

Sjögren Sendromu ve İlişkili Kuru Göz Sendromunun İmmunopatolojisi

Immunopathology of Sjögren's Syndrome and Associated Dry Eye Syndrome

Canan Aslı Utine, Esen Karamürsel Akpek*

Yeditepe Üniversitesi, Göz Hastalıkları Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul, Türkiye

*Kornea ve Eksternal Hastalıklar Bölümü, Wilmer Göz Enstitüsü, Johns Hopkins Üniversitesi Tıp Fakültesi, Baltimore, Maryland, USA

Özet

Kuru göz sendromu, "oküler yüzeye potansiyel hasan olabilecek, rahatsızlık hissi, görsel bozukluk ve gözyaşı filminin dayanıksızlığına neden olan, gözyaşı ve oküler yüzeyin çok-faktörlü bir hastalığı" olarak tanımlanmıştır. Genel oftalmoloji kliniklerine başvuran hastaların, tahminen %25'i kuru göz sendromu belirtileri bildirmektedir. Kuru göz sendromu hastalarının yaklaşık dörtte birinde altta yatan bir romatolojik durum, en sık olarak da Sjögren Sendromu bulunmaktadır. Sjögren sendromu, visceral (akciğer, kalp, böbrek, gastrointestinal, endokrin, merkezi ve periferik sinir sistemi) ve visceral-olmayan (deri, artralji, miyalji) sistemik klinik tabloları olan çok-sistemli bir hastalıktır. Sjögren sendromu patogenezindeki iki ana oto-immun mekanizma B lenfosit hiperaktivitesi ve ekzokrin bezlerin fokal T lenfositik infiltrasyonudur. Genetik olarak yatkın kişilerin glandüler epitel hücrelerinin aktivasyonu veya apoptozisini, oto-antijenlerin ekspresyonu ile immun sistem aktivasyonu takip eder, ve kendi kendini idame ettiren (ölümsüzleştiren) T hücre bağımlı oto-immun cevap ortaya çıkar. Bu süreçte, Tümör nekroz faktör α , İnterlökin-1 β ve İnterlökin-6 başta olmak üzere pek çok inflamatuvar sitokin, kemokin, oto-antikör ve diğer faktörler dahil olur. Sjögren sendromu, oftalmoloji klinik pratiğinde önemli ölçüde bilinmemektedir. Bunun ana sebebi, ilk tanıyı zorlaştıran, hastalığın semptomatik dışavurumunun çeşitliliğidir. Hastalığın tanısının erken evrelerde konulması, oldukça sık olan bu oto-immun hastalığın prognozunu önemli derecede iyileştirecektir. Tanının gecikmesi, kornea komplikasyonları ile görmenin kalıcı kaybına ve diğer sistemik komplikasyonlara neden olabilir. Oftalmologların, klinik öngördürücü faktörlere dayanarak, kuru göz sendromu hastaları arasında Sjögren sendromu riski taşıyan hastaları belirlemeleri; böylece Sjögren sendromu taraması yapılması gereken hastaları dikkatli seçmeleri çok önemlidir. Bu yazıda, Sjögren sendromu ve ilişkili kuru göz sendromunun altta yatan immunopatolojisini özetlemeyi amaçladık. (*TOD Dergisi 2010; 40: 97-106*)

Anahtar Kelimeler: Kuru göz sendromu, immunopatoloji, Sjögren sendromu

Summary

Dry eye syndrome (DES) is defined as "a multifactorial disease of the tears and ocular surface that results in symptoms of discomfort, visual disturbance, and tear film instability with potential damage to the ocular surface". An estimated 25% of patients attending general ophthalmology clinics reports symptoms of DES. About a quarter of patients with DES has an underlying rheumatic condition, most commonly Sjögren's syndrome (SS). SS is a multi-system disease with visceral (respiratory, cardiac, renal, gastrointestinal, endocrine, central and peripheral nervous system) and non-visceral (skin, arthralgia, myalgia) systemic clinical conditions. The two essential autoimmune mechanisms in the pathogenesis of SS are: B lymphocyte hyperactivity and focal T lymphocytic infiltration of the exocrine glands. Activation or apoptosis of glandular epithelial cells in genetically predisposed individuals leads to subsequent immune activation, resulting in the expression of auto-antigens that initiate a self-perpetuating T cell-dependent autoimmune response. Multiple pro-inflammatory cytokines, mainly TNF- α , IL-1 β and IL-6, chemokines, auto-antibodies and other factors are involved in this process. Unfortunately, SS is quite unknown in the ophthalmology clinics. The main reason of this is the large variations in the symptomatic presentation of the disease, which makes the initial diagnosis difficult. Diagnosing the disease in the early stages would significantly improve the prognosis of this common autoimmune disease. Delay in the diagnosis can cause permanent loss of vision due to corneal complications and other systemic complications. It is of paramount importance that ophthalmologists determine patients who carry significant risk of SS among DES patients, according to the clinical predictors; thus, carefully select the patients in whom SS screening should be conveyed. Herein, we aimed to summarise the immunopathology of SS and the related DES. (*TOD Journal 2010; 40: 97-106*)

Key Words: Dry eye syndrome, immunopathology, Sjögren's syndrome

Kuru Göz ve Sjögren Sendromu Epidemiyolojisi

Kuru göz sendromu (KGS), “oküler yüzeye potansiyel hasarı olabilecek, rahatsızlık hissi, görsel bozukluk ve gözyaşı filminin dayanıksızlığına neden olan, gözyaşı ve oküler yüzeyin çok-faktörlü bir hastalığı” olarak tanımlanmıştır. Gözyaşı filminin artmış ozmolaritesi ve oküler yüzeyin inflamasyonu ile birliktedir (1).

KGS sık görülen bir rahatsızlıktır. Genel oftalmoloji kliniklerine başvuran hastaların, tahminen %25’i KGS belirtileri bildirmektedir (2). KGS insidansı, çalışılan toplumun yaşı ile ve tanı koymak için değerlendirilen bulgu ve/veya belirtiler ile anlamlı derecede değişir. Örneğin, Beaver Dam Çalışmasında KGS insidansı %13 bulunmuştur (3). Daha yakın zamanda yapılan çalışmalar, sadece Amerika Birleşik Devletleri’nde 9 milyon üzerinde insanın klinik olarak anlamlı KGS’den yakındığını, ve çok daha fazla milyonların ya hastalığın hafif bir formunu taşıdığı ya da aralıklı belirtiler gösterdiklerini ortaya koymuştur (4). Ülkemizde ise, bu konuda yapılmış geniş epidemiyolojik çalışmalar mevcut değildir. İlerlemiş yaş ve kadın cinsiyeti, KGS için iki en önemli risk faktörüdür; bunları, sistemik durumlar, belli ilaçların kullanımı, ve hormonal dengesizlik takip eder. Tedavi gerektiren orta veya ileri evre KGS, Amerika Birleşik Devletleri’nde tahmini olarak 3,2 milyon kadını etkilemektedir; ve bu 50 veya daha küçük yaştaki kadınların %5,7’sini, 75 yaşın üzerindeki kadınların %9,8’ini içermektedir. KGS prevalansının, toplumun yaşlanması, değişen yaşam stilleri (özellikle suni aydınlatma ve klimalar), bilgisayarların ve kontakt lenslerin geniş kullanımını içeren pek çok faktöre bağlı olarak arttığı düşünülmektedir. Beaver Dam Çalışmasında, KGS gelişimi açısından önemli istatistiksel olarak gösterilen bağımsız faktörler olarak artrit hikayesi, geçmişte ve şimdi sigara içilmesi, kafein kullanımı, tiroid hastalığı, gut hastalığı hikayesi, diyabetes mellitus, ve geçmişte ve şimdi multi-vitamin kullanımı saptanmıştır (5).

KGS, sadece verdiği rahatsızlığa bağlı olarak hayat kalitesini azaltmaz; ayrıca, özellikle Sjögren Sendromu (SS) hastalarında korneada ülser oluşumu ve erime gibi komplikasyonları ile görmeyi tehdit eder.

Kuru gözün patogenezi hakkındaki anlayış, gözyaşının sadece eksikliği veya kalitesindeki değişiklik şeklindeki tanımlamadan, patogenezdaki anahtar mekanizmanın, sistemik bir oto-immun hastalık veya lokal oto-immun olay nedeniyle varolan inflamasyon olduğunu anlamaya kadar ilerlemiştir. KGS şu anda, tüm oküler yüzey ve göz kapaklarını da içine alan lakrimal fonksiyonel biriminin bir inflamatuvar hastalığı olarak kabul edilmektedir. KGS’nin

altta yatan bir sistemik inflamatuvar durumla ilişkili olabileceği iyi bilinmekle birlikte, şu anda bu ilişkinin oranını bildiren bir prospektif çalışma yayınlanmamıştır. Akpek ve arkadaşları bir retrospektif çalışmada, kuru gözü olan 220 hastanın yaklaşık dörtte birinde (%25,9) altta yatan bir romatolojik durum olduğunu, (en sık SS) bildirmişlerdir (6). İlginç olarak, bu çalışmadaki SS hastalarının sadece 1/3’ünde, kuru göz belirtileri ile oftalmoloji kliniğine başvurmadan önce tanı konulmuştur.

Sjögren Sendromu Klinik Özellikleri

SS, diğer isimleriyle Mikulicz hastalığı, Guogerot sendromu, oto-immun ekzokrinopati, veya Sikka kompleksi, ilk defa 1933’te İsveçli göz hekimi Henrik Sjögren tarafından kserostomi (kuru ağız), keratokonjunktivitis sikka ve kronik artrit birlikteliğinin klinik ve histolojik özelliklerinin rapor edilmesi ile tıp literatüründe bilinmeye başlanmıştır (7,8). SS, tükürük ve gözyaşı bezlerinin lenfositik infiltrasyon sonucu hasarı, takip eden kserostomi (kuru ağız) ve keratokonjunktivitis sikka gelişimi ile karakterize bir kronik, sistemik oto-immun hastalıktır. SS, kutanöz, respiratuvar, renal, hepatik, nörolojik, ve vasküler tutulumu bulunan çok-sistemli bir hastalıktır (9). SS, birincil bir rahatsızlık olarak kendini gösterebilir. Birincil SS bir bağ dokusu hastalığıdır ve altta yatan başka rahatsızlık yoktur. İkincil SS ise romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus (SLE), poliarteritis nodoza, Wegener granülomatozu, sistemik skleroz, primer biliyer skleroz, karışık bağ dokusu hastalığı, veya gizli tiroid göz hastalığı gibi diğer iyi tanımlanmış oto-immun hastalıklara bağlı olabilir (1,10). SS, RA’dan daha nadir, SLE’den ise daha sık görülen bir oto-immun hastalıktır (11). Birincil ve ikincil SS arasındaki önemli farklardan biri, birincil SS’nin daha belirgin ekstraglandüler belirtiler göstermesi, ve lenfositlerle ilgili bozuklukların daha ağır izlenmesidir (8). Ayrıca birincil SS, RA’dan çok SLE’yi karakterize eden histokompatibilite antijenleri (HLA antijenleri) ile ilişkilidir; ve bu fark, dolaşımdaki antikorların tipinde de kendini gösterir.

SS tüm dünyada görülmektedir. Oldukça sık bir hastalıktır ve toplumun %0,5-2,7’sini etkilediği bildirilmiştir (12). Görülme sıklığı Amerika Birleşik Devletlerinde %0,1-3 (7), İsveç’te %2,7, Yunanistan’da %0,6, Slovenya’da %1 (13), Türkiye’de ise %0,16 (14) olarak bildirilmiştir. Dolayısıyla, sadece Amerika Birleşik Devletlerinde 1 ile 4 milyon arası SS hastası bulunmaktadır. Japonya’da her yıl 17,000 yeni SS tanısı konduğu bildirilmektedir (15). SS, kadınlarda 9 kat daha fazla siktir, ve hastaların %90-95’i kadındır (7). Belirti ve bulgular, cinsiyetler arasında fark göstermemektedir (12). SS, her yaşta görülebilmekle beraber, özellikle 4. ve 5. on-yıllarda en sık olarak görülmektedir (7).

SS ile ilişkili KGS'nin ilk belirtileri iritasyon, gözlerde pütürlü/kumlu bir his, yanma veya rahatsızlık hissidir. Hastalığın ilk evresinden sonra, konjunktiva hiperemisi ve kornea epitelinin bozulması ile birlikte oküler yüzey inflamasyonu ve görme bozulması takip eder. KGS hastalarının kornea duyarlılığı, normal kontrollere göre anlamlı derecede düşüktür (16). Nadir olmayarak, SS'na bağlı oküler komplikasyonlar rahatsızlık verici düzeydedir. Daha önce tanı konmamış SS hastalarında, kendiliğinden perforasyona yol açan steril kornea erimesi ve görme kaybı olabildiği bilinmektedir (17). Bu durum, katarakt cerrahisi, konduktif keratoplasti ve Descemet soyulması endotel keratoplasti (DSEK) ameliyatı sonrası (18) tanımlanmıştır. SS'nin oküler komplikasyonları, görmenin yerine konulabilmesi için penetran keratoplasti ve hatta keratoprotez implantasyonu dahil kapsamlı cerrahiler gerektirebilmektedir. Ancak, altta yatan KGS zamanında ve yeterince tedavi edilmediyse, bütün bu girişimlerin sadece sınırlı bir başarıyı olacaktır.

SS, çeşitli değişik görünümleri olabilen çok-sistemli bir hastalıktır (19). SS'nin sistemik klinik tabloları, viseral (akciğer, kalp, böbrek, gastrointestinal, endokrin, merkezi ve periferik sinir sistemi) ve viseral-olmayan (deri, artralji, miyalji) olarak sınıflandırılabilir. Hastalarda ağız kuruluğu, katı yemekleri yutmada zorluk, ve parotis bezlerinin şişmesi sıktır. Bazı hastalar diğer müköz membranların (nazal yollar, geniz, vajina) ve derinin kurumasını da farkederler. Küçük damarlara ait deri bulguları, kriyoglobulinemi ve hiperglobulinemi ile ilişkili olan, palpe-edilebilen ve palpe-edilemeyen purpuraları içerir. Orta-boy damarları tutan nekroze edici vaskülit kadar, venöz ve arteriyel trombotik lezyonlar da olabilir. Eklem ve kas tutulumu, simetrik artralji ve artirite neden olduğu gibi, miyalji ve yorgunluk semptomlarına da yol açabilir. SS'nin pulmoner tutulumunun en sık klinik tabloları, interstisyel pnömoni ve trakeobronşiyal sikkadır. Perikardit ve pulmoner hipertansiyon da görülebilir. Annelerinde anti-SS-A antikörleri saptanan bebeklerde doğumsal kalp bloğu insidansı da artmıştır. SS'nin renal klinik tabloları arasında interstisyel nefrit, hipokalemik paralizi, renal kalkuli, ve osteomalazi sayılabilir. Gastrointestinal klinik tablolar arasında da, kısmen kserostomiye bağlı fakat ayrıca özofagus disfonksiyonu ile de ilişkili olan disfaji vardır. SS ile ilişkili çölyak hastalığı bildirilmiştir. SS'da hipotiroidizm sıktır ve oto-immun tiroid hastalığı olan hastaların yaklaşık %10'unda SS mevcuttur. SS'da lenfoproliferatif hastalık da özel bir kaygıdır, çünkü lenfoma riski SS hastalarında genel popülasyondakine göre 44 defa daha fazladır (20). Lenfoma, birincil SS hastalarının yaklaşık %5'inde görülür; ve risk, hastalığın süresi ile artar (21). SS hastalarındaki lenfomalar çoğu çeşitli nodal ve ekstra-nodal yerleşimlerden köken alan marjinal-zon B-hücreli lenfomalardır, ve

genellikle virüslerle ilişkili değildir. Birincil SS hastalarının yaklaşık %20'sinin ölüm sebebinin lenfomaya bağlı olduğu bildirilmektedir. SS hastalarının yaklaşık %20'sinde nörolojik klinik tablolar bildirilmiştir, ve bunlar arasında merkezi sinir sistemi tutulumu, kranyal nöropatiler, miyelopati, ve periferik nöropatiler olabilir (19). Depresyon ve anksiyete dahil psikiyatrik hastalıklar da, pek çok SS hastasında bildirilmiştir. Dolayısıyla SS, etkilenen hastalarının sağlığını, hayat kalitesini anlamlı derecede etkileyebilir ve komplikasyonların yönetimi için yoğun çaba gerekmektedir. Hastalığın en erken evrelerindeki hastaların doğru bir şekilde tanımlanması, oldukça sık olan bu oto-immun hastalığın prognozunu önemli derecede iyileştirecektir.

SS, oftalmoloji klinik pratiğinde önemli ölçüde bilinmemektedir ve bunun ana sebebi, ilk tanıyı zorlaştıran, hastalığın semptomatik dışavurumunun çeşitliliğidir. Göz kliniklerinde görülen hastaların doğru tanısı sıklıkla yıllarca gecikir; bu da, hem hayat kalitesine derinden etki eder, hem de kornea komplikasyonları ile görmenin kalıcı kaybına ve daha önce sözü edilen diğer sistemik komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olabilir. Dolayısıyla, KGS hastalarında SS taraması yapılması çok önemlidir.

Sjögren Sendromu Etyolojisi

SS etyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte, kalıtsal ve çevresel faktörler dahil pek çok etken suçlanmaktadır. Hastalığa yatkın genetik yapının üzerine etkili çevresel faktörler ile oto-immunitenin tetiklendiği düşünülmektedir (12). Bu çevresel faktörler arasında ilaçlar, ultraviyole ışınlar, enfeksiyonlar ve hormonlar sayılmaktadır (22). Genetik ilişkinin ise, farklı etnik gruplar arasında farklılık gösterdiği saptanmıştır (7). SS'nin immunopatolojisinin tetiklenmesine neden olan faktörler ve genetik yatkınlığın kaynağı olan HLA haplotipleri, aşağıda detaylı olarak anlatılmıştır.

Sjögren Sendromunun İmmunolojik Temeli

Mart 2009'da PubMed veritabanında, SS ve KGS'nin immunolojik yönleriyle ilişkili olabilecek bütün çalışmalarını ortaya koymak için elektronik tarama yapıldı. Tarama terimleri arasında "Sjögren Syndrome", "Dry eye syndrome" ve "Sjögren Syndrome and Dry eye syndrome" yer almaktaydı. İngilizce özeti olmayan yayınlar ve bu hastalıkların immunolojisi ile ilgili olmayan yayınlar dışlandı. Elektronik taramaya ilave olarak, seçilen tüm makalelerin, ve SS veya kuru göz immunolojisi ile ilgili bütün derleme makalelerinin kaynak listeleri de tek tek tarandı.

SS anahtar kelimesi taraması sonucunda ilk olarak 1945 yılından 2009 yılına kadar 10879 özete ulaşıldı ve gözden geçirildi. İlave olarak kuru göz anahtar kelimesi taraması

sonucunda 1948 yılından 2009 yılına kadar 4112 özete ulaşıldı. Bu özetler arasında, KGS ve/veya SS'nin immüno-lojik yönleri ile ilgili olanlar tarandı ve incelendi. Bu taramanın sonucunda, bu konudaki güncel bilimsel bilgilere ulaşılmış oldu. Bu bilgiler, aşağıda özetlenmiştir.

SS patogeneğinde iki ana oto-immun mekanizma öne çıkmaktadır. Bunlar; B lenfosit hiperaktivitesi ve ekzokrin bezlerin fokal T lenfositik infiltrasyonudur (23). SS'da, B hücreleri inflamatuvar yanıtın oluşumunda, T hücreleri ise salgı bezlerinin infiltrasyonunda rol oynamaktadır (23). İnflamatuvar lezyonlarda, CD4+ (yardımcı) T hücreleri 4/5 oranında, B hücreleri ise 1/5 oranında görülmektedir (23).

SS'nun immüno-lojik temeli, genetik olarak yatkın kişilerin glanduler epitel hücrelerinin aktivasyonu veya apoptozisini, bunu takip eden oto-antijenlerin ekspresyonu ile immün sistem aktivasyonunu, ve kendi kendini idame ettiren (ölümsüzleştiren) T hücre bağımlı oto-immun cevabı içerir. Çevresel faktörlerle glanduler hücrelerin aktivasyonundan sonra, HLA-DR-bağımsız (doğuştan olan) immün sistem, salgı bezi içine lenfoid migrasyonunu yönlendiren kemokinlerin salınımı ve adhezyon moleküllerinin artırılması ile, glandular vasküler endotelde değişikliklere neden olur. Bunun takibinde salgı bezinin HLA-bağımlı (edinilmiş) immün sisteme ait lenfositler ile infiltrasyonu ve salgı bezi içindeki lenfositlerin aktivasyonu, arda kalan glandüler dokunun sitokinler, oto-antikorlar ve metalloproteinazlar ile hücrenel tahribatı ve fonksiyon bozukluğuna neden olur (19).

Başlangıçta hasar gören salgı bezlerinin epitel hücreleri, T hücrelerine antijen sunma görevini üstlenmiştir. Bunun sonucunda T hücrelerinden salgılanan sitokinler, B hücrelerinin aktivasyonunu ve böylece inflamatuvar yanıtı başlatır. Gözyaşı ve tükürük bezlerinin lenfosit ve plazma hücrelerince infiltrasyonu ile ortaya çıkan görüntü, "selim lenfoepitelyal lezyon" olarak tanımlanmaktadır. İmmün cevabın baskılanamaması, kalıcı doku hasarına ve ekzokrin bezlerin fonksiyon kaybına neden olur (24). Aynı bulgu, solunum, sindirim sistemi, vajina, akciğer, böbrek ve iskelet kasında da görülebilir (22).

Salgı bezlerinin epitel hücrelerindeki hasarı başlatan ilk tetikleyici faktör, Epstein-Barr virusu, Coxsackie virusleri, Hepatit C virüsü (HCV), retro- veya enterovirusler gibi bir viral hastalık, diğer enfeksiyöz ajanlar, veya henüz tanımlanmamış tetikleyici ajanlar ve/veya genetik yatkınlık temelinde tükürük bezi epitel hücrelerine hasar olabilir (25). Özellikle SS ve HCV arasındaki ilişki pek çok çalışmada ortaya konmuştur; ve HCV'nin tükürük bezinde yerleşerek sialadenit ve SS belirtilerine yol açtığı gösterilmiştir (26). Viral antijenler ve otoantijenlerden türeyen peptitler, epitel hücrelerin sitoplazmasında sınıf-2 doku antijenleri ile birleşir ve ardından HLA-antijen bileşkeleri olarak epitel hücre yüzeyinde sunulurlar.

HLA-antijen bileşkelerini tanıyan CD4+ T hücreleri, İnterferon (IFN) γ , İnterlökin (IL)-2 gibi sitokinler salgılar. Ayrıca bu durum, plazmositik dendritik hücreler tarafından tip I IFN üretimini tetikleyebilir ve glanduler epitel hücrelerinin apoptozu veya nekrozunu uyarır. Bu da, ribonükleoprotein SSA/Ro (Ro52) ve fosfoprotein SSB/La dahil oto-antijenleri ortaya çıkarır. Böylece ilk hasarın, kemotaktik sinyaller ve IFN α 'nın erken dönemde rol aldığı bir immün cevabı başlattığı düşünülmektedir. Toplanan dendritik hücreler, makrofajlar, ve/veya epitel hücreleri, antijene-özümlü T hücre popülasyonunu çoğaltması ve sitokin üretmesi için aktive eden, antijen sunan hücreler [antigen presenting cells (APC)] olarak görev yaparlar. Dendritik hücrelerden IL-12 ve Tümör büyüme faktörü (TGF)- β 'nin üretimi, inflamatuvar (Th1 ve Th17) yolları yürütür, ve inhibitör/düzenleyici (Treg) yolları dizginler. TNF α , ROI, NOI ve IL-6'nın, sonuç doku hasarında rolü olduğu vurgulanmıştır. Mikro-çevreye bağlı olarak, Th1, Th2, Th17, doğal öldürücü [natural killer T cell (NKT)] ve/veya Treg yönünde nesil tanımlanması olması, immüno-patolojik lezyonun ilerleyişini, ve cevabını idame eden ve dokulara hücrenel saldırıyı teşvik eden oto-antikorları üretecek B lenfositlerinin aktivasyonunu etkiler. Hayvan SS modellerinde, Th2 ilişkili kemokinlerin baskın olarak ekspresyonu, sürecin çoğunlukla Th2 yolu tarafından yürütülüyor olabileceğini düşündürmektedir (27,28). Düzenleyici T (Treg) hücrelerinin cevabı baskılayamaması, inflamasyonun sürüp gitmesine, kronikleşmesine, ve glandüler fonksiyonun bozulmasına neden olur.

SS immüno-patogeneğinde rol oynayan ve hastalık sürecine dahil olan inflamatuvar sitokinler, kemokinler, oto-antikorlar ve diğer faktörler, aşağıda tek tek özetlenmiştir.

A) İnflamatuvar sitokinler: SS patogeneğinde Th1/Th2 sitokin dengesizliğinin rol oynadığına dair kanıtlar mevcuttur. SS'da inflamatuvar sitokinlerin artmış ekspresyonu, sadece lakrimal beze karşı immün atağı sürekli kılarak değil, ayrıca fonksiyonlarını da bozarak önemli bir rol oynar. Bu sitokinler arasında, TNF α , IL-1 β , ve IL-6'nın, tükürük ve gözyaşı bezi hasarında asıl rolü oynadığı bilinmektedir. SS hastalarında, kendiliğinden TNF- β , IL-1 β , ve IL-6 salgılayan periferik kan mononükleer hücre sayısı, kontrol grubuna göre belirgin derecede yüksek bulunmuştur (29). Bu ve diğer inflamatuvar sitokinlerin, hastalık sürecindeki görevleri aşağıda özetlenmiştir.

1. *İnterferon α (IFN α):* Enfeksiyon veya yaralanmaya karşı doğuştan olan cevabın, T hücre aktivasyonu ve B hücreleri tarafından artmış antikor üretimi ile bir adaptif immün cevaba dönüştürülmesinde merkezi bir rolü olduğu düşünülmektedir (25). İmmün cevabın erken safhasında IFN α , MHC sınıf I ve II (HLA-DR) moleküllerini ve antijen sunan hücreler üzerinde eksprese edilen CD80 ve CD86 eş zamanlı-uyarıcı molekülleri artırır ve aynı zaman-

da, IFN γ , IL-6, IL-10 ve IL-15 gibi, immün sistemin sürekli aktivasyonu için önemli olan kemokinlerin ve sitokinlerin üretimini teşvik eder.

2. *Interferon γ (IFN γ):* Yerel Th1 cevabı ile ilişkilidir; ve oto-immün ekzokrinopatinin sadece geç immün evresinde değil, ayrıca erken immün sistem öncesi evresinde de, immün hücrelerin efektör fonksiyonlarından bağımsız olarak kritik bir rol oynadığı görülmektedir (25). IFN γ mRNA'sının, birincil SS hastalarının tükrük bezi biyopsilerinin ve gözyaşı örneklerinin büyük çoğunluğunda fazla eksprese olduğu görülmektedir. Bu proteinin artmış konsantrasyonlarının, HLA sınıf II'nin ve birincil SS hastalarının epitel hücrelerinde gözlenen eş zamanlı-uyarıcı moleküllerin artırılmasına katkıda bulunduğuna inanılmaktadır (21).

3. *Tümör Nekroz Faktörü α (TNF α):* Birincil SS'deki ekzokrin dokulardaki inflamasyon, epitel saldırısı, ve doku hasarının temeli olduğu kabul edilmektedir. TNF α 'nın, apoptozisi uyarma yeteneği vardır; ve (nükleer proteinler Ro ve La ve sitoplazmik protein α -fodrin gibi) oto-antijenlerin yeniden dağılımına neden olduğu bildirilmektedir (25). TNF α , SS modellerinde lakrimal bez hasarının potansiyel bir mediyatörüdür (27). TNF α 'nin inhibisyonu, lakrimal bezlerdeki doku hasarının baskılanması ile ilişkilendirilmiştir (25).

4. *Doku Büyüme Faktörü β [Tissue Growth Factor β (TGF β):* Direkt olarak TGF β reseptörü sinyallenmesi veya dolaylı olarak Treg ile ilişkisi vesilesiyle, T hücre toleransında zorunlu bir rol oynayan güçlü bir immüno-düzenleyici moleküldür. İnsanlarda immunohistokimyasal boyama ve molekül analizi ile, TGF β birincil SS ile ilişkilendirilmiştir. TGF β geninin polimorfizmi, SS hastalarında anti-SSB/La otoantikorunun salgılanması ile ilişkilidir (25).

5. *IL-1 β :* Güçlü bir B lenfosit aktivatörüdür; ve SS immünoopatolojisinde önemli bir rol oynar. IL-1 β , TNF α ile birlikte direkt olarak nöral aktiviteyi inhibe edebilir. Bunu, lakrimal bezin bozulmuş salgısına neden olan, nörotransmitter salınımını inhibe ederek yapar. Ayrıca TNF α ve IL-1 β 'nin, immün aktivasyonu ve venüllerin yüksek endotelial venüller şekline dönüşümü uyarması ile, daha fazla lenfositin salgı bezi içine çekilmesi sağlanır. Böylece T hücreleri klonal ekspansiyona uğrarken, B hücreleri de bez içinde anti-Ro, anti-La ve RF içeren otoantikorlar üretirler (12). IL-1 β 'nin, adrenerjik agonist ile indüklenen protein sekresyonunu %66 inhibe ettiği bulunmuştur. SS hastalığının süresi ile IL-1, salgılayan hücre sayısı arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (29). Ayrıca, infiltrate eden makrofajlar tarafından üretilen IL-1 β , indüklenabilen nitrik oksit sentetaz (iNOS), ve takibinde fazla nitrik oksit (NO) üretimini uyarır. NO'nun fazla sentezi ile ilişkili peroksinitrat ve diğer radikal son-ürünleri, lakrimal bezin normal fonksiyonuna zarar verici olabilir.

6. *IL-2:* T hücre yönlendirilmiş inflamasyonun iyi bilinen bir oyuncusudur. IL-2'nin, orta ve şiddetli SS tükrük

bezi lezyonlarında eksprese olduğu ve T hücre ekspresyonunu başlattığı gösterilmiştir.

7. *IL-4:* Hücre çoğalması, aktivasyonu, ve ayrımlaşmasında rol alan bir pleitrofik Th2 sitokindir. İki farklı sinyal iletimi yolu ile görev yapar. IL-4-insulin reseptör substrat (IRS) yolu, oto-reaktif T ve/veya B hücrelerinin sağkalımı ve genişlemesine yol açan çoğalma ve aktivasyondan sorumludur. IL-4 STAT-6 yolu ise, dolaylı olarak IgM'den IgE ve IgG1'e izotip değişimini kontrol eder. M3 reseptörlerine karşı IgG1 izotipindeki oto-antikorlar, salgılama fonksiyon bozukluğu için gereklidir. IL-4, hayvan modellerinde ekzokrin bezlerin lökosit infiltrasyonu, anti-nükleer oto-antikorlar, ve tükrük-ilişkili proteolitik enzimlerin kaybı ve kazanılması ile ilişkili bulunmuştur. Hayvan modellerinde IL-4'ün IFN γ 'dan belirgin şekilde daha çok ekspresyonu, bu sürecin çoğunlukla Th2 tarafından yürütülüyor olduğunu kanıtlar (27). IL-4'un eksikliğinde, bir Th2 oto-immün süreç, Th1 sürecine dönüşebilir (30). Dolayısıyla IL-4, SS'nin klinik-öncesi hastalık evresinde önemli bir rol oynar.

8. *IL-6:* KGS hastalarının gözyaşlarında ve tükrüklerinde artmış seviyede bulunmaktadır ve hastalığın şiddeti ile korelasyon gösterir. IL-6, TNF- α ve IL-1 β , ile birlikte, normal kontrol olgularında çok düşük seviyelerde iken, birincil SS hastalarının minor tükrük bezi biyopsilerinde ve konjunktiva örneklerinde tutarlı bir biçimde, yüksek seviyede saptanmıştır (25). IL-6'nin TGF- β 1 ile birlikte kombinasyonu, IL-17 üreten hücreleri destekler, fakat CD4+ T hücrelerinin düzenleyici T hücrelerine (Treg) ayrımlaşması için elzem olan gen transkripsiyon faktörü Foxp3'ün ekspresyonunu inhibe eder.

9. *IL-8:* Bu inflamatuvar sitokinin, küçük bir grup SS hastasının gözyaşında ve birincil SS hastalarının konjunktiva epitelinde yüksek seviyelerde eksprese olduğu gösterilmiştir (21,25).

10. *IL-10:* Tükrükteki artmış IL-10 seviyelerinin, birincil SS'nin şiddeti ile uyumlu olduğu gösterilmiştir (31). Tersine, birincil SS'nin hayvan modellerinde, gen transferini takiben IL-10'un yerel salınımı, glandüler inflamasyonda anlamlı azalma ile birlikte dolaşımdaki plazma IL-10 seviyelerinde azalmaya neden olmuştur. Bir başka çalışmada da, indüklenmiş oto-immün dakriyoadenitte IL-10 gen transferinin, gözyaşı fonksiyonunu düzelttiği ve oto-immün ekzokrinopati özelliklerini baskıladığı gösterilmiştir (31).

11. *IL-13:* SS hastalarının tükrük bezi örneklerinde eksprese olduğu bilinmektedir. Ayrıca, IL-13'ün serum seviyelerinin SS hastalarında yükseldiği gösterilmiştir. İla ve olarak, anti-SSA/Ro antikorları olan SS hastalarında, bu antikor olmayan SS hastalarına göre anlamlı derecede daha yüksek IL-13 seviyeleri mevcuttur.

12. *IL-15:* Th1 popülasyonları için çok önemli bir büyüme ve sağkalım faktörüdür; ve etkilenmiş tükrük bezi

dokularında tutarlı bir biçimde bulunmuştur. İmmün sistemin sürekli aktivasyonu için önemli olduğuna inanılmaktadır (25).

13. *IL-17*: Th17 olarak bilinen, bakterilere karşı koruma sağlayan, CD4+ hafıza T hücre nesli tarafından üretilir. Th17 hücreleri, oto-immuniteye yakından dahil olmaktadır ve giderek artan sayıda oto-immun hastalıklarla ilişkilendirilmektedir (25). Bu güçlü inflamatuvar sitokin, diğer hücre tiplerinden IL-6, TNF, MIP 2, granülosit koloni-uyarma faktörü, CXCL1, CXCL2, CXCL5, MMP3 and MMP13 gibi çeşitli inflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin ekspresyonunu indükleyerek, doku inflamasyonuna aktif olarak dahil olur (32).

14. *IL-18*: Birincil SS'de hem yerel hem sistemik oto-immunitede güçlü biçimde ilişkili olduğu düşünülen bir immün-düzenleyici ve inflamatuvar sitokindir (31). Tükürük bezi hücrelerinden IL-6 ve IL-8 gibi inflamatuvar sitokinlerin IL-17-aracılı salgılanmasını çoğalttığı görülmüştür.

15. *IL-23*: IL-23, IL-12 içinde eksprese edilen p40 alt-birimini ve ayrı bir p19 alt-birimini içeren bir heterodimerik sitokindir (32). Th17 hücre sağkalımı ve sürdürülmesi, IL-23'e bağımlı gözükmektedir.

16. *İndüklenebilen nitrik oksit sentetaz (iNOS)*: Güçlü inflamatuvar etkileri olan ve bir süper-oksit-hidroksil radikal yolu ile doku hasarına neden olabilen NO üretimini katalizler. Ayrıca, SS modellerinde lakrimal bez hasarının potansiyel bir mediyatördür. NO, kısa hayat süresi olan bir moleküldür ve inflamatuvar koşullarda NO'nun rolü değerlendirileceği zaman tipik olarak iNOS seviyeleri değerlendirilir (27).

B) Kemokinler: Aynı zamanda "kemotaktik sitokinler" olarak da bilinirler. Lökositlerin dokulara çekimini kontrol eden, böylece inflamatuvar süreçleri ortaya çıkaran 8-10-kDa proteinlerdir. Aşağıdaki kemokinler, SS'nun sıçan modelinde lakrimal bezdeki inflamasyonla ilişkili bulunmuştur (28):

1. Kemokin monosit çekici protein [The chemokine monocyte attractant protein (MCP)-5], aynı zamanda kemokin ligand-12 (CCL12) olarak da bilinir; Th1 immün cevap ile ilişkilidir.

2. MCP-1 kemokini, aynı zamanda CCL2 olarak da bilinir; Th2 immün cevap ile ilişkilidir (28).

3. Timus aktivasyonu ile düzenlenen kemokin [Thymus activation regulated chemokine (TARC)], aynı zamanda CCL17 olarak bilinir (28).

4. Makrofajdan türeyen kemokin [Macrophage derived chemokine (MDC)], aynı zamanda CCL22 olarak bilinir (28).

5. Lenfoid kemokinleri CXCL13, CCL21 ve CXCL12 (33)

6. İnterferon tarafından indüklenen T hücre α kimyasal çekicisi [İnterferon-inducible T cell α chemoattractant (I-TAC or CXCL11)] (19).

Oto-immun lakrimal bez hastalığının sıçan modelinde (28), MCP-5'e göre daha fazla MCP-1 ekspresyonu gösterilmişti; bu da, lakrimal bez inflamasyonunun baskın olarak Th2-aracılı olduğunu gösteriyordu. İlave olarak, lakrimal bez kanal hücrelerinde TARC varlığı gösterilmişti, ve MDC'nin, lakrimal bez boyunca infiltre eden lenfositlerde olduğu gösterilmişti (28).

SS hastalarının tükürük bezi analizleri, CXCL13 ve CCL21'in, immün hücre kümelerinin organizasyon ve idamesini işlettiğini ortaya koydu. SS'de ekprese oldukları, ve kanal çevresi inflamasyon odaklarının ve ektopik lenfoid dokunun ilerleyici organizasyonuna aktif katılım gösterdikleri saptanmıştır (33). Diğer taraftan, CXCL12'nin antikor üreten plazma hücreleri ve habis B hücreleri için, oto-immunite ve lenfoid habis kanser oluşumu arasında bir "moleküler köprü" olarak anahtar bir rol oynadıkları da öne sürülmüştür. Güçlü T hücre kimyasal çekicisi CXCL11, SS tükürük bezlerindeki lenfoid kümelere komşu kanal epitelinde gösterilmiştir ve SS'deki glandüler lezyonların gelişimine katkıda buldukları düşünülmektedir (19).

C) Oto-antikorlar: Ribonükleoproteinler Ro/SS-A ve La/SS-B proteinlerine karşı oto-antikorlar, SS patogenezinde ve tanısında önemli rol oynamaktadır, ve SS hastalarının serum, gözyaşı ve tükürüklerinde saptanmaktadır (34). Bunlara ek olarak, birincil SS'nin immunopatogenezinde α -fodrin ve muskarinik reseptörlere karşı oto-antikorlar da vurgulanmıştır.

1. *Anti- α -fodrin antikorları:* α -fodrin, sitoskeleton ile ilişkili olan bir hücre-içi proteindir. α -fodrin 120-kD fragmanı, fodrin α alt-birimini, apoptotik yanklanma nedeniyle olan yıkılım ürüdür (21). α -fodrin'e karşı olan oto-antikorların, lakrimal beze karşı immün saldırının başlatılmasında/sürdürülmesinde rol oynadığı öne sürülmüştür. IgG anti- α -fodrin antikorları, SS hastalarının serum, gözyaşı ve tükürüklerinde tesbit edilmiş, serum IgG anti- α -fodrin antikorları ile SS'na bağlı KGS belirti skoru ve Rose Bengal boyama skoru arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (35).

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

D) Diğerleri: SS ile korelasyonu olduğu saptanan ve SS göstergesi olarak belirlenen diğer faktörler şunlardır:

1. *HLA haplotipleri:* Oto-antikörlerin belirli profillerinin, belirli HLA DR haplotipleri ile klinik tablolara göre daha yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (19). SS ile, beyaz ırkta HLA B8, HLA DW 3 ve HLA DR 3 ile ilişki saptanırken, Japonlar'da HLA DR w 53, Yunanlılarda ise HLA DR 5 ile ilişki saptanmıştır (7).

Birincil SS'li kadınların HLA B insidansı %59, HLA DR 3 insidansı ise %69 olarak saptanmıştır; erkeklerde ise bu ilişki gösterilememiştir (36). Yine birincil SS'daki anti-La ve anti-Ro antikörlerinin HLA DQA1 ve HLA DQB1 alelleri ile birliktelik gösterdiği (12); HLA DQ dokusundaki gen etkileşimlerinin, yüksek titrede oto-antikör oluşumu ile direkt bağlantılı olduğu saptanmıştır (7).

Romatoid artrit ile ilişkili ikincil SS'nun gelişimi ise, oral belirtilerden çok oküler belirtilerin daha fazla belirgin olduğu, farklı bir genetik zemin (HLA DR4) ile ilişkilidir.

SS hastalığının gelişimi açısından, DRB1*15 ve DRB1*0301 genotiplerinin göreceli olarak en yüksek riski taşıdığı belirtilmiştir (37). HLA-DR tiplemesinin, SS KGS'de, inflamatuvar konjunktiva değişikliklerini izlemede faydalı bir yöntem olduğu öne sürülmüştür.

2. *Akuaporin zar taşıyıcısı [Aquaporin (AQP) membrane transporter]:* ELISA ile ölçülen gözyaşı AQP5 konsantrasyonunun, SS hastalarında arttığı fakat SS olmayan KGS hastalarında artmadığı saptanmıştır (38). Lakrimal bezin asinar hücreleri lenfositik infiltrasyon ile hasar gördüğünde AQP5 proteininin gözyaşına sızıyor olabileceği sonucuna varılmıştır. İlave olarak, SS hastalarında saptanan, hem lakrimal bezde hem tükürük bezinde AQP5'in anormal dağılımı ve AQP5 alışverişinde bir kusur bulunması da, bu hastalarda azalmış lakrimasyon ve salivasyona katkıda bulunuyor olabilir. Ayrıca, birincil SS hastalarında miyoepitel hücrelerinde AQP-1 ekspresyonu seçici olarak azaltılmıştır ve miyoepitel hücre fonksiyon bozukluğu, bu hastalığın patogenezinde kritik bir rol oynuyor olabilir.

3. *Serum çözünebilir IL-2 reseptörü [Serum soluble IL-2 receptor (sIL-2R)]:* SS'ye ikincil tükürük bezi anormallikleri, serumda yüksek sIL-2R varlığı ile birlikte olduğu için, sIL-2R konsantrasyonunun, SS için bir tanısal işaret olduğu vurgulanmıştır. Serum sIL-2R seviyelerinin lakrimal fonksiyonla korelasyonu da gösterilmiştir.

4. *B hücre aktive edici faktor [B cell activating factor (BAFF)]:* Aynı zamanda B lenfosit stimülatörü (BLyS) olarak da bilinen BAFF, B lenfosit çoğalmasını, matürasyonunu, ve sağkalımını düzenleyen TNF süper-familiyasının bir üyesidir. Aynı zamanda, hem yerel hem sistemik oto-immunitede önemli bir faktör olduğu öne sürülmüştür (25). İnfiltrate eden T hücreleri ve makrofajlar tarafından yerel BAFF/BLyS ekspresyonu, B hücre hiperaktivasyonunu, oto-antikör çoğalmasını ve germinal merkez oluşumunu

tetikleyerek, tüm oto-immun sürecin ilerlemesinde merkezi bir rol oynuyor olabilir. Pek çok oto-immun hastalıkta artmış olduğu bulunsada, en yüksek BAFF seviyelerinin birincil SS hastalarında bulunduğu görülmektedir. Hem IFN α hem IFN γ , tükürük bezinden BAFF'in fazla ekspresyonuna neden olur, ve takibinde oto-reaktif B ve T hücrelerinin aktivasyonu ve sağkalımı devam eder (25).

5. *Matriks metalloproteinazlar (MMP):* MMPler, özellikle de jelatinazlar (MMP-2 ve MMP-9), pek çok hastalık sürecinde vurgulanmıştır. Anjiogenezis gibi pek çok fizyolojik süreçte, tümör büyümesi ve metastazında, ve romatoid artrit gibi hasar verici bileşeni olan hastalıklarda, MMP'ler önemli bir rol oynar (39). SS hastalarının labiyal tükürük bezi bulguları, MMP-9 ve MMP-3'ün artmış aktivitesi ve ekspresyonunun, bu bezlerdeki asinar yapıların hasarını tetiklediğini düşündürmektedir. Matriks metalloproteinazların doku inhibitörleri (Tissue inhibitors of matrix metalloproteinases, TIMP), MMP aktivitesini sıkı bir biçimde kontrol ederler, ve TIMP ekspresyonu, MMP'lere atfedilen etkilerin önemli bir düzenleyicisidir (19).

6. *P-Selektin:* İnflamatuvar hücrelerin inflamasyon alanına yerleşmesinde kritik önem taşıyan bir hücre adezyon molekülüdür. P-Selektin, kanda çözünür bir formda da bulunabilir. Çözünür P-Selektin aktif bir molekülüdür ve lökosit-endothel etkileşimini önleyerek antiinflamatuvar roller oynayabilir. Çözünür P-selektinin SS hastaların plazmalarında, sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha fazla bulunduğu saptanmıştır (40). Bu artış, SS'da endotel veya platelet aktivasyonunu gösteriyor olabilir; ve çözünür P-Selektinin SS pato-biyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (40).

Kuru Göz Hastaları Arasında Sjögren Sendromu Taraması ve Tanısı

Sıklıkla, SS'nun ilk belirtisi KGS'dir, ve hastalar sonunda SS tanısı alana kadar yıllarca oftalmoloji kliniklerinde yardım aramaktadırlar. İlave olarak, KGS genellikle, SS'nin erken dönemlerinde en büyük morbiditeye ve hayat kalitesinde bozulmaya neden olan belirtidir. Dolayısıyla, SS taraması önemlidir. Ayrıca, KGS hastaları arasında kimleri tarayacağımızı bilmemiz de çok önemlidir.

SS tanısı zordur. Bu konuda farklı çalışma gruplarının farklı tanı kriterleri vardır; ancak, yakın zamana kadar sık kullanılan 1999 gözden geçirilmiş Japon tanı kriterlerinden sonra, günümüzde 2002 Amerika-Avrupa gözden geçirilmiş tanı kriterleri en sık olarak kullanılmaktadır (Tablo 1). Bu sisteme göre, SS tanısı için 6 kriter gözönüne alınmaktadır. Bunlar arasında kuru göz belirtileri, ağız kuruluğu belirtileri, kuru göz bulguları (Schirmer testi ile ölçülen aköz gözyaşı sekresyonu ve oküler yüzey boyanmasının Rose Bengal boyama sko-

ru), objektif tükürük bezi tutulumu (tükürük akımı, sialografi veya tükürük bezi sintigrafisi ile belirlenen), minör tükürük bezi biyopsi örneğinde tipik histopatolojik bulgular, ve serumda oto-antikörlerin varlığı (Ro (SSA) ve/veya La (SSB) antijenlerine karşı oto-antikörler) sayılabilir. Bu 6 maddeden herhangi 4'ünün varlığı veya 4 objektif kriterden herhangi 3'ünün varlığı, birincil SS için tanı koydurucudur. Gözyaşı Tabakası Durağanlığı Değerlendirme Sistemi ve Fonksiyonel Görme Keskinliği Ölçeri gibi bilgisayarlı gözyaşı kalitesi ve görme potansiyeli ölçümü yapan cihazların, SS'na bağlı KGS'nun erken tanısında önemli rol oynayabileceği tartışılmaktadır (41). İnvazif olmayan gözyaşı menisküs yüksekliği ve kurvatürü ölçümleri de, SS'na bağlı KGS'nun şiddetinin ve tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde önem taşımaktadır (42-44).

Ro/SSA ve La/SSB karşı oto-antikörler, SS hastalarının sadece %60'ında saptanır ve erken hastalık başlangıcı, daha uzun süre hastalık süresi, parotis bezi genişlemesi, ilave glandüler klinik tabloların daha yüksek frekansta görülmesi, ve minör tükürük bezlerinin daha yoğun lenfositik infiltrasyonu ile ilişkilidir. Anti-SSA ve anti-SSB antikörleri için serolojik testlerin yüksek özgüllüğü, ama düşük duyarlılığı

vardır. Bu durum, klinisyenin SS hakkında şüpheli davranmasını ve kapsamlı bir tanısal çalışma yapılmasını gerektirmektedir. Minor tükürük bezlerinin histopatolojik muayenesi, tanısal açıdan daha iyi sonuçlar ortaya koyar. Ancak, oftalmologların çoğu, SS "taraması" için olası komplikasyonları ile birlikte bu invazif testi önermeye çekinmektedirler. Dolayısıyla, daha iyi tanısal yöntemler gerekmektedir. Ayrıca oftalmologların, klinik öngördürücü faktörlere dayanarak, SS riski taşıyan hastaları belirlemeleri, böylece taranması gereken hastaları dikkatli seçmeleri çok önemlidir.

Sjögren Sendromu ile İlişkili Kuru Göz Sendromu Tedavisi

SS ile ilişkili KGS'nin tedavisi, gözyaşı desteklemesi ile başlar. SS hastalarında KGS'na bağlı kornea topografisindeki yüzey düzensizliği indisleri (yüzey asimetri indisi, SAI; yüzey düzenlilik indisi, SRI), suni gözyaşı kullanımı ile düzelmekte ve buna bağlı olarak hastaların görme potansiyelinde düzelmeye de sağlanmaktadır (45). Ancak, suni gözyaşı damlalarının göz yüzeyindeki etki sürelerinin kısa olması ve temel olarak palyatif bir tedavi yöntemi olması nedeniyle, KGS için farklı tedavi arayışlarına gidilmiştir.

Tablo 1. 2002 gözden geçirilmiş Amerika-Avrupa Çalışma Grubu, Sjögren sendromu tanı ve sınıflandırma kriterleri

I. Oküler belirtiler - aşağıdaki sorulara en az bir pozitif yanıt:

1. Üç aydan uzun bir zamandır günlük, devamlı, rahatsız edici göz kuruluğunuz var mı?
2. Gözlerinizde tekrarlayıcı kum veya çakıl taşı hissi var mı?
3. Günde üç defadan fazla gözyaşı damlası kullanma ihtiyacınız var mı?

II. Oral belirtiler - aşağıdaki sorulara en az bir pozitif yanıt:

1. Üç aydan fazla zamandır her gün ağzınızda kuruluk hissi var mı?
2. Erişkin yaşta iken, tekrarlayıcı ve ya kalıcı tükürük bezi şişkinliğini oldu mu?
3. Kuru gıdaları yerken sıklıkla sıvı içme ihtiyacınız oluyor mu?

III. Oküler bulgular - aşağıdaki testlerin en az birinde pozitif cevap ile tanımlanan, oküler tutulumun objektif kanıtı:

1. Schirmer testi (anestezi uygulamadan, 5 dakikada ≤ 5 mm)
2. Rose bengal veya diğer boyama skorları (van Bijsterveld skorlama sistemine göre ≥ 4)

IV. Histopatoloji - Minör tükürük bezi biyopsisinde (normal görünüşlü mukozadan elde edilen), deneyimli bir histopatolog tarafından değerlendirilen fokal lenfositik sialoadenit ve fokus sınıflamasının ≥ 1 olması. (Bir fokus, normal görünüşlü müköz asinüslara komşu, en az 50 mononükleer hücre kümesi olarak tanımlanır. Fokus skoru ise, 4 mm^2 'lik glandüler dokudaki fokus sayısı olarak tanımlanır)

V. Tükürük bezi tutulumu - aşağıdaki tanısal testlerin en az birine pozitif yanıt olarak tanımlanan, tükürük bezi tutulumunun objektif kanıtı:

1. Uyanılmamış tükürük akımı (15 dakikada $\leq 1,5$ ml)
2. Parotis sialografide, büyük kanallarda tıkanıklık kanıtı olmadan, yaygın siyalektaziler görülmesi (noktasal, içinde boşluk bulunduran, veya tahrip edici şekillerde)
3. Tükürük bezi sintigrafisinde gecikmiş alım (uptake), kullanılan işaretin azalmış konsantrasyonu ve/veya gecikmiş atılımı

VI. Oto-antikörler - Serumda aşağıdaki oto-antikörlerden en az bir tanesinin saptanması

1. Ro(SSA) veya La(SSB) antijenlerine veya her ikisine karşı antikör

Birincil SS

Potansiyel olarak ilişkili olabilecek bir hastalık bulunmayan hastalarda,

- a. Yukarıdaki 6 kriterden herhangi 4'ünün varlığı (pozitif kriterlerden bir tanesinin, kriter IV (histopatoloji) veya kriter VI (seroloji) olması şartı ile)
- b. Dört objektif kriterden (kriter III, IV, V, VI), herhangi üçünün varlığı

İkincil SS

Potansiyel olarak ilişkili olabilecek bir hastalığı (ör., ispat edilmiş bir bağ dokusu hastalığı) olan hastalarda, I veya II nolu kriterin bulunması ve ilave olarak III, IV, V nolu kriterlerden iki tanesinin bulunması.

Baş ve boyun bölgesine radyasyon tedavisi almış olması, hepatit C enfeksiyonu, AIDS hastalığı, daha önceden bilinen lenfoma, sarkoidozis, graft versus host hastalığı, antikolinergik ilaç kullanımı (ilacın ömrünün 4 katından kısa bir süredir) olan hastalarda, kriterler belirleyici değildir.

SS'na bağlı KGS tedavisinde topikal siklosporin tedavisini dünyada ilk olarak uygulayanlardan biri ülkemizden Prof. Dr. Kaan Gündüz'dür. Gündüz ve arkadaşları, 1994 yılında yaptıkları randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada, zeytinyağı içinde %2 siklosporin A'nın, gözyaşı kırılma zamanı ve rose bengal boyama skorlarında anlamlı düzelmeye neden olduğunu, Schirmer skorlarında ise anlamlı düzelmeye olmadığını saptamışlardır (46). Siklosporin A, T lenfosit çoğalmasını ve aktive olmuş yardımcı T hücrelerinden IL-2 üretimini özel olarak inhibe eden bir immün-düzenleyicidir. Topikal 0,05% siklosporin, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından, 2003 yılında KGS tedavisi için onaylanmıştır (47). Türkiye'de ise Kasım 2004'ten itibaren Abdi İbrahim A.Ş.'ne ait Sağlık Bakanlığı ruhsatı ile kullanılmaktadır; ve prospektüs bilgisine göre, keratokonjunktivitis sicca ile ilişkili oküler enflamasyona bağlı olarak gözyaşı yapımının baskılandığı öngörülen hastalarda gözyaşı yapımının artırılmasında endikedir. Yüksek konsantrasyonlarda siklosporinin, SS-ilişkili steril kornea ülserleri olan hastalarda da faydalı etkileri olduğu bulunmuştur (17). Günümüzde, orta-ileri KGS'da siklosporin (48) ve kısa dönemli topikal steroidler gibi topikal antiinflamatuvar ilaçlar da (49) sıkça kullanılmaktadır.

Oral salgılama uyarıcılarının (sekretagog) da SS'da, özellikle ağız kuruluğu belirtileri için kullanımları FDA tarafından onaylanmıştır. Ancak, yakın zamanda yaptığımız literatür taramasında, hastalığın oküler sikka bileşenine anlamlı faydalı etkileri olduğunu kanıtlayan bir yayın bulamadık. Otolog serum göz damlaları ve punktal tıkaçlar da, oküler yüzey kuruluğunun şiddetine ve ilişkili komplikasyonlara göre kullanılmaktadır (50-53).

Lakrimal salgılama fonksiyonunun bir göstergesi olarak kabul edilen ve antiinflamatuvar özellikleri olan laktoferrinin oral uygulaması ile SS'na bağlı KGS'nda iyileşme olabileceğine dair yayınlar da mevcuttur (54).

Kortikosteroidler, siklofosfamid, metotreksat, azatiopurin ve nukleosid analogları ile sistemik immün-düzenleyici tedavi, SS'nun şiddetli glanduler-olmayan klinik tablolarına sahip olan hastalarda kullanılmaktadır.

Yakın zamanda yapılan, SS ile ilişkili KGS tedavisi hakkındaki yayın taramasında (55), SS ile ilişkili inflamasyon olan olguların çoğunda, hidrosiklorokin ilk tedavi seçeneği olarak kullanıldığı görülmektedir. Hidrosiklorokin, birincil SS hastalarında yorgunluk ve eklem ağrısı şikayetlerini azaltmada faydalı olduğuna dair kanıtlar vardır. Ancak, KGS dahil sikka klinik tabloları için faydası henüz gösterilmemiştir (56). Hidrosiklorokin sıklıkla romatologlar tarafından glandüler olmayan klinik tablolar için kullanıldığı için, hastalığın sikka bileşeni üzerinde faydalı etkisi olup olmadığı, henüz gösterilmeyi beklemektedir.

Kaynaklar

1. The definition and classification of dry eye disease: Report of the definition and classification subcommittee of the international dry eye workshop (2007). *Ocul Surf.* 2007;5:75-92. [Abstract] / [PDF]
2. Doughty MJ, Fonn D, Richter D, Simpson T, Caffery B, Gordon K. A patient questionnaire approach to estimating the prevalence of dry eye symptoms in patients presenting to optometric practices across Canada. *Optom Vis Sci.* 1997;74:624-31. [Abstract]
3. Schaumberg DA, Sullivan DA, Dana MR. Epidemiology of dry eye syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2002;506:989-98. [Abstract]
4. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol.* 2003;136:318-26. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
5. Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmology.* 2000;118:1264-8. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
6. Akpek EK, Klimava A, Thorne JE, Martin D, Lekhanont K, Ostrovsky A. Evaluation of patients with dry eye for presence of underlying Sjogren's Syndrome. *Cornea.* 2009;28:493-7. [Abstract]
7. Mark L Francis. Sjogren's syndrome. www.emedicine.com [Abstract]
8. Colin G, Derrick A, Cohen D. *Clinical Rheumatology* (4th Ed). Newyork; Churchill Livingstone; 1986:222.
9. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Conventional therapy of Sjogren's syndrome. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2007;32:284-91. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
10. Gupta A, Sadeghi PB, Akpek EK. Occult thyroid eye disease in patients presenting with dry eye symptoms. *Am J Ophthalmol.* 2009;147:919-23. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
11. Robert B. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy.* (6th Ed), Rahvay; Merc and Company; 1992:1307. [Abstract]
12. Kavacak Y. Sjogren Sendromu. In: Gümidç G., Doğanavşargil E, eds. *Klinik Romatoloji İstanbul*; Deniz Matbaası; 1999:333-8.
13. Tomsic M, Logar D, Grmek M, Perkovic T, Kveder T. Prevalence of Sjogren syndrome in Slovenia. *Rheumatology.* 1999;38:164-70. [Abstract] / [PDF]
14. Birlik M, Akar S, Gürler O, Sari I, Birlik B, Sarioglu S, et al. Prevalence of primary Sjogren's syndrome in Turkey: a population-based epidemiological study. *Int J Clin Prac.* 2009;63:954-61. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
15. Eguchi K. *The Manual of Sjogren's Syndrome Diagnosis by Japanese Medical Society for Sjogren's Syndrome.* Nagasaki; Ryojin Publishers; 2000.
16. Hoşal BM, Örnek N, Zilelioğlu G, Elhan AH. Morphology of corneal nerves and corneal sensation in dry eye: a preliminary study. *Eye (Lond).* 2005;19:1276-9. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
17. Gottsch JD, Akpek EK. Topical cyclosporine stimulates neovascularization in resolving sterile rheumatoid central corneal ulcers. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2000;98:81-90. [Abstract] / [PDF]
18. Shan SJ, Wu EI, Akpek EK. Sterile corneal melt after descemet stripping endothelial keratoplasty in patients with previously undiagnosed Sjogren syndrome. *Arch Ophthalmol.* 2009;127:219-20. [Full Text] / [PDF]
19. Fox RI. Sjogren's syndrome. *Lancet.* 2005;366:321-31. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
20. Alpay N, Okumuş G, Kıyan E, Kamalı S, Doğan Ö, Yilmazbayhan D, et al. Primer Sjogren Sendromunda akciğer tutulumu ve lenfoma: Olgu sunumu. *Tur Toraks Der.* 2009;11:140-3. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
21. Borchers AT, Naguwa SM, Keen CL, Gershwin ME. Immunopathogenesis of Sjogren's syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2003;25:89-104. [Abstract] / [PDF]

22. Erden E, Kayhan Ö. Sjögren Sendromu. In: Tuna N. ed. Romatizmal Hastalıklar. Ankara; Hacettepe Taş Yayınevi; 1990:329-37.
23. Trioufas AG, Skopouli FN. Immunopathology of Sjögren's syndrome. *Rheumatology in Europe*. 1995;24:57-9.
24. Akpek EK, Gottsch JD. Immune defense at the ocular surface. *Eye*. 2003;17:949-56. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
25. Katsifis GE, Moutsopoulos NM, Wahl SM. T lymphocytes in Sjögren's syndrome: Contributors to and regulators of pathophysiology. *Clin Rev Allerg Immunol*. 2007;32:252-64. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
26. Toussiro E, Lehuède G, Mougin C. Presence of hepatitis C virus in the salivary glands of patients with Sjögren syndrome and hepatitis C virus infection. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:225. [Abstract] / [PDF]
27. Jabs DA, Gérard HC, Wei Y, Campbell AL, Hudson AP, Akpek EK, et al. Inflammatory mediators in autoimmune lacrimal gland disease in MRL/MpJ mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:2293-8. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
28. Akpek EK, Jabs DA, Gérard HC, Prendergast RA, Hudson AP, Lee B, et al. Chemokines in autoimmune lacrimal gland disease in MRL/MpJ mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:185-90. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
29. Willeke P, Schotte H, Dyong A, et al. Overproduction of TNF-alpha and IL-1 Beta is correlated to the production of RF in patients with primary Sjögren syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2002;(suppl 1):223.
30. Jabs DA, Prendergast RA, Campbell AL, Lee B, Akpek EK, Gérard HC, et al. Autoimmune Th2-mediated dacryoadenitis in MRL/MpJ mice becomes Th1-mediated in IL-4 deficient MRL/MpJ mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:5624-9. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
31. Hansen A, Lipsky PE, Dörner T. Immunopathogenesis of primary Sjögren's syndrome: implications for disease management and therapy. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17:558-65. [Abstract]
32. Nguyen CQ, Hu MH, Stewart C, Peck AB. Salivary gland tissue expression of interleukin-23 and interleukin-17 in Sjögren's syndrome - Findings in human and mice. *Arthritis & Rheumatism*. 2008;58:734-43. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
33. Barone F, Bombardieri M, Manzo A, Blades MC, Morgan PR, Challacombe SJ, et al. Association of CXCL13 and CCL21 expression with the progressive organization of lymphoid-like structures in Sjögren's syndrome. *Arthritis & Rheumatism*. 2005;52:1773-84. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
34. Toker E, Yavuz S, Direskeneli H. Anti-Ro/SSA and anti-La/SSB autoantibodies in the tear fluid of patients with Sjögren's syndrome. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:384-7. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
35. Yavuz S, Toker E, Bıçakçığıl M, Mumcu G, Çakır S. Comparative analysis of autoantibodies against a-fodrin in serum, tear fluid, and saliva from patients with Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 2006;33:1289-92. [Abstract] / [PDF]
36. Whaley K, Alspaugh MA. Sjogren's Syndrome. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. eds. *Textbook of Rheumatology*, 4th Ed. Philadelphia; WB Saunders Company; 1993:999-1013.
37. Jean S, Quelvenec E, Alizadeh M, Guggenbuhl P, Birebent B, Perdriger A, et al. DRB1*15 and DRB1*03 extended haplotype interaction in primary Sjögren's syndrome genetic susceptibility. *Clin Exp Rheumatol*. 1998;16:725-8. [Abstract]
38. Ohashi Y, Ishida R, Kojima T, Goto E, Matsumoto Y, Watanabe K, et al. Abnormal protein profiles in tears with dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2003;136:291-9. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
39. Asatsuma M, Ito S, Watanabe M, Takeishi H, Nomura S, Wada Y, et al. Increase in the ration of matrix metalloproteinase-9 to tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in saliva from patients with primary Sjögren's syndrome. *Clinica Chmica Acta*. 2004;345:99-104. [Abstract] / [PDF]
40. Öztürk MA, Ertenli İ, Kiraz S, Onat AM, Haznedaroğlu İC, Kirazlı Ş, et al. Soluble P-selectin in primary Sjögren's syndrome. *Gazi Tıp Dergisi*. 2005;16:166-8. [PDF]
41. Dogru M, Tsubota K. New insights into the diagnosis and treatment of dry eye. *Ocul Surf*. 2004;2:59-75. [Abstract]
42. Oğuz H, Yokoi N, Kinoshita S. The height and radius of the tear meniscus and methods for examining these parameters. *Cornea*. 2000;19:497-500. [Abstract]
43. Uchida A, Uchino M, Goto E, Hosaka E, Kasuya Y, Fukagawa K, et al. Noninvasive interference tear meniscometry in dry eye patients with Sjögren syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2007;144:232-7. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
44. Oğuz H. Noninvasive tear meniscometry in dry eye patients with Sjögren syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2008;145:184; author reply 184-5. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
45. İskeleli G, Kızılkaya M, Arslan OŞ, Özkan Ş. The effect of artificial tears on corneal surface regularity in patients with Sjögren Syndrome. *Ophthalmologica*. 2002;216:118-22. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
46. Gündüz K, Özdemir Ö. Topical cyclosporin treatment of keratoconjunctivitis sicca in secondary Sjögren's syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1994;72:438-42. [Abstract] / [PDF]
47. Tatlipinar S, Akpek EK. Topical cyclosporin in the treatment of ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:1363-7. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
48. Toker E, Acar N, Kozakoğlu H. Sjögren sendromuna bağlı kuru göz hastalığında topikal %0.1 siklosporin A tedavisinin etkinliği. *T Oft Gaz*. 2003;33:324-30.
49. Avunduk AM, Avunduk MC, Varnell ED, Kaufman HE. The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drops on dry eye patients: a clinical and immunocytochemical study. *Am J Ophthalmol*. 2003;136:593-602. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
50. Creuzot-Garcher C, Lafontaine PO, Brignole F, Pisella PJ, d'Athis P, Bron A, et al. Treating severe dry eye syndromes with autologous serum. *J Fr Ophthalmol*. 2004;27:346-51. [Abstract]
51. Özdemir FA, Erkam N, Aksu Ö. Kuru gözde otolog serum uygulaması. *MIN-Oftalmoloji Dergisi*. 2005;12:58-62. [Abstract]
52. Yılmaz S, Saklamaz A, Demir C, Mermut İ, Şener G, Maden A. Kuru göz hastalarında otolog serum uygulaması. *İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi*. 2004;42:161-5. [PDF]
53. Zengin N, Özkağın A, Gündüz K. Kuru göz hastalarında otolog serum uygulamasının etkinliği. *Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2002;18:245-7. [Abstract]
54. Doğru M, Matsumoto Y, Yamamoto Y, Goto E, Saiki M, Shimazaki J, et al. Lactoferrin in Sjögren's syndrome. *Ophthalmology*. 2007;114:2366-7. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
55. Adyanthaya RS, Swamy R, Akpek EK. Treatment of Sjogren's syndrome-associated dry: an evidence-based review. *Ophthalmology* [baskıda]
56. Tishler M, Yaron I, Shirazi I, Yaron M. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjogren's syndrome: its effect on salivary and serum inflammatory markers. *Ann Rheum Dis*. 1999;58:253-6. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]