınır. Görevi Wnt sinyal yolağını inhibe ederek kemik formasyonunu durdurmaktır. LRP5/6'yı bağlarlar ve böylece Wnt bağlanmasını engellerler.



Şekil 3. Kremen molekülleri yoluyla Wnt sinyalinin aktivasyonu ve inhibisyonu (234).

Wnt proteinleri (sinyal molekülleri), Frizzled (Fz) ailesinin transmembran reseptörlerine bağlanan ve salgılanan büyüme faktörleri ailesidir. Wnt sinyallerine cevap olarak, bu sinyal yolağının kritik elemanı olan β - katenin proteini sitoplazmada birikir ve ardından da çekirdeğe taşınır. Çekirdek içinde β -katenin, T-hücre faktör (T-cell factor; TCF) / lymphoid enhancing factor-1 (LEF-1) transkripsiyon faktörlerine bağlanarak spesifik hedef genlerin ekspresyonunu düzenler. Hedef genler hücre tipleri arasında farklılık gösterebilir (235).

Çok iyi bir şekilde düzenlenmiş ve normal gelişim sürecinde temel olan bu sinyal yolağındaki regülasyonun bozulması kanserden iskelet bozukluklarına kadar birçok hastalıktan sorumludur (236).

Wnt proteinleri transmembran reseptörlerine bağlanmaz ise (non-canonical pathway) oluşan stoplazmik destrüksiyon kompleksi β -katenin'in degradasyonuna neden olmaktadır. Tersine, Wnt proteinleri reseptörlerine bağlandığında ise (canonical pathway) destrüksiyon kompleksi dağılmakta ve β -katenin artmakta-aktif olmaktadır. Aktive olan β -katenin nükleusa transloke olarak hücre-hücre adezyonu, hücre differansiasyonu, apoptoz, immün fonksiyonlarda rol alan hedef

genleri uyarmaktadır (237). Bu yönde, yaklaşık 400 genin ekspresyonu düzenlenmektedir.

Wnt/ β -katenin sinyal yolağının pro-inflamatuar aktiviteleri ortaya konulmuş, Wnt1 3T3-L1 pre-adipositleri uyarmış, Wnt3a ise fare mikroglial hücreleri uyarak IL-6, IL-12 ve IFN γ salınımını artırmıştır (6, 7).

Sklerostin ve DKK1 embriyogenez, hücre-hücre adezyonu ve transkripsiyonel düzenlemede rol alan Wnt/ β -katenin sinyal yolağının doğal inhibitörleridir (8-10)



2. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya 30 SS, 30 SLE tanılı hasta (hasta kontrol grubu) ve 29 sağlıklı kontrol alındı.

Sjögren sendromu ve SLE hastaları romatoloji polikliniğine başvuran, tanı/klasifikasyon kriterlerini (51, 238) karşılayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan oluşturuldu. Sağlıklı kontrol grubu, romatoloji polikliniğine başvuran ve yapılan incelemeler sonucunda inflamatuvar romatizmal patoloji tespit edilemeyen gönüllülerden oluşturuldu. 18 yaşın altında ve 65 yaşın üzerinde olanlar, gebeler, laktasyon sürecinde olanlar, aktif enfeksiyon, kötü kontrollü diyabeti veya kalp yetmezliği olanlar ve malignensi tespit edilenler çalışmaya alınmadı.

Ayrıca SS tanılı ve çalışmaya alınan 14 hastanın ve SS ön tanısı ile tükürük bezi doku örneği alınıp SS tanısı almamış 12 hastanın (patoloji kontrol grubu) patoloji arşivinde bulunan tükürük bezi doku örnekleri Wnt1, Wnt3a ekspresyonları immünohistokimyasal olarak değerlendirilmek üzere çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınan tüm olgular, öncelikle hastalıkları konusunda bilgilendirildi. Daha sonra çalışma amacımız sözlü ve yazılı olarak anlatılıp, çalışmaya katılmaya razı olan katılımcılara aydınlatılmış bir onay formu imzalatıldı.

Çalışmamız Fırat üniversitesi etik kurulu tarafından etik açıdan uygun bulundu ve onaylandı. Çalışmanın finansal desteği Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (FÜBAP) tarafından sağlandı.

2.1. Klinik değerlendirmeler

Çalışmaya alınan her hastanın önce yaş, cins gibi temel özellikleri sorgulandı. SS ve SLE hastalarında hastalık süresi ve mevcut medikal tedavileri sorgulandı.

Hastalar SS ve SLE takibinde kullanılan hastalık aktivite göstergeleri açısından değerlendirildi. SS hastalarında hastalık aktivitesi ESSDAI kullanılarak belirlendi (239). SLE hastalarında hastalık aktivitesi SLEDAI kullanılarak belirlendi (169).

2.2. Laboratuvar Değerlendirmeleri

Hasta grupları ve kontrol grubu katılımcıların rutin tetkik (açlık kan şekeri, kreatinin, ALT, kan sayımı, sedimentasyon ve C-reaktif protein) sonuçları

kaydedildi. Ek olarak, SS grubunda ANA, anti-RO, anti-LA; SLE grubunda ANA, anti-DsDNA, anti-Sm, C3 ve spot idrarda protein sonuçları dosyalarından kaydedildi. Bu rutin tetkikler dışında, tüm katılımcılardan sabah aç olarak 5 ml kan ve 2 ml tükürük örneği alındı. Kan örnekleri 5 dakika, 3000 devirde santrifüj edildi ve 2 ml serum ayrıldı. Elde edilen serum ve tükürük örnekleri -20⁰C'de analiz gününe kadar saklandı. Çalışma sonunda saklanan örneklerde serum ve tükürük sklerostin ile DKK1 düzeyleri Fırat Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi laboratuvarında ELISA yöntemi ile kullanılan ticari kitin (YH BIOSEARCH LABORATORY human ELISA kit) kullanım kılavuzuna uygun olarak çalışıldı. Sonuçlar ng/mL olarak verildi.

2.3. Histopatolojik Değerlendirme

Sjögren sendromu tanılı çalışmaya alınan 14 hastanın patoloji laboratuvarında tükürük bezi doku örneği vardı ek olarak SS ön tanısı ile minör tükürük bezi doku örneği alınıp SS tanısı almamış ve patoloji arşivinde bulunan doku örnekleri bulunan 12 hasta (patoloji kontrol grubu) çalışmaya dahil edildi. Doku örnekleride Wnt1, Wnt3a ekspresyonları immünohistokimyasal olarak değerlendirildi.

Değerlendirmede esas olarak duktuslardaki sitoplazmik boyanmalar pozitif olarak kabul edildi. Boyanma şiddetine göre bulgular derecelendirildi (240);

(-): boyanma yok

+: hafif boyanma

++: orta şiddette boyanma

+++ : kuvvetli boyanma

2.4. İstatistiksel analizler

Çalışmada elde edilen veriler ortalama±standart sapma olarak gösterildi. İstatistiklerin hazırlanmasında SPSS 22 bilgisayar paket istatistik programı ve analizlerde Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. P<0.05 değerler anlamlı olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

3.1. Çalışma grupları demografik verileri

Sjögren sendromu grubunda ortalama yaş 47.5±11.2 yıl iken; SLE grubunda ortalama yaş 37.0±9.9 yıl ve sağlıklı kontrol grubunda ortalama yaş 31.2±7.8 yıl olarak saptandı (Tablo 5). Sağlıklı kontrol, SLE ve SS gruplarında kadınların oranı sırasıyla; % 51.7, % 80 ve % 100 olarak belirlenmişti. Yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı (her biri için; p<0.05).

Tablo 5. Çalışma gruplarında demografik özellikler

	SK (n=29)	SLE (n=30)	SS (n=30)	P (SLE vs. SK)	P (SS vs. SK)	P (SS vs. SLE)
Ortalama yaş, yıl	31.1±7.8	38.1±9.7	51.0±8.7	0.068	<0.001	0.001
Hastalık süresi, yıl		6.8±5.3	6.3±4.6	-	-	0.738
Cinsiyet (Kadın), %	51.7	80	100	0.029	<0.001	0.023

SK; sağlıklı kontrol, SLE; sistemik lupus eritematoz, SS; Sjögren sendromu

Sjögren sendromu hastalarının ortalama hastalık süresi 6.3±4.6 yıl iken; hasta kontrol grubu olarak alınmış olan SLE grubunda 6.8±5.3 yıldır (Tablo 4). Gruplar arasında, hastalık süresi açısından anlamlı fark yoktu (p>0.05).

3.2. Çalışma grupları rutin laboratuvar verileri

Hemoglobin düzeyleri, SS ve SLE gruplarında, sağlıklı kontrol grubundakinden anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla; p=0.004 ve p<0.001). Ancak, gruplar arasında lökosit, platelet ve CRP düzeyleri açısından farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 6). ESR düzeyi SLE ve SS grubunda sağlıklı kontrol grubundakinden yüksekti (sırasıyla; p=0.001 ve p=0.007).

Tablo 6. Çalışma gruplarında rutin laboratuvar parametreleri sonuçları

	SK (n=29)	SLE (n=30)	SS (n=30)	P (SLE vs. SK)	P (SS vs. SK)	P (SS vs. SLE)
Hemoglobin, g/dl	14.7±1.2	12.4±2.1	13.3±1.5	<0.001	0.004	0.104
Lökosit, 10 ³ /µl	7.2±1.9	6.2±2.4	5.9±1.8	0.140	0.069	0.907
Platelet, 10 ³ /µl	260.9±52.9	252.8±98.9	284.2±78.1	0.919	0.572	0.361
ESR, mm/saat	7.4±7.7	22.2±16.6	19.3±15.4	0.001	0.007	0.778
CRP, mg/dl	4.3±3.1	4.5±2.6	7.2±13.5	0.997	0.373	0.407

SK; sağlıklı kontrol, SLE; sistemik lupus eritematoz, SS; Sjögren sendromu

3.3. SLE ve SS grubu hastaları klinik bulguları

Sistemik lupus eritematoz hastalarında ortalama SLEDAI skoru 11.8±9.1 ve SS hastalarında ortalama ESSDAI skoru 3.8±3.6 idi. ANA pozitifliği SLE grubunda % 96.2 ve SS grubunda % 83.3 oranlarındaydı (Tablo 7). SLE ve SS gruplarında immünolojik tetkiklerin sonuçları Tablo 7’de sunulmaktadır.

Tablo 7. Hasta gruplarında immünolojik laboratuvar sonuçları

	SLE	SS	P
ANA pozitifler, %	96.2	83.3	0.122
Anti-Ro pozitifler, %	40.9	65.5	0.80
Anti-La pozitifler, %	-	46.2	-
Anti-dsDNA pozitifler, %	100	-	-
Anti-Sm pozitifler, %	15.8	-	-

SLE; sistemik lupus eritematoz, SS; Sjögren sendromu, ANA; anti-nükleer antikor

Sistemik lupus eritematoz grubunda hastaların % 80’i, SS grubunda ise hastaların % 66.7’si çalışmaya alındıkları zaman diliminde glukokortikoid kullanmaktaydı (Tablo 8). Hidroksiklorokin kullanımı, SLE grubunda % 76.7, SS grubunda ise % 86.7 idi. Ancak, azatioprin kullanımı SLE grubunda anlamlı olarak yüksekti (% 56.7-% 23.3, p=0.008). Diğer taraftan, SLE hastalarının % 13.3’ü mikofenolat mofetil, SS hastalarının % 10’u rituksimab kullanmaktadır.

Tablo 8. Çalışma sırasında hastaların kullandığı tedaviler

	SLE	SS	P
Glukokortikoid, %	80	66.7	0.243
HCQ, %	76.7	86.7	0.249
AZA, %	56.7	23.3	0.008
MMF, %	13.3	-	-
RTX, %	-	10	-

SK; sağlıklı kontrol, SLE; sistemik lupus eritematoz, SS; Sjögren sendromu, HCQ; Hidroksiklorokin, AZA; azatioprin, MMF; mikofenolat mofetil, RTX; Rituksimab

3.4. Sklerostin ve DKK1 düzeyleri

Sjögren sendromu grubunda serum DKK1 ve sklerostin düzeyleri, sağlıklı kontrol grubuna göre, daha düşük bulundu (her biri için; $p<0.001$). Ancak, tükürük DKK1 ve sklerostin düzeyleri SS ve sağlıklı kontrol grubunda benzerdi ($p>0.05$). Serum DKK1 ve sklerostin düzeyleri SLE hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşüktü (her biri için; $p<0.001$). Bununla birlikte, tükürük DKK1 ve sklerostin düzeyleri SLE ve kontrol gruplarında benzerdi (Tablo 9). SS ve SLE grubu karşılaştırıldığında serum ve tükürük DKK1 düzeyleri arasında anlamlı fark vardı (sırasıyla; $p=0.046$ ve $p=0.009$). Ancak, serum ve tükürük sklerostin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 9).

Tablo 9. Gruplardaki serum ve tükürük DKK1 ve sklerostin düzeyleri

	SK (n=29)	SLE (n=30)	SS (n=30)	P (SLE vs. SK)	P (SS vs. SK)	P (SS vs. SLE)
Serum DKK1, ng/ml	49.8±14.9	27.8±11.8	35.2±8.8	<0.001	<0.001	0.046
Tükürük DKK1, ng/ml	30.6±5.9	31.1±6.9	36.3±6.9	0.944	0.004	0.009
Serum Sklerostin, ng/ml	12.9±5.1	5.7±4.1	5.5±3.8	<0.001	<0.001	0.984
Tükürük Sklerostin, ng/ml	16.1±3.4	15.7±2.5	15.6±3.7	0.877	0.838	0.996

SK; sağlıklı kontrol, SLE; sistemik lupus eritematoz, SS; Sjögren sendromu, DKK; Dickkopf

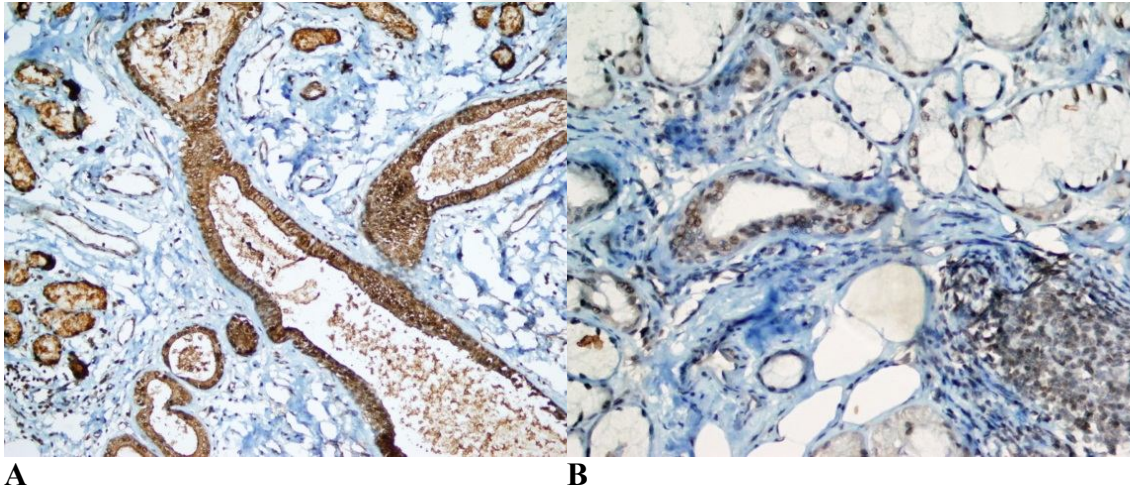
Serum DKK1 düzeyleri ile serum sklerostin düzeyleri sağlıklı kontrol, SLE ve SS gruplarında koreleydi (sırasıyla; $r=0.829$, $p<0.001$; $r=0.783$, $p<0.001$; ve $r=0.677$, $p<0.001$) koreleydi. Gruplarda, serum ve tükürük sklerostin ve DKK1 değerleri ile ESSDAI ve SLEDAI arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).

3.5. Histopatolojik Bulgular

Sjögren sendromu hastalarında tükürük bezi biyopsi örneklerinde Wnt1 (Şekil 4) ve Wnt3a (Şekil 5) pozitifliği kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, göreceli olarak, yüksekti (Tablo 10).

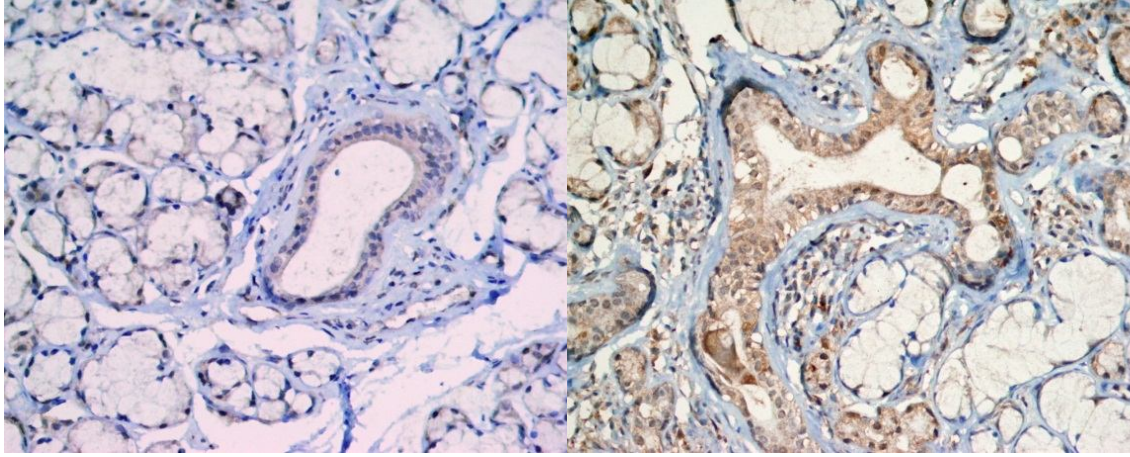
Tablo 10. Gruplardaki Wnt1 ve Wnt3a sonuçları

	Sjögren Sendromu	Kontrol	P
Wnt1 pozitifler, %	71.4	46.2	0.182
<i>Hafif, %</i>	<i>42.9</i>	<i>7.7</i>	
<i>Orta, %</i>	<i>14.3</i>	<i>15.4</i>	
<i>Şiddetli, %</i>	<i>14.3</i>	<i>23.1</i>	
Wnt3a pozitifler, %	71.4	53.8	0.345
<i>Hafif, %</i>	<i>7.1</i>	<i>30.8</i>	
<i>Orta, %</i>	<i>14.3</i>	<i>15.4</i>	
<i>Şiddetli, %</i>	<i>50</i>	<i>7.7</i>	



A; Kontrollerde duktus ve asinüslerde şiddetli nükleer ve sitoplazmik Wnt1 pozitifliği (X200). **B;** SS hastalarında duktus ve asinüslerde hafif nükleer ve sitoplazmik Wnt1 pozitifliği (X400).

Şekil 4. Tükürükbezinde immünohistokimyasal olarak Wnt1 ekspresyonu



A

B

A; Kontrollerde duktus ve asinüslerde hafif sitoplazmik Wnt3a pozitifliği (X400). B; SS hastalarında duktus ve asinüslerde şiddetli nükleer ve sitoplazmik Wnt3a pozitifliği (X400).

Şekil 5. Tükürük bezinde immünohistokimyasal olarak Wnt3a ekspresyonu

Sjögren sendromu hastalarında tükürük bezinde Wnt1 ve Wnt3a pozitifler ile negatifler arasında serum ve tükürük DKK1 ve sklerostin düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu (herbiri için $p>0.05$). Benzer şekilde, Wnt1 ve Wnt3a pozitifler ile negatifler arasında ANA, anti-Ro ve anti-La antikor pozitifliği açısından da anlamlı fark yoktu (herbiri için $p>0.05$) (Tablo 11) .

Tablo 11. SS grubunda Wnt1 ve Wnt3a pozitiflerle negatifler arasındaki farklar

	Wnt1		P	Wnt3a		p
	Negatif	Pozitif		Negatif	Pozitif	
Ro titresi, IU/L	131.2±79.9	80.4±95	0.1	98.2±96.6	93.6±2	0.7
La titresi, IU/L	6.5±2	76.7±107.8	0.7	112.2±134.3	32.6±68.8	0.3
Serum DKK1, ng/ml	28.6±5.8	36.9±9	0.06	31.9±4.3	35.6±10.2	0.6
Tükürük DKK1, ng/ml	38±10.5	35.8±7.2	0.8	37.9±9.5	35.8±7.7	0.6
Serum Sklerostin, ng/ml	4.5±2.5	5.2±4.8	1	3.8±1.1	5.5±4.9	0.6
Tükürük Sklerostin, ng/ml	14.7±2	14.2±4.9	0.6	15.5±1.7	13.9±4.8	0.3

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada, primer SS'de Wnt/ β -katenin sinyal yolağı aktivitesinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla, serum ve tükürük de sklerostin ve DKK1 düzeyleri ile tükürük bezi dokusunda Wnt1 ve Wnt3a ekspresyonları immünohistokimyasal olarak analiz edildi.

Sjögren sendromu temel olarak, gözyaşı ve tükürük bezini etkileyen kronik, oto-immün hastalıklardan birisidir (1, 2). Ekzokrin bezlerde lenfosit infiltrasyonu (1) ve fonksiyon bozukluğu (3) sonucu ağız ve göz kuruluğu ortaya çıkmaktadır (1). Hastalığın oluşumunda genetik, endokrin, psikoimmünolojik mekanizmaların ve enfeksiyonların katkısı vardır (4). Kalıtsal ve çevresel faktörler (ilaçlar, ultraviyole, enfeksiyonlar, hormonlar vb.) patogenezi suçlanmaktadır. İmmünoopatogenezi en önemli teorilerden biri, sendromun epitelit şeklinde başlayıp daha sonra lenfosit infiltrasyonu ile devam eden bir süreç olduğu şeklindedir. Bu nedenle, hastalık bazı araştırmacılar tarafından oto-immün epitelit olarak kabul edilmektedir (22). Ancak, hastalığın patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır (5).

Wnt/ β -katenin sinyal yolağının pro-inflamatuar aktiviteleri ortaya konulmuştur (6, 7). Wnt1 3T3-L1 pre-adipositleri uyararak (6), Wnt3a ise fare mikrogial hücreleri uyarak IL-6, IL-12 ve IFN γ salınımını artırmıştır (7). Embriyogenez, hücre-hücre adezyonu ve transkripsiyonel düzenlemede rol alan Wnt/ β -katenin sinyal yolağının (9, 10) SS'deki epitelial ve inflammatuar hücreler arasındaki ilişkileri etkilemesi olasıdır. Çalışmamızda, SS hastaları tükürük bezi doku örneklerinde Wnt1 ve Wnt3a ekspresyonunun arttığı ve Wnt/ β -katenin sinyal yolağı inhibitörleri olarak bilinen DKK1 ve sklerostinin serum düzeylerinin azaldığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, primer SS'de Wnt/ β -katenin sinyal yolağının etkilendiğini işaret etmektedir.

Çalışmamızda hem primer SS hem de SLE grubunda serum DKK1 ve sklerostin düzeyleri sağlıklı kontrollerden düşüktü. Ancak, literatürde, SLE'nin de içerisinde bulunduğu bir kısım inflammatuar hastalıkta DKK1 ve sklerostin düzeylerinin arttığı raporlanmıştır (241-243). RA, ankilozan spondilit (AS) ve SLE gibi inflammatuar romatizmal hastalıklar ile osteoporoz arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. DKK1 ve sklerostin üretimi ve düzeyleri osteoporoz varlığından

etkilenmektedir (244). Çalışmamızda farklı sonuçlar tespit etmiş olmamızın bir nedeni çalışmalarda alınan hastaların osteoporoz durumlarının farklı olması olabilir.

Dickkopf-1 ve sklerostin RA'da önemli rol oynamaktadır (241). DKK1 ve sklerostinin inflame sinovyumdan üretildiği ve eklem inflamasyonunu güçlü bir şekilde yansıttığı düşünülmektedir (242). RA hastalarında sinovyal sıvı ve serumda sklerostin düzeyinin yüksek olduğu ve inflamatuvar sitokinlerin kemik yapım ve yıkımı arasındaki dengeyi bu moleküller üzerinden bozduğu gösterilmiştir. Wehmeyer ve arkadaşlarının (243) yaptığı çalışmada RA ve osteoartrit hastalarının sinovyumlarındaki sklerostin düzeyi kıyaslanmış ve RA hastalarında anlamlı yüksek bulunmuştur. RA ve AS'de olduğundan (243-246) farklı olarak; primer SS ve SLE gruplarında azalmış serum DKK1 ve sklerostin düzeylerinin bir nedeni de ağır artrit primer SS ve SLE hastalarında olmayışı olabilir. SS'de ekzokrin salgı bezlerinin sitokinler ve metalloproteinazlar aracılığı ile destrüksiyonu ve buna bağlı gelişen disfonksiyon nedeniyle kuruluk gelişmektedir (11). SS'li hastaların yaklaşık %50'si artraljiden yakınmaktadır, bunların hepsinde artrit kanıtı yoktur (74). Artropati genellikle simetrik, intermittandır, elleri ve dizleri etkilemektedir. Eroziv değildir ve deformite bırakmaz (58).

Giffe ve ark. (247) çalışmalarında 25 RA hastası 12 ay boyunca glukokortikoid tedavisi almış ve sklerostin ve DKK1 düzeyleri sağlıklı kontrollerle kıyaslanmıştır. Sonuçta, en başta yüksek olan DKK1 düzeyinde düşüş saptanırken, sklerostin düzeyinde değişiklik olmadığı gözlenmiştir. Çalışmamızda, primer SS ve SLE grubunda serum sklerostin ve DKK1 düzeylerini sağlıklı kontrol grubuna göre düşük bulmamızın bir sebebi de hastaların çoğunun kortikosteroid gibi DKK1 ve sklerostinin düzeylerini etkileyecek ilaçlar kullanıyor olmaları olabilir.

Serum sklerostin ve DKK1 seviyelerinin sağlıklı popülasyonda ve RA grubunda yaş ve cinsiyet düzeyleri ile korele olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur. Dovjak ve ark. (248) yaptığı çalışmaya 256 geriatrik ve 67 genç kontrol grubu dahil edilmiştir. Geriatrik grupta DKK1 düzeyi anlamlı yüksek bulunmuş ve DKK1 düzeyleri yaş, osteoporoz ve kalça kırığı ile korele bulunmuştur. Bu grupta erkekler arasında serum DKK1 düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda gruplardaki sklerostin ve DKK1 seviyelerinin yaş ve cinsiyet ile korele olmamasının

sebebi yaş aralığımızın sınırlı olması, geriatrik ve 18 yaşından küçüklerin çalışmaya dahil edilmemesi olabilir.

Königshoff ve ark. (249) idiyopatik pulmoner fibroz tanılı 15 hastanın akciğer biopsi doku örneklerinde yaptığı çalışmada Wnt1 ve Wnt3a ekspresyonlarının arttığı bulunmuş. Bizim çalışmamızda da, primer SS hastalarının ortalama % 71.4'ünde tükürük bezi doku örneklerinde Wnt1 ve Wnt3a ekspresyonu tespit edildi. Bir hastalık göstergesi hastalık seyrini değiştirebilen ilaç alan hastalarda bile devam eden aktif inflamasyonu yansıtılabilmelidir. Bundan dolayı sklerostin ve DKK1 in özellikle henüz herhangi bir tedavi almamış SS'li hastalarda daha doğru sonuçlar verebileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda henüz tedavi almadan tanı amaçlı SS hastalarından alınan tükürük bezi doku örneklerinin ortalama % 71.4'ünde Wnt1 ve Wnt3a ekspresyonu histopatolojik analizleri pozitif bulundu.

Tükürük bezi organogenezi sırasında, Wnt/ β -katenin yolu ilk olarak mezenşimde ve daha sonra lümen oluşumu sırasında duktal epitel hücrelerinde aktive edilir (250). Mezenşimal Wnt/ β -katenin sinyalizasyonunun inhibisyonu, submandibular tükürük bezi dallanma morfogenezini bozmaktadır (251). Öte yandan, epitelyal Wnt/ β -katenin sinyalizasyonunun ektopik aktivasyonu, dallanma morfogenezini bloke eder, oysa kanonik olmayan Wnt sinyali duktal marker olan Cp211 düzenlenmesiyle duktus matürasyonunu düzenler (250). Yetişkin tükürük bezinde Wnt/ β -katenin sinyali marjinaldir ancak, ana boşaltma kanalının bağlanmasından sonra fonksiyonel rejenerasyon sırasında kanal epitelinde önemli ölçüde aktive olur (249). Primer SS grubunda tespit ettiğimiz yüksek tükürük DKK1 düzeyi, glandüler inflamasyon ve hasar ile açıklanabilir (252).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Tüm SS hastalarının tükürük bezi doku örneklerinde Wnt/ β -katenin sinyal yolağı aktiviteleri değerlendirilememiştir. Bazı hastaların biyopsisi başka merkezde yapıldığı için tükürük bezi dokularına ulaşamamış, bu hastalardan da yeni biyopsi yapılmamıştır. Diğer taraftan, tükürük bezi doku örnekleri inceleyebildiğimiz kontrol grubu bizim sağlıklı kontrollerden oluşmamakta, herhangi bir nedenle tükürük bezi biyopsisi yapılmış ama SS dışlanmış bireylerden seçilmiştir. Bu kontrol grubu tam olarak sağlıklıları yansıtmıyor olabilir ancak, sağlıklı kontrollerden de tükürük bezi biyopsisi yapılması etik sorunlar içerebilirdi.

Sonuç olarak, çalışmamızda primer SS hastalarında, Wnt/ β -katenin sinyal yolağı inhibitörlerinin serum düzeyinin azaldığı ve glandüler dokuda Wnt1 ve Wnt3a'nın biriktiğı gösterilmiştir. Bu bulgular ile primer SS'de Wnt/ β -katenin sinyal yolağı aktivitelerinin etkilendiğı ifade edilebilir.



5. KAYNAKLAR

1. Thanou-Stavraki A, James JA. Primary Sjögren's Syndrome: Current and Prospective Therapies. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 37: 273-292.
2. García-Carrasco M, Fuentes-Alexandro S, Escárcega RO, Salgado G, Riebeling C, Cervera R. Pathophysiology of Sjögren's Syndrome. *Archives of Medical Research* 2006; 37: 921-932.
3. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P. Emerging biological therapies in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology* 2007; 46: 1389–1396.
4. Fox DA. Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. Kopman WJ (editor). *Arthritis and allied conditions*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001; 617-623.
5. Emamian ES. Gene expression profiling in peripheral blood of sjögren's syndrome patients. A Dissertation Submitted to the Faculty of the Graduate School of the University Of Minnesota. 2010: 32-55.
6. Gustafson B, Smith U. Cytokines promote Wnt signaling and inflammation and impair the normal differentiation and lipid accumulation in 3T3-L1 preadipocytes. *The Journal of Biological Chemistry* 2006; 281: 9507–9516.
7. Halleskog C, Mulder J, Dahlström J, Mackie K, Hortobágyi T, Tanila H, et al. WNT signaling in activated microglia is proinflammatory. *GLIA* 2011; 59: 119–131.
8. Saad CG, Ribeiro AC, Moraes JC, Takayama L, Goncalves CR, Rodrigues MB, et al. Low sclerostin levels: a predictive marker of persistent inflammation in ankylosing spondylitis during anti-tumor necrosis factor therapy? *Arthritis Res Ther* 2012; 14: 216-217.
9. Logan CY, Nusse R. The Wnt signaling pathway in development and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2004; 20: 781–810.
10. Van Amerongen R, Nusse R. Towards an integrated view of Wnt signaling in development. *Development* 2009; 136: 3205–3214.

11. Fox RI, Liu AY. Sjogren's syndrome in dermatology. *Clinics in Dermatology* 2006; 24: 393-413.
12. Mikulicz JH. Über eine eigenartige symmetrische Erkrankung der Tranen- und Mundspeicheldrüsen. Billroth GT (editör). Stuttgart: Beitr Chir Fortschr 1892: 610-630.
13. Daniels TE, Fox PC. Salivary and oral components of Sjogren's syndrome. *Rheumatic diseases clinics of North America* 1992; 18: 571-589.
14. Morgan WS, Castleman B. A clinicopathologic study of Mikulicz's disease. *The American Journal of Pathology* 1953; 29: 471-503.
15. Fox RI. Sjogren's syndrome. *Lancet* 2005; 366: 321-331.
16. Mark LF. Sjögren's syndrome. www.emedicine.com Erişim tarihi: 10.10.2016.
17. Tomsic M, Logar D, Grmek M, Perkovic T, Kveder T. Prevalence of Sjogren syndrome in Slovenia. *Rheumatology* 1999; 38: 164-170.
18. 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: 954-961.
19. Lindvall B, Bengtsson A, Ernerudh J. Subclinical myositis is common in primary Sjögren's Syndrome and is not related to muscle pain. *J Rheumatol* 2002; 29: 717-725.
20. Tapinos NI, Polihronis M, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome. Autoimmune epithelitis. *Adv Exp Med Biol* 1999; 455: 127-134.
21. Romero-Sanchez C, Robinson WH, Tomooka BH, Londono J, Valle-Onate R, Huang F, et al. Identification of acute phase reactants and cytokines useful for monitoring infliximab therapy in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 1429-1435.
22. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Ann Rev Immunol* 2003; 21: 335-376.

23. Kabasakal Y. Sjogren Sendromu. Gumusdis G. Doganavsargil E, (eds). Klinik Romatoloji İstanbul: Deniz Matbaası, 1999: 333-338.
24. Ramos-Casals M, Font J. Primary Sjögren's syndrome: current and emergent aetiopathogenic concepts. *Rheumatology* 2005; 44: 1354–1367.
25. Santiago-Raber ML, Baccala R, Haraldson KM. Type-1 interferon receptor deficiency reduces lupu-like disease in NZB mice. *J Exp Med* 2003; 197: 777-788.
26. Pers JO, Daridon C, Devauchelle V. BAFF overexpression is associated with autoantibody Production in autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1050: 34-39.
27. Bave U, Vallin H, Alm GV, Ronnblom L. Activation of natural interferon alpha producing cells by apoptic U937 cells combined with lupus IgG and its regulation by cytokines. *J Autoimmun* 2001; 17: 71-80.
28. Kontinen YT, Kasna-Ronkainen L. Sjögren's syndrome: viewpoint on pathogenesis. One of the reasons I was never asked to write a textbook chapter on it. *Scand J Rheumatol Suppl* 2002; 116: 15-22.
29. Kontinen YT, Tensin EK, Laine M. Abnormal distribution of aquaporin-5 in salivary glands in the NOD mouse model for Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2005; 32: 1071-1075.
30. Tsubota K, Hirai S, King LS. Defective celular trafficking of lacrimal gland aquaporin-5 in Sjögren's syndrome. *Lancet* 2001; 357: 688-689.
31. Steinfeld S, Cogan E, King LS. Abnormal distribution of aquaporin-5 water channel protein in salivary glands from Sjögren's syndrome patients. *Lab Invest* 2001; 81: 143-148.
32. Li J, Ha YM, Ku NY, Choi SY, Lee SJ, Oh SB, et al. Inhibitory effects of autoantibodies on the muscarinic receptors in primary Sjögren's syndrome. *Lab Invest* 2004; 84: 1430-1438.
33. Krane CM, Melvin JE, Nguyen HV, Richardson L, Towne JE, Doestchman T. Salivary acinar cells from aquaporin-5 deficient mice have decreased membrane

water permeability and altered cell volume regulation. *J Biol Chem* 2001; 276: 23413-23420.

34. Carsons S, Talal N. Sjögren's syndrome in the 21st century. *International J of Advances in Rheum* 2003; 1: 139-140.
35. Auran JD, Koester CJ, Kleiman NJ. Scanning slit confocal microscopic observation of cell morphology and movement within the normal human anteriorcornea. *Ophthalmology* 1995; 102: 33-41.
- 36- Van Bijsterveld OP, Kruize AA, Bleyls RL. Central nervous system mechanism in Sjögren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 128-130.
- 37- Kovacs L, Torok T, Bari F. Impaired microvascular response to cholinergic stimuli in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 48-53.
38. Barendregt PJ, Van der Heijde GL, Breedveld FC, Markusse HM. Parasympathetic dysfunction in rheumatoid arthritis patients with ocular dryness. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 612.
39. Mandi T, Bornmyr SV, Castenfors J. Sympathetic dysfunction in patients with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2001; 28: 296.
40. Mitsias DI, Tzioufas AG, Veiopoulou C. The Th1/Th2 cytokine balance changes with the progress of the immunopathological lesion of Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol* 2002; 128: 562-568.
41. Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR. IL-17 family cytokines and expanding diversity of effector T cell lineages. *Ann Rev Immunol* 2007; 25: 821-852.
42. Nguyen CQ, Hu MH, Li Y. Salivary gland tissue expression of interleukin-23 and interleukin-17 in Sjögren's syndrome: findings in humans and mice. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 734-743
43. Jonsson MV, Skarstein K, Jonsson R. Serological implications of germinal center-like structures in primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2007; 34: 2044-2049.

44. Szodoray P, Alex P, Jonsson MV. Distinct profiles of Sjögren's syndrome patients with ectopic salivary gland germinal centers revealed by serum cytokines and BAFF. *Clin Immunol* 2005; 117: 168-176.
45. Jonsson MV, Szodoray P, Jellestad S. Association between circulating levels of the novel TNF family members APRIL and BAFF and lymphoid organization in primary Sjögren's syndrome. *J Clin Immunol* 2005; 25: 189-201.
46. Ionnidis JP, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 741-747.
47. Gong YZ, Nititham J, Taylor K, Miceli-Richard C, Sordet C, Wachsmann D, et al. Differentiation of follicular helper T cells by salivary gland epithelial cells in primary Sjögren's syndrome. *J Autoimmun* 2014; 51: 57-66.
48. Fox RI, Kang HI. Sjögren's syndrome. Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, (editors). 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1993: 931-942.
49. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2002; 61: 554-558.
50. Nicolle L, Bradley S. Infectious Diseases Society of America Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Adults. *CID* 2005; 40: 643-654.
51. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, Baer AN, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. American college of rheumatology classification criteria for sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the sjögren's international collaborative clinical alliance cohort. *Arthritis Care&Research* 2012; 64: 475-487.
52. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjögren's Syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Annals of the rheumatic diseases* 2005; 64: 347-354.
53. Behrens A, Doyle JJ, Stern L. Dysfunctional tear syndrome: a Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006; 25: 900-907.

54. Fox RI, Fox CM. Sjögren's Syndrome. Practical Guidelines to Diagnosis and Therapy. Hearty M, (editör). 3rd ed. New York: Springer Wien Company, 2011: 283-324.
55. Schein OD, Hochberg MC, Muñoz B, Tielsch JM, Bandeen-Roche K, Provost T, et al. Dry eye and dry mouth in the elderly: a population-based assessment. Arch Intern Med 1999; 159: 1359-1363.
56. Hochberg MC, Tielsch JM, Munoz B. Prevalence of symptoms of dry mouth and their relationship to saliva production in community dwelling elderly: the SEE project. Salisbury Eye Evaluation. The Journal of Rheumatology 1998; 25: 486-491.
57. Deren Ö, Kutlay Ş. Sjögren Sendromu. Romatizma 2003; 18: 49-63.
58. Gümüşiş G, Doğanavşargil E. Klinik Romatoloji. İstanbul: Deniz Matbaası; 1999:333-338.
59. Daniels TE, Silverman S, Michalski JP, Greenspan JS, Sylvester RA, Talal N. The oral component of Sjögren's syndrome. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1975; 39: 875-885.
60. Rhodus NL, Michalowicz BS. Periodontal status and sulcular Candida albicans colonization in patients with primary Sjögren's Syndrome. Quintessence Int 2005; 36: 228-233.
61. van der Reijden WA, Vissink A, Veerman EC, Amerongen AV. Treatment of oral dryness related complaints (xerostomia) in Sjögren's syndrome. Annals of the Rheumatic Diseases 1999; 58: 465-474.
62. Belafsky PC, Postma GN. The laryngeal and esophageal manifestations of Sjögren's syndrome. Curr Rheumatol Rep. 2003; 5: 297-303.
63. Soto-Rojas AE, Villa AR, Sifuentes-Osornio J, Alarcon-Segovia D, Kraus A. Oral manifestations in patients with Sjögren's syndrome. The Journal of Rheumatology 1998; 25: 906-910.
64. Haga HJ, Gjesdal CG, Irgens LM, Ostensen M. Reproduction and gynaecological manifestations in women with primary Sjögren's syndrome: a case-control study. Scandinavian Journal of Rheumatology Supplement 2005; 34: 45-48.

65. Freeman SR, Sheehan PZ, Thorpe MA, Rutka JA. Ear, nose, and throat manifestations of Sjögren's syndrome: retrospective review of a multidisciplinary clinic. *J Otolaryngol* 2005; 34: 20-24.
66. Asmussen K, Andersen V, Bendixen G, Schiodt M, Oxholm P. A new model for classification of disease manifestations in primary Sjögren's syndrome: evaluation in a retrospective long-term study. *J Intern Med* 1996; 239: 475-482.
67. Roguedas AM, Misery L, Sassolas B, Le Masson G, Pennec YL, Youinou P. Cutaneous manifestations of primary Sjogren's syndrome are underestimated. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2004; 22: 632-636.
68. Bernacchi E, Bianchi B, Amato L, Giorgini S, Fabbri P, Tavoni A, et al. Xerosis in primary Sjögren syndrome: immunohistochemical and functional investigations. *J Dermatol Sci* 2005; 39: 53-55.
69. Ramos-Casals M, Anaya JM, García-Carrasco M, Rosas J, Bové A, Claver G, et al. Cutaneous vasculitis in primary Sjögren syndrome: classification and clinical significance of 52 patients. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 96-106.
70. Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, Moutsopoulos HM. Malignant lymphoma in primary Sjogren's syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjogren's Syndrome. *Arthritis and Rheumatism* 1999; 42: 1765-1772.
71. Hidalgo-Tenorio C, Jimenez-Alonso J, Dios-Luna J, Tallada M, Martinez-Brocal A, Mario-Sabio J. Urinary tract infections and lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 431-437.
72. García-Carrasco M, Siso A, Ramos-Casals M, Rosas J, de la Red G, Gil V, et al. Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. Prevalence and clinical characteristics in a series of 320 patients. *The Journal of Rheumatology Supplement*. 2002; 29: 726-730.
73. Yoneyama K, Tochigi N, Oikawa A, Shinkai H, Utani A. Primary localized cutaneous nodular amyloidosis in a patient with Sjögren's syndrome: a review of the literature. *J Dermatol* 2005; 32: 120-123.

74. Pease CT, Shattles W, Barrett NK, Maini RN. The arthropathy of Sjogren's syndrome. *British Journal of Rheumatology* 1993; 32: 609-613.
75. Kamali S, Polat NG, Kasapoglu E, Gul A, Ocal L, Aral O, et al. Anti-CCP and antikeratin antibodies in rheumatoid arthritis, primary Sjögren's syndrome, and Wegener's granulomatosis. *Clinical Rheumatology* 2005; 24: 673-676.
76. Bloch KJ, Buchanan WW, Wohl MJ, Bunim JJ. Sjögren's Syndrome. A clinical, pathological and serological study of sixty-two cases. *Medicine (Baltimore)* 1965; 44: 386-401.
77. D'Arbonne F, Ansart S, Le Berre R, Dueymes M, Youinou P, Pennec YL. Thyroid dysfunction in primary Sjögren's syndrome: a long-term followup study. *Arthritis and rheumatism*. 2003; 49: 804-809
78. Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Cervera R, Font J. Thyroid disease in primary Sjögren syndrome. Study in a series of 160 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 103-108.
79. Ito I, Nagai S, Kitaichi M, Nicholson AG, Johkoh T, Noma S, et al. Pulmonary manifestations of primary Sjogren's syndrome: a clinical, radiologic and pathologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 632-638.
80. Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 1992; 15: 216-227.
81. Palma R, Freire A, Freitas J, Morbey A, Costa T, Saraiva F, et al. Esophageal motility disorders in patients with Sjögren's syndrome. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 758-761.
82. Szodoray P, Barta Z, Lakos G, Szakall S, Zeher M. Coeliac disease in Sjogren's syndrome-a study of 111 Hungarian patients. *Rheumatology International* 2004; 24: 278-282.
83. Skopouli FN, Barbatis C, Moutsopoulos HM. Liver involvement in primary Sjogren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 745-748.

84. Tsianos EV, Hoofnagle JH, Fox PC, Alspaugh M, Jones EA, Schafer DF, et al. Sjogren's syndrome in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1990; 11: 730-734.
85. Kogawa H, Migita K, Ito M, Takii Y, Daikoku M, Nakao M, et al. Idiopathic portal hypertension associated with systemic sclerosis and Sjogren's syndrome. *Clinical Rheumatology* 2005; 24: 544-547.
86. Leppilahti M, Tammela TL, Huhtala H, Kiilholma P, Leppilahti K, Auvinen A. Interstitial cystitis-like urinary symptoms among patients with Sjogren's syndrome: a population-based study in Finland. *Am J Med* 2003; 115: 62-65.
87. Mori K, Iijima M, Koike H, Hattori N, Tanaka F, Watanabe H, et al. The wide spectrum of clinical manifestations in Sjögren's syndrome-associated neuropathy. *Brain* 2005; 128: 2518-2534.
88. Alexander EL. Neurologic disease in Sjogren's syndrome: mononuclear inflammatory vasculopathy affecting central/peripheral nervous system and muscle. A clinical review and update of immunopathogenesis. *Rheumatic diseases clinics of North America* 1993; 19: 869-908.
89. Hietaharju A, Yli-Kerttula U, Häkkinen V, Frey H. Nervous system manifestations in Sjögren's syndrome. *Acta neurologica Scandinavica* 1990; 81: 144-145.
90. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, et al. Neurologic manifestations in primary sjogren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 280-291.
91. Tapinos NI, Polihronis M, Moutsopoulos HM. Lymphoma development in Sjogren's syndrome: novel p53 mutations. *Arthritis and Rheumatism* 1999; 42: 1466-1472.
92. Zufferey P, Meyer OC, Grossin M, Kahn MF. Primary Sjogren's syndrome (SS) and malignant lymphoma. A retrospective cohort study of 55 patients with SS. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 1995; 24: 342-345.
93. Ramos-Casals M, la Civita L, de Vita S, Solans R, Luppi M, Medina F, et al. Characterization of B cell lymphoma in patients with Sjögren's syndrome and hepatitis C virus infection. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 161-163.

94. Manoussakis MN, Boiu S, Korkolopoulou P, Kapsogeorgou EK, Kavantzas N, Ziakas P, et al. Rates of infiltration by macrophages and dendritic cells and expression of interleukin-18 and interleukin-12 in the chronic inflammatory lesions of Sjögren's syndrome: correlation with certain features of immune hyperactivity and factors associated with high risk of lymphoma development. *Arthritis and Rheumatism* 2007; 56: 3977-3978.
95. Sanchez-Guerrero J, Perez-Dosal MR, Cardenas-Velazquez F, Perez Reguera A, Celis-Aguilar E, Soto-Rojas AE, et al. Prevalence of Sjogren's syndrome in ambulatory patients according to the American-European Consensus Group criteria. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 235-240.
96. Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Sjögren's Syndrome. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblat ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. Spain: Mosby, 2003: 1431-1443.
97. Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren syndrome. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1275-1284.
98. de Paiva CS, Pflugfelder SC. Tear clearance implications for ocular surface health. *Experimental Eye Research* 2004; 78: 395-397.
99. Arrago JP, Rain JD, Brocheriou C, Rocher F. Scintigraphy of the salivary glands in Sjögren's syndrome. *J Clin Pathol* 1987; 40: 1463-1467.
100. Skopoli FN, Siouna-Fatourou HI, Ziciadis C, Moutsopoulos HM. Evaluation of unstimulated whole saliva flow rate and stimulated parotid flow as confirmatory tests for xerostomia. *Clin Experimental Rheumatol* 1989; 7: 127-129.
101. Niemela RK, Takalo R, Paakko E, Suramo I, Paivansalo M, Salo T, et al. Ultrasonography of salivary glands in primary Sjogren's syndrome. A comparison with magnetic resonance imaging and magnetic resonance sialography of parotid glands. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 875-879.
102. Vivino FB, Gala I, Hermann GA. Change in final diagnosis on second evaluation of labial minor salivary gland biopsies. *J Rheumatol* 2002; 29: 938-944.

103. Drosos AA, Constantopoulos SH, Psychos D, Stefanou D, Papadimitriou CS, Moutsopoulos HM. The forgotten cause of sicca complex; sarcoidosis. *J Rheumatol* 1989; 16: 1548-1551.
104. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, et al. Neurologic manifestations in primary Sjogren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 280-291.
105. Yamamoto M, Takahashi H, Sugai S, Imai K. Clinical and pathological characteristics of Mikulicz's disease (IgG4-related plasmacytic exocrinopathy). *Autoimmunity Reviews* 2005; 4: 195-200.
106. Itescu S, Brancato LJ, Buxbaum J, Gregersen PK, Rizk CC, Croxson TS, et al. A diffuse infiltrative CD8 lymphocytosis syndrome in human immunodeficiency virus (HIV) infection: a host immune response associated with HLA-DR5. *Ann Int Med* 1990; 112: 3-10.
107. Eracleous E, Kallis S, Tziakouri C, Blease S, Gourtsoyiannis N. Sonography, CT, CT sialography, MRI and MRI sialography in investigation of the facial nerve and the differentiation between deep and superficial parotid lesions. *Neuroradiology* 1997; 39: 506-511.
108. Haddad J, Deny P, Munz-Gotheil C, Ambrosini JC, Trinchet JC, Pateron D, et al. Lymphocytic sialadenitis of Sjogren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *Lancet* 1992; 339: 321-323.
109. Vitali C, Sciuto M, Neri R, Greco F, Mavridis AK, Tsioufas AG, et al. Anti-hepatitis C virus antibodies in primary Sjogren's syndrome: false positive results are related to hyper-gamma-globulinaemia. *Clin Experimental Rheumatol* 1992; 10: 103-104.
110. Moutsopoulos HM, Velthuis PJ, DeWilde Kater L. Sjogren's Syndrome. Kater L, de la Faille HB (eds), *Multisystemic Autoimmune diseases*. Amsterdam: Elsevier Science, 1995: 173-205.
111. Bowman SJ. Collaborative research into outcome measures in Sjogren's syndrome. Update on disease assessment. *Scandinavian J Rheumatol Suppl* 2002; 116: 233-237.
112. Kim D, Uy C, Mandel L. Sialosis of unknown origin. *The New York State Dental Journal* 1998; 64: 38-40.

113. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2002; 61: 554-558.
114. Brosky M. The role of saliva in oral health: Strategies for prevention and management of xerostomia. *J Supp Oncology* 2007; 5: 215-225.
115. Soto-Rojas AE, Villa AR, Sifuentes-Osornio J, Alarcon-Segovia D, Kraus A. Oral candidiasis in sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1998; 25: 911-915.
116. Djalilian AR, Hamrah P, Pflugfelder SC. Dry eye. Krachmer JH (ed), *Cornea: Fundamentals, diagnosis and management*. China: Elsevier Mosby, 2005: 521-540.
117. Tsifetaki N, Kitsos G, Paschides CA. Oral pilocarpine for the treatment of oral symptoms in patients with Sjögren's syndrome. Randomised 12 week controlled study. *Ann Rheumatic Dis* 2003; 62: 1204-1207.
118. Fife RS, Chase WF, Dore RK, Wiesenhutter C, Lockhart PB, Tindall E, Suen J. Cevimeline for the treatment of xerostomia in patients with Sjögren's syndrome. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1293-1300.
119. Tabbara KF, Frayha RA. Alternate-day steroid therapy for patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Ophthalmol* 1983; 15: 358-361.
120. Fox PC, Datiles M, Atkinson JC, Macynski AA, Scott J, Fletcher D, et al. Prednisone and piroxicam for treatment of Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 149-156.
121. Miyawaki S, Nishiyama S, Matoba K. Efficacy of low-dose prednisolone maintenance for saliva production and serological abnormalities in patients with primary Sjögren's syndrome. *Intern Med* 1999; 38: 938-943.
122. Fox RI, Kang HI. Mechanism of action of antimalarial drugs: inhibition of antigen processing and presentation. *Lupus* 1993; 2: 9-12.
123. Sperber K, Quraishi H, Kalb TH, Panja A, Stecher V, Mayer L. Selective regulation of cytokine regulation by hydroxychloroquine: inhibition of interleukin 1 alpha and IL-6 in human monocytes and T cells. *J Rheumatol* 1993; 20: 803-808.

124. Harner KC, Jackson LW, Drabick JJ. Normalization of anticardiolipin antibodies following rituximab therapy for marginal zone lymphoma in a patient with Sjögren's syndrome. *Rheumatology* 2004; 43: 1309-1310.
125. Tishler M, Yaron I, Shirazi I, Yaron M. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjögren's syndrome: its effect on salivary and serum inflammatory markers. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 253-256.
126. Battistone MJ, Williams HJ. Disease-modifying antirheumatic drugs 3: methotrexate. Forth edition Mosby, 2008: 449-459.
127. Skopouli FN, Jagiello P, Tsifetaki N. Methotrexate in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 555-558
128. Price EJ, Rigby SP, Clancy U. A double blind placebo controlled trial of azathioprine in the treatment of primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1998; 25: 896-899.
129. Deheinzeln D, Capelozzi VL, Kairalla RA, Barbas Filho JV, Saldiva PH, de Carvalho CR. Interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome. Clinicalpathological evaluation and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 794-799.
130. Yeoman CM, Franklin CD. Assessment of sulphasalazine as a treatment modality in Sjögren's disease in NZB/NZW F1 hybrid mice. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 53-57.
131. Merrin P, Williams IA. Meningitis associated with sulphasalazine in a patient with Sjögren's syndrome and polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 645-646.
132. Marinos G, Riley J, Painter DM, McCaughan GW. Sulphasalazine induced fulminant hepatic failure. *J Clin Gastroenterol* 1992; 14: 132-135.
133. van Woerkom J, Kruize AA, Geenen R, van Roon EN, Goldschmeding R, Verstappen SM, et al. Safety and efficacy of Leflunomide in primary Sjögren's syndrome-a phase 2 pilot study. *Ann Rheum Dis* 2007; 11: 507-549.

134. Drosos AA, Skopouli FN, Galanopoulou VK. Cyclosporin a therapy in patients with primary Sjögren's syndrome: results at one year. *Scan J Rheumatol Suppl* 1986; 61: 246-249.
135. Yang J, Shikata N, Yasuda T. Sjögren's syndrome in mice carrying the Ipr (cg) gene and the therapeutic efficacy of an immunosuppressive agent FK506. *Pathol Int* 1999; 49: 133-140.
136. Fox RI. Sjögren's syndrome: current therapies remain inadequate for a common disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2000; 9: 2007-2016.
137. Choudhary A, Harding SP, Bucknall RC, Pearce IA. Mycophenolate mofetil as an immunosuppressive agent in refractory inflammatory eye disease *J Ocul Pharmacol Ther* 2006; 22: 168-175.
138. Fox RI, Kang HI, Ando D, Abrams J, Pisa E. Cytokine mRNA expression in salivary gland biopsies of Sjögren's syndrome. *J Immunol* 1994; 152: 5532-5539.
139. Matsumura R, Umemiya K, Goto T, Nakazawa T, Ochiai K, Kagami M, et al. Interferon gamma and tumor necrosis factor alpha induce Fas expression and anti-Fas mediated apoptosis in a salivary ductal cell line. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 311-318.
140. Steinfeld SD, Demols P, Salmon I, Kiss R, Appelboom T. Infliximab in patients with primary Sjögren's syndrome: a pilot study. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2371-2375.
141. Steinfeld SD, Demols P, Appelboom T. Infliximab in primary Sjögren's syndrome: one-year follow-up. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3301-3303.
142. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, Baron G, Goetz J, Hachulla E, et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjögren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in primary Sjögren's syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1270-1276.
143. Sankar V, Brennan MT, Kok MR, Leakan RA, Smith JA, Manny J, et al. Etanercept in Sjögren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2240-2245.

144. Zandbelt MM, de Wilde P, van Damme P, Hoyng CB, van den Hoogen F. Etanercept in the treatment of patients with primary Sjögren's syndrome: a pilot study. *J Rheumatol* 2004; 31: 96-101.
145. Moutsopoulos NM, Angelov N, Sankar V, Leakan RA, Pillemer S, Wahl SM. Immunological consequences of thalidomide treatment in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 112-114.
146. Silverman GJ, Weisman S. Rituximab therapy and autoimmune disorders: prospects for anti B cell therapy. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1484-1492.
147. Shih WJ, Ghesani N, Hongming Z, Alavi A, Schusper S, Mozley D. F-18 FDG positron emission tomography demonstrates resolution of non-Hodgkin's lymphoma of the parotid gland in a patient with Sjögren's syndrome: before and after anti-CD20 antibody rituximab therapy. *Clin Nucl Med* 2002; 27: 142-143.
148. Pijpe J, van Imhoff GW, Vissink A, van der Wal JE, Kluin PM, Spijkervet FK, et al. Changes in salivary gland immunohistology and function after rituximab monotherapy in a patient with Sjögren's syndrome and associated MALT lymphoma. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 958-960.
149. Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FK, Roodenburg JL, Wolbink GJ, Mansour K, et al. Rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome: an openlabel phase-2 study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2740-2750.
150. Gottenberg JE, Guillevin L, Lambote O, Combe B, Allanore Y, Cantagrel A, et al. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 913-920.
151. Voulgarelis M, Giannouli S, Anagnostou D, Tzioufas AG. Combined therapy with rituximab plus cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisone (CHOP) for Sjögren's syndrome-associated B-cell aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Rheumatology* 2004; 43: 1050-1053.
152. Somer BG, Tsai DE, Downs L, Weinstein B, Schuster SJ. Improvement in Sjögren's syndrome following therapy with rituximab for marginal zone lymphoma. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 394-398.

- 153.** Seror R, Sordet C, Guillevin L, Hachulla E, Masson C, Ittah M, et al. Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 351-357.
- 154.** Ring T, Kallenbech M, Praetorius J, Nielsen S, Melgaard B. Successful treatment of a patient with primary Sjögren's syndrome with Rituximab. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 891-894.
- 155.** Voulgrelis M, Giannouli S, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Long term remission of Sjögren's syndrome associated aggressive B cell non-Hodgkin's lymphomas following combined B cell depletion therapy and CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone). *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1033-1037.
- 156.** Lajaunias F, Ida A, Kikuchi S, Fossati-Jimack L, Martinez-Soria E, Moll T, et al. Differential control of CD22 ligand expression on B and T lymphocytes and enhanced expression in murine systemic lupus. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1612-1621.
- 157.** Carnahan J, Wang P, Kendall R, Chen C, Hu S, Boone T, et al. Epratuzumab, a humanized monoclonal antibody targeting CD22: characterization of in vivo properties. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 3982-3990.
- 158.** Dorner T, Kaufmann J, Wegener WA, Teoh N, Goldenberg DM, Burnester GR. Initial clinical trial of epratuzumab for immunotherapy of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: 74-75.
- 159.** Steinfeld SD, Tant L, Burnester GR, Teoh NK, Wegener WA, Goldenberg DM, et al. Epratuzumab in primary Sjögren's syndrome: an open label Phase 1-2 study. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: 129-130.
- 160.** Carnahan J, Stein R, Qu Z, Hess K, Cesano A, Hansen HJ, et al. Epratuzumab, a CD22-targeting recombinant humanized antibody with different mode of action from rituximab. *Mol Immunol* 2007; 44: 1331-1341.
- 161.** Zodoray P, Jonsson R. The BAAF/APRIL system in systemic autoimmune diseases with a special emphasis on Sjögren's syndrome. *Scand J Immunol* 2005; 62: 421-428.

162. Lavie F, Micell-Richard C, Ittah M, Sellam J, Gottenberg JE, Mariette X. Increase of B cell activating factor of the TNF family (BAFF) after rituximab: insights into a new regulating system of BAFF production. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 700-703.
163. Halse A, Tengner P, Wahren-Harlenius M, Haga H, Jonsson R. Increased of cells secreting interleukin-6 and interleukin-10 in peripheral blood of patients with primary Sjögren's syndrome. *Scand J Immunol* 1999; 49: 533-538.
164. Bombardieri M, Barone F, Pittoni V, Alessandri C, Conigliaro P, Blades MC, et al. Increased circulating levels and salivary gland expression of interleukin-18 patients with Sjögren's syndrome: relationship with autoantibody production and lymphoid organization of the periductal inflammatory infiltrate. *Arthritis Res Ther* 2004; 6: 447-456.
165. Herod EL. The use of milk as a saliva substitute. *J Public Health Dent* 1994; 54: 184-189.
166. Al-Hashimi I. The management of Sjögren's syndrome in dental practice. *JADA* 2001; 132: 1409-1417.
167. Ardoin SP, Pisetsky DS. Developments in the scientific understanding of lupus. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: 218-219.
168. Bertias G, Dimitrios RC, Boumpas T. Systemic lupus erythematosus: pathogenesis and clinical features. *Eular Textbook on Rheumatic Diseases* 2012: 476-505.
169. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 630-640.
170. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic lupus international collaborating clinics/American college of rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 363-369.
171. Kesper DL, Anthony EB, Fauci S, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrsdison's Principles of Internal Medicine Systemic Lupus Erythematosus. Part Thirteen.* 2010: 1960-1968.

172. Hopkinson ND, Doherty M, Powell RJ. Clinical features and race-specific incidence/prevalence rates of systemic lupus erythematosus in a geographically complete cohort of patients. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 675-680.
173. Cakır N, Pamuk ÖN, Derviş E, Imeryüz N, Uslu H, Benian Ö, et al. The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. *Rheumatol Int* 2012; 32: 895-908.
174. Ward MM, Pyun E, Studenski S. Long-term survival in systemic lupus erythematosus. Patient characteristics associated with poorer outcomes. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 274-283.
175. Kumar K, Chambers S, Gordon C. Challenges of ethnicity in SLE. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23: 549-561.
176. Lau CS, Yin G, Mok MY. Ethnic and geographical differences in systemic lupus erythematosus: an overview. *Lupus* 2006; 15: 715-719.
177. Uramoto KM, Michet CJ, Thumboo J, Sunku J, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 46-50.
178. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2677-2688.
179. Wysenbeek AJ, Guedj D, Amit M, Weinberger A. Rash in systemic lupus erythematosus: prevalence and relation to cutaneous and non-cutaneous disease manifestations. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 717-719.
180. David-Bajar KM, Bennion SD, DeSpain JD, Golitz LE, Lee LA. Clinical, histologic, and immunofluorescent distinctions between subacute cutaneous lupus erythematosus and discoid lupus erythematosus. *J Invest Dermatol* 1992; 99: 195-212.
181. Laman SD, Provost TT. Cutaneous manifestations of lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 20: 195-212.

182. Golan TD, Elkon KB, Gharavi AE, Krueger JG. Enhanced membrane binding of autoantibodies to cultured keratinocytes of systemic lupus erythematosus patients after ultraviolet B/ultraviolet A irradiation. *J Clin Invest* 1992; 90: 1067-1076.
183. Reilly PA, Evison G, McHugh NJ, Maddison PJ. Arthropathy of hands and feet in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1990; 17: 777-784.
184. Rahman P, Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Significance of isolated hematuria and isolated pyuria in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10: 418-423.
185. Golbus J, McCune WJ. Lupus nephritis. Classifications, prognosis, immunopathogenesis, and treatment. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 213-242.
186. Austin HA, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE. Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: contributions of clinical and histologic data. *Kidney Int* 1994; 45: 544-550.
187. Martin L, Edworthy SM, Ryan JP, Fritzler MJ. Upper airway disease in systemic lupus erythematosus: a report of 4 cases and a review of the literature. *J Rheumatol* 1992; 19: 1186-1190.
188. Sturfelt G, Eskilsson J, Nived O, Truedsson L, Valind S. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. A study of 75 patients from defined population. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71: 216-223.
189. Kahl LE. The spectrum of pericardial tamponade in systemic lupus erythematosus. Report of ten patients. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 1343-1349.
190. Khamashta MA, Cervera R, Asherson RA, Font J, Gil A, Coltart DJ, et al. Association of antibodies against phospholipids with heart valve disease in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1990; 335: 1541-1544.
191. Petri M, Spence D, Bone LR, Hochberg MC. Coronary artery disease risk factors in Johns Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and preventive practices. *Medicine (Baltimore)*, 1992; 71: 291-302.
192. Bruce IN, Gladman DD, Urowitz MB. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1992; 93: 513-519.

193. Bruce IN, Gladman DD, Urowitz MB. Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26: 257-278.
194. West SG. Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 129-158.
195. Hess EV, Mongey AB. Drug-related lupus. *Bull Rheum Dis* 1991; 11: 1-8.
196. Boumpas DT, Sidiropoulos P, Bertias G. Optimum therapeutic approaches for lupus nephritis: what therapy and for whom? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2005; 1: 22-30.
197. D'Cruz D. Antimalarial therapy: a panacea for mild lupus? *Lupus* 2001; 10: 148-151.
198. Danowski A, Magder L, Petri M. Flares in lupus: outcome assessment trial (FLOAT), a comparison between oral methylprednisolone and intramuscular triamcinolone. *J Rheumatol* 2006; 33: 57-60.
199. Sato EI. Methotrexate therapy in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10: 162-164.
200. Carneiro JR, Sato EI. Double blind, randomized, placebo controlled clinical trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999; 26: 1275-1279.
201. Morton SJ, Powell RJ. An audit of cyclosporin for systemic lupus erythematosus and related overlap syndromes: limitations of its use. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 487-489.
202. Wang SW, Cheng TT. Systemic lupus erythematosus with refractory hemolytic anemia effectively treated with cyclosporin A: a case report. *Lupus* 2005; 14: 483-485.
203. de Glas-Vos JW, Krediet RT, Weening JJ, Arisz L. Treatment of proliferative lupus nephritis with methylprednisolone pulse therapy and oral azathioprine. *Neth J Med* 1995; 46: 4-14.
204. Callen JP, Spencer LV, Burruss JB, Holtman J. Azathioprine. An effective, corticosteroid-sparing therapy for patients with recalcitrant cutaneous lupus erythematosus or with recalcitrant cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *Arch Dermatol* 1991; 127: 515-522.

- 205.** Austin HA, Klippel JH, Balow JE, le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986; 314: 614-619.
- 206.** Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ed Ede R, Danieli MG, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2121-2131.
- 207.** Chan TM, Tse KC, Tang CS, Mok MY, Li FK, Hong Kong Nephrology Study Group. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1076-1084.
- 208.** Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill, JT, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2219-2228.
- 209.** Smith KG, Jones RB, Burns SM, Jayne DR. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis: Remission, relapse, and re-treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2970-2982.
- 210.** Ward MM. Outcomes of renal transplantation among patients with end-stage renal disease caused by lupus nephritis. *Kidney Int* 2000; 57: 2136-2143.
- 211.** Nusse R, Varmus HE. Wnt genes. *Cell* 1992; 69: 1073-1087.
- 212.** İlyas M. Wnt signalling and the mechanistic basis of tumour development. *J Pathol* 2005; 205: 130–144.
- 213.** Coudreuse D, Korswagen HC. The making of Wnt: new in sights in to Wnt maturation, sorting and secretion. *Development* 2007; 134: 3-12.
- 214.** Hausmann G, Bänziger C, Basler K. Helping Wingless take flight: how WNT proteins are secreted. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8: 331-336.
- 215.** Mikels AJ, Nusse R. Wnts as ligands: processing, secretion and reception. *Oncogene* 2006; 25: 7461-7468.

216. Komekado H, Yamamoto H, Chiba T, Kikuchi A. Glycosylation and palmitoylation of Wnt-3a are coupled to produce an active form of Wnt-3a. *Genes Cells* 2007; 12; 521-534.
217. Kitajewski J, Mason J, Varmus HE. Interaction of Wnt-1 proteins with the binding prote in BiP. *Mol Cell Biol* 1992; 12; 784-790.
218. Ching W, Nusse R. A dedicated Wnt secretion factor. *Cell* 2006; 125: 432-433.
219. Kritikou E. Membrane trafficking: endurance of the weakest signal. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008; 9: 742-743.
220. Wend P, Holland JD, Ziebold U, Birchmeier W. Wnt signaling in stem and cancer stem cells. *Semin Cell Dev Biol* 2010; 21: 855-863.
221. Cadigan KM, Liu IY. Wnt signaling: complexity at the surface. *J Cell Sci* 2006; 119; 395-402.
222. Chen X, Yang J, Evans PM, Liu C. Wnt signaling: the good and the bad. *Acta Biochim Biophys Sin* 2008; 40; 577-594.
223. Prunier C, Hocevar BA, Howe PH. Wnt signaling: Physiology and Pathology. *Growth Factor* 2004; 22; 141-150.
224. Huelsken JB, Rens J. The Wnt signalling pathway. *J Cell Sci* 2002; 115; 3977-3978.
225. Saadeddin A, Babaei-Jadidi R, Spencer-Dene B, Nateri AS. The links between transcription, beta-catenin/JNK signaling, and carcinogenesis. *Mol Cancer Res* 2009; 7: 1189–1196.
226. Miller JR. Wnt signal transduction. *The Cancer Handbook* chapter 2003; 14: 195-208
227. Kohn AD, Moon RT. Wnt and calcium signaling: beta-catenin- independent pathways, *Cell Calcium* 2005; 38: 439-446.
228. Kühl M, Sheldahl LC, Park M, Miller JR, Moon RT. The Wnt/Ca²⁺ pathway: a new vertebrate Wnt signaling pathway takes shape. *Trends Genet* 2000; 16: 279- 283.

- 229.** Lustig B, Behrens JJ. The Wnt signaling pathway and its role in tumor development, *Cancer Res Clin Oncol* 2003; 129: 199-221.
- 230.** Komiya Y, Habas R. Wnt signal transduction pathways. *Organogenesis* 2008; 4: 68-75.
- 231.** Fanto M, McNeill HJ. Planar polarity from flies to vertebrates. *Cell Sci* 2004; 117: 527-533
- 232.** Kawano Y, Kypta RJ. Secreted antagonists of the Wnt signaling pathway. *Cell Sci* 2003; 116: 2627-2634.
- 233.** MacDonald BT, Tamai K, He X. Wnt/beta-catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. *Dev Cell* 2009; 17: 9-26.
- 234.** Rothbacher U ve Lemaire P. Crème de la Kremen of Wnt signalling inhibition. *Nature Cell Biology* 2002; 4: 172-173.
- 235.** Polakis P. Wnt signaling and cancer. *Genes & Dev* 2000; 14: 1837-1851
- 236.** Luo J, Chen J, Deng ZL, Luo X, Song WX, Sharff KA. Wnt signalling and human disease: what are the therapeutic implications? *Laboratory Investigation* 2007; 87: 97-103.
- 237.** Cadigan KM, Liu YI. Wnt signaling: complexity at the surface. *J Cell Sci* 2006; 119: 395–402.
- 238.** Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2677-2688.
- 239.** Seror R, Bootsma H, Saraux A, Bowman SJ, Theander E, Brun JG, et al. Defining disease activity states and clinically meaningful improvement in primary Sjögren's syndrome with EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient-reported indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis* 2014; 18: 126-134.
- 240.** Denysenko T, Annovazzi L, Cassoni P, Melcarne A, Mellai M, Schiffer D. WNT/ β -catenin signaling pathway and downstream modulators in low- and high-grade

- glioma Functional Wnt signaling is increased in idiopathic pulmonary fibrosis. *Cancer Genomics & Proteomics* 2016; 13: 31-46.
241. Deal C. Bone loss in rheumatoid arthritis: systemic, periarticular, and focal. *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14: 231-237.
 242. Agnes S, Harjit PB, Antal-Szalmas, Szekanecz P, Fitz Gerald Z, Oliver M. Wnt pathway inhibitors in patients with psoriatic and rheumatoid arthritis treated with anti-TNF Therapy. *Arthritis & Rheumatism* 2012; 11: 142-148.
 243. Wehmeyer C, Stratis A, Pap T, Dankbar B. The Role of the WNT inhibitor sclerostin in rheumatoid arthritis Bone/cartilage biology. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 21-22.
 244. Ross RD, Edwards LH, Acerbo AS. Bone matrix quality after sclerostin antibody treatment. *J Bone Miner Res* 2014; 29: 1597–1607.
 245. Eldessouki S, Mahmoud IA, Farouk AN. Serum sclerostin levels in rheumatoid arthritis. *Indian Journal Romatology* 2015; 10: 117-120.
 246. Korkosz M, Gąsowski J, Leszczyński P, Pawlak-Buś K, Jeka S, Kucharska E, Grodzicki T. High disease activity in ankylosing spondylitis is associated with increased serum sclerostin level and decreased wingless protein-3a signaling but is not linked with greater structural damage. *BMC Musculoskelet Disord* 2013; 14: 99-100.
 247. Gifre L, Ruiz-Gaspà S, Monegal A, Nomdedeu B, Filella X, Guañabens N, Peris P. Effect of glucocorticoid treatment on Wnt signalling antagonists (sclerostin and Dkk-1) and their relationship with bone turnover. *Bone* 2013; 57: 272-276.
 248. Dovjak P, Dorfer S, Föger-Samwald U, Kudlacek S, Marculescu R, Pietschmann P. Serum levels of sclerostin and dickkopf-1: effects of age, gender and fracture status. *Gerontology* 2014; 60: 493-501.
 249. Königshoff M, Balsara N, Pfaff EM, Kramer M, Chrobak I, Seeger W, Eickelberg O. Functional Wnt signaling is increased in idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One* 2008; 3: 2142-2143.
 250. Patel N, Sharpe PT, Miletich I. Coordination of epithelial branching and salivary gland lumen formation by wnt and fgf signals. *Dev Biol* 2011; 358:156–167.

- 251.** Haara O, Fujimori S, Schmidt-Ullrich R, Hartmann C, Thesleff I, Mikkola ML. Ectodysplasin and wnt path ways are required for salivary gland branching morphogenesis. *Development* 2011; 138:2681–2691.
- 252.** Liu F, Wang S. Molecular cues for development and regeneration of salivary glands. *Histol Histopathol* 2014; 29: 305-312.



6. ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında İstanbul'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi İstanbul'da tamamladım. 2009 yılında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 3 yıl İstanbul'da pratisyem hekim olarak görev yaptım. 2012 yılında Nisan TUS sınavı sonrası Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda ihtisas eğitimine başladım.

