T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PRİMER SJÖGREN SENDROMLU HASTALARDA KAN BASINCININ SİRKADİYEN RİTMİNİN DEĞERLENDİRiLMESİ VE EKOKARDİYOGRAFİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

Dr. Seda KÖSE

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2019

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PRİMER SJÖGREN SENDROMLU HASTALARDA KAN BASINCININ SİRKADİYEN RİTMİNİN DEĞERLENDİRiLMESİ VE EKOKARDİYOGRAFİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

Dr. Seda KÖSE

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Sultan ÖZKURT

ESKİŞEHİR
2019

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Seda KÖSE'ye ait 'Primer Sjögren Sendromlu Hastalarda Kan Basıncının Sirkadiyen Ritminin Değerlendirilmesi ve Ekokardiyografik Parametrelerle İlişkisi' adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 10/12/2019

Jüri Başkanı	Doç. Dr. Sultan ÖZKURT İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Ahmet Uğur YALÇIN İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Doç. Dr. Sena ULU Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun …../…./…..
Tarih ve …… Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ
Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmamın her aşamasında ilmi ve deneyimleriyle bana yol gösteren ve hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, her zaman yanımda olan tez danışmanım çok değerli hocam Doç. Sultan ÖZKURT'a, tez çalışmamda öneri ve deneyimlerini paylaşarak destek olan değerli hocalarım Prof. Dr. Ahmet Uğur YALÇIN, Prof. Dr. Cengiz KORKMAZ, Doç. Dr. Kadir Uğur MERT ve Doç. Dr. Sena ULU'ya teşekkür ederim.

ÖZET

Köse, S. Primer Sjögren Sendromlu (PSS) Hastalarda Kan Basıncının Sirkadiyen Ritminin Değerlendirilmesi ve Ekokardiyografik Parametrelerle İlişkisi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2019. Sol ventrikül hipertrofisi ve uç organ hasarı ile ilişkilendirilen non-dipper fenomeninin otonom sinir sitemi anormallikleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Primer Sjögren Sendromunda (PSS), hem semptomatik olarak hem de fonksiyonel testlerle otonomik disfonksiyonu düşündüren bulgular elde edilmiştir. Bu ortak patogenzeden yola çıkarak PSS'de kan basıncının (KB) sirkadien ritmini ve bu durumun ekokardiyografik parametrelerle ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmaya kan basıncının sirkadien ritmini etkileyebilecek Diyabetes Mellitus (DM), hipertansiyon (HT) gibi klasik kardiyovasküler risk faktörü olmayan 50 PSS'li hasta ve 28 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Her iki gruba 24 saatlik ambulatuar kan basıncı izlemi (ABPM) ve ekokardiyografik inceleme yapıldı.

Yaş ortalaması PSS grubunda 49,7±8,1 yıl, sağlıklılı kontrol grubunda ise 45,9±11,3 yıl olup benzerdi (p=0.087). PSS'li hastaların hastalık süresi 24 (4,89-43,73) ay idi. Gruplar arasında ofis kan basıncı ölçümleri, istirahat kalp hızı değerleri, gündüz diyastolik BP, sistolik BP ve ortalama arter basıncı (MAP), gece diyastolik BP, sistolik BP ve MAP, gece / gündüz oranı açısından anlamlı fark yoktu. Transtorasik ekokardiyografi bulguları hasta ve kontrol grubu arasında benzerdi. Sol ventrikül kitle indeksi (LVMI) hem PSS hem de control grubundaki non-dipping paternine sahip kişilerde, dipping paternine sahip kişilere gore anlamlı olarak artmış bulundu (sırasıyla PSS 82.14±13.52 ve 56.66±23.02, p=0.048, kontrol grubu 79.37±11.27 ve 51±12.53, p=0.047).

Non-dipping paterni normotansif kişilerde artmış sol ventrikül kitlesi ile ilişkili bulundu. PSS'li hastalarda eşlik eden kardiyovasküler risk faktörü yok ise kan basıncının sirkadien ritminin ve ekokardiyak parametrelerinin bozulmadığı söylenebilir. Hem PSS'nin hem de kan basıncının sirkadien ritminin otonom disfonksiyonla ilişkisini ve altta yatan patogenetik mekanizmaları aydınlatmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Primer Sjögren Sendromu, dipper, non-dipper, otonomik disfonksiyon, ekokardiyografi, ambulatuvar kan basıncı

ABSTRACT

KOSE, S. Evaluation of Circadian Rhythm of Blood Pressure in Patients with Primary Sjögren's Syndrome and Its Relationship with Echocardiographic Parameters, Department of Internal Medicine, Thesis in Medicine, Eskişehir, 2019. The non-dipper phenomenon associated with left ventricular hypertrophy and end-organ damage is thought to be associated with autonomic nervous system abnormalities. In Primary Sjogren's Syndrome (PSS), findings suggesting autonomic dysfunction were obtained both symptomatically and with functional tests. Based on this common pathogenesis, we aimed to evaluate the circadian rhythm of blood pressure (BP) in PSS and its relationship with echocardiographic parameters.The study included 50 patients with PSS without conventional cardiovascular risk factors such as Diabetes Mellitus (DM), hypertension (HT) and 28 healthy control groups that could affect the circadian rhythm of blood pressure. Both groups underwent 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) and echocardiographic examination. The mean age was 49.7 ± 8.1 years in the PSS group and 45.9 ± 11.3 years in the healthy control group and was similar (p = 0.087). The disease duration of the patients with PSS was 24 (4.89-43.73) months. There was no significant difference between the groups in terms of office blood pressure measurements, resting heart rate values, daytime diastolic BP, systolic BP and mean arterial pressure (MAP), night diastolic BP, systolic BP and MAP, day / night ratio. Transthoracic echocardiography findings were similar between patient and control groups. Left ventricular mass index (LVMI) was found to be significantly increased in both PSS and control groups compared to those with dipping pattern (PSS 82.14
± 13.52 and 56.66 ± 23.02, p = 0.048, control group 79.37 ± 11.27 and control group respectively). 51 ± 12.53, p = 0.047). Non-dipping pattern was associated with increased left ventricular mass in normotensive individuals. If there is no accompanying cardiovascular risk factor in patients with PSS, it can be said that the circadian rhythm of blood pressure and echocardiographic parameters are not impaired. Further studies are needed to elucidate the relationship between circadian rhythm of both PSS and blood pressure with autonomic dysfunction and the underlying pathogenetic mechanisms.

Keywords: Primary Sjogren's Syndrome, dipper, non-dipper, autonomic dysfunction, echocardiography, ambulatory blood pressure

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLOLAR DİZİN	x
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
1. SJÖGREN SENDROMU	2
2.1.1. Tarihçe ve tanım	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Etyoloji ve patogenez	3
2.1.3.1. Genetik faktörler	4
2.1.3.2. Cinsiyet	4
2.1.3.3. Viral etkenler	5
2.1.3.4. Patofizyoloji	5
2.1.4. Klinik belirti ve bulgular	9
2.1.4.1. Egzokrin bez ile ilişkili belirti ve bulgular	9
2.1.4.2. Egzokrin bez dışı belirti ve bulgular	11
2.1.5. Tanı Testleri	19
2.1.6. Sınıflama Kriterleri	24
2.1.7. Tedavi	25
3. EKOKARDİYOGRAFİ VE KLİNİK KULLANIMI	28
4.HİPERTANSİYON, DİPPER-NON DİPPER FENOMENİ	30
4.1. Hipertansiyon Tanımı ve Sınıflama	30

4.2. Dipper ve Non Dipper Kan Basıncı Paterni 32

5. İNFLAMASYON, SJÖGREN SENDROMU VE KARDİYOVASKÜLER SİSTEM 33

6. GEREÇ VE YÖNTEMLER 36

6.1. Hasta ve kontrol grupları 36

6.2. Ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinin yapılması 37

6.3. Kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi 37

6.4. İstatistiksel analiz 38

7. BULGULAR 39

7.1. Hasta ve kontrol gruplarına ait özellikler 39

7.2. Ambulatuvar kan basıncı ve ekokardiyografik ölçümlerin değerlendirilmesi 41

7.3. Doğrusal regresyon analizi sonuçları 45

8. TARTIŞMA, SONUÇ VE ÖNERİLER 46

KAYNAKLAR 51

SİMGELER ve KISALTMALAR

ACC	Amerikan Kardiyoloji Koleji
ACR	Amerikan Romatoloji Birliği
AECG	Amerikan-Avrupa Konsensus Grubu
AHA	Amerikan Kalp Birliği
ANA	Anti Nükleer Antikor
Anti-CCP	Sitrüline Peptit Antikorları
ASE	Amerikan Ekokardiyografi Derneği
BALT	Bronşial Doku İlişkili Lenfoid Tümör
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CRP	C-Reaktif Protein
DHT	Dipper Hipertansiyon
DM	Diabetes Mellitus
DMARD	Hastalık Modifiye Edici Anti-romatizmal İlaçlar
EKG	Elektrokardiyogram
EKO	Ekokardiyografi
ESC	Avrupa Kardiyoloji Birliği
ESH	Avrupa Hipertansiyon Derneği
ESR	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
EULAR	Avrupa Romatoloji Birliği
GWAS	Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları
HLA	İnsan Lökosit Antijeni
HT	Hipertansiyon
ICD	Uluslararası Hastalık Sınıflandırması
IFN	Interferon
IgG4RD	Ig G4 İlişkili Hastalık
IL	İnterlökin
IVST	İnterventriküler Septum Kalınlığı
KB	Kan Basıncı
KCS	Keratokonjonktivitis Sicca

KGS	Kuru Göz Sendromu
LIP	Lenfositik İnterstisyel Pnömoni
LV	Sol Ventrikül
LVEDD	Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı
LVEF	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
LVESD	Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı
LVH	Sol ventrikül hipertrofisi
LVMass	Sol Ventrikül Kitlesi
LVMI	Sol Ventrikül Kitle İndeksi
LVPWT	Sol Ventrikül Arka Duvar Kalınlığı
MALT	Mukoza İlişkili Lenfoid Doku
MHC	Histo-uyumluluk Kompleksi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
M3R	M3 Asetilkolin Reseptörü
NDHT	Non-dipper Hipertansiyon
NHL	Non-hodgkin Lenfoma
NSIP	Non Spesifik İnterstisyal Pnömoni
PSS	Primer Sjögren Sendromu
RA	Romatoid Artrit
RF	Romatoid Faktör
RVG	Radyonüklid Ventilografi
SICCA	Sjögren Uluslararası İşbirlikçi İttifakı
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
SS	Sjögren Sendromu
SSS	Santral Sinir Sistemi
SVH	Sol Ventrikül Hipertrofisi
TBUT	Gözyaşı Kırılma Testi Zamanı
TLR	Toll Benzeri Reseptörler
TTE	Transtorasik Ekokardiyografi
USG	Ultrasonografi

VKI	Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER

Sayfa

1. Rose Bengal lekesi 9

TABLOLAR

Sayfa

1. Amerikan-Avrupa Konsensus Grubu (AECG) nun önerileri 24
2. Amerikan Romatoloji Koleji Sjögren sınıflama kriterleri-2012 24
3. ACR / EULAR Sjögren sınıflandırma kriterleri 2016 25
4. Sjögren ve sağlıklı kontrol grubunun demografik özellikleri ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması 40
5. Sjögren ve sağlıklı kontrol grubunun ambulatuvar kanj basıncı ve ekokardiyografik ölçümlerinin karşılaştırılması 41
6. Sjögren hastalarının sistolik dipper, non dipper alt gruplarına ait özelliklerin ve bulguların karşılaştırılması 42
7. Sağlıklı kontrol grubunun sistolik dipper, non dipper alt gruplarına ait özelliklerin ve bulguların karşılaştırılması 44
8. Doğrusal regresyon analizi sonuçları 45

1.GİRİŞ

Kan basıncı (KB) gün içinde sirkadiyen ritm ile değişmektedir. KB; en yüksek değere sabah ulaşmakta, gün içinde yavaş bir azalma göstermekte ve gece boyunca en düşük değerlerde seyretmektedir. Ambulatuar kan basıncı ölçümlerine göre gece ölçülen KB değerlerinde gündüz değerine göre %10 veya daha fazla düşme olması dipper hipertansiyon (DHT), %10'dan az düşme olması non dipper HT (NDHT) olarak tanımlanmıştır. NDHT'lu hastalarda daha yüksek oranda serebrovasküler hastalık, sol ventrikül kitlesi, kardiyovasküler mortalite ve morbiditede artış olduğu gösterilmiştir. Sol ventrikül hipertrofisi (SVH) oluşumunda gece ölçülen kan basıncı değerinin de rolü olduğu saptanmıştır. NDHT siyah ırkta daha fazla görülmektedir. Aynı zamanda ileri yaş, diabetes mellitus (DM) ve hipertansiyonun da NDHT gelişimiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (1).

Sirkadian kan basıncı ritmi ve endotel fonksiyonu arasındaki ilişkiyi değerlendiren çok az çalışma vardır ve kan basıncının non-dipper sirkadien ritminin endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (2). Primer Sjögren Sendromu (PSS); egzokrin salgı bezlerinin lenfositik infiltrasyonuyla karekterize otoimmün, kronik inflamatuar bir hastalıktır (3, 4). PSS prevalansının dünya nüfusunun %0.05 ila %4.8 arasında olduğu tahmin edilmektedir; PSS, Romatoid artritten sonra en sık rastlanan ikinci otoimmun hastalıktır (5).

Hastalık daha çok kadınları etkilemektedir ve kadın /erkek oranı yaklaşık 9/1'dir. En sık yaşamın beşinci ile yedinci on yılları arasında görülmektedir (3). Sistemik Lupus Eritematosus, Romatoid Artrit ve Psöriatik Artrit gibi inflamatuar, otoimmün romatolojik hastalıklar ile artmış kardiyovasküler risk arasında bağlantı saptanmıştır (6-8). Bu hastalıklarda inflamatuar sitokinler birçok doku ve organda etki göstererek insülin direnci, dislipidemi, endotelyal disfonksiyon, protrombotik etki ve prooksidatif strese neden olarak hızlanmış ateroskleroza katkıda bulunabilir
(9). Oysa PSS ile artmış kardiyovasküler risk arasındaki ilişki tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda kardiyovasküler riskin normal popülasyona göre artmış olduğu (10), bazı çalışmalarda ise değişmediği bildirilmektedir (11-13).

Normalde kan basıncı ritmi otonom sinir sisteminin sıkı kontrolü altındadır, non dipper fenomeninde gece parasempatik sistem aktivitesinde azalma, sempatik sistem aktivitesinde artış olduğu görülmüştür (14). Bu durum, bu fenomenin otonom sinir sistemi anormallikleri ile ilişkili olduğunu desteklemektedir. PSS'de de hem sempatik hem de parasempatik sistemin etkilendiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (15). Literatürde PSS'de kan basıncının sirkadien ritmini değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, PSS'li hastalarda; otonom sinir sistemi kontrolünde olduğu düşünülen kan basıncının sirkadiyan ritminin değerlendirilmesi ve bunun ekokardiyografik parametrelerle ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.SJÖGREN SENDROMU

2.1.1 Tarihçe ve tanım

Sjögren sendromu (SS), lakrimal ve tükürük bezi işlevinin azalması sonucu göz ve ağız kuruluğu ile ortaya çıkan kronik otoimmün inflamatuar bir hastalıktır (16, 17). Ek olarak, çok sayıda organ ve sistemi etkilebileceği için çeşitli belirtiler ortaya çıkabilir. Bu belirtiler glanduler tutulum ve ekstraglanduler tutulum olmak üzere iki kategoriye ayrılabilir (18).

SS, diğer hastalıklarla ilişkili olmayan primer formda ve diğer romatolojik durumlara sekonder formda ortaya çıkabilir. SS ile ilişkili en yaygın hastalıklar romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozdur. SS, 50 ve 60'lı yaşlarda kadınlarda en sık görülür ancak erkekleri ve genç erişkinleri de etkileyebilir.

Sjögren sendromu (SS) olan veya klinik olarak benzer durumda olan hastalara atıfta bulunmak için birkaç farklı terim kullanılmıştır: Sicca sendromu; mevcut tıp ders kitaplarında nadiren kullanılan, SS ile eş anlamlı olarak halen Uluslararası Hastalık Sınıflandırması (ICD) şemasında da kullanılmakta olan bir terimdir. Altta yatan etiyoloji olmadan gözlerin ve ağzın kuruluğunu ifade eden bir terim olan "sicca kompleksi" ile karıştırılmamalıdır.

Keratokonjonktivit sicca (KCS) genellikle SS'nin oküler bulgularını belirtmek için kullanılır. Bu terim; İsveç oftalmoloğu Henrik Sjögren tarafından 1933'te sendromun tanımlanması sırasında ortaya çıkmıştır (19).

Kuru göz sendromu (KGS) ve disfonksiyonel gözyaşı sendromu; Gözyaşı sıvısı eksikliği (örn, SS) ve aşırı buharlaşmaya (örneğin, meibomian bezi işlev bozukluğu) atıfta bulunmak için kullanılmıştır (20, 21).

Belirgin parotis ve lakrimal glandüler genişleme ile karakterize Mikulicz sendromu, SS'nin yanı sıra immünoglobulin G4 (IgG4) ile ilişkili hastalık dahil diğer koşullardan da kaynaklanabilir (22, 23).

2.1.2 Epidemiyoloji

Sjögren sendromu (SS) insidansı ve prevalansı ile ilgili tahminler, spesifik sınıflandırma kriterleri, çalışma tasarımı ve incelenen popülasyona bağlı olarak geniş ölçüde değişmektedir.

Klinik olarak önemli kuru gözü olan hastaların sadece küçük bir azınlığında (yaklaşık yüzde 10) SS vardır.

Aşağıdaki gözlemler bu aralıkları göstermektedir:

Nüfusa dayalı çalışmaların 2014 meta analizinde, SS'nin genel insidansının 100.000 kişi-yıl başına yaklaşık 7 olduğu tahmin edilmiştir (24). En yüksek insidans oranları Avrupa ve Asya'dan yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Meta-analizdeki yaygınlık

100.000 kişi başına 43 olarak hesaplanmıştır (Yüzde 0.043) (24). Diğer populasyon temelli çalışmalarda bildirilen yaygınlık oranları, vaka tespitindeki farklılıklarla ilgili olarak yüzde 0,01 ila 0,09 arasında değişmektedir (25-27).

Amerikan-Avrupa Konsensus Grubu (AECG) kriterlerine göre, klinik olarak anlamlı göz kuruluğu olan 327 hastanın prospektif olarak incelendiği bir kohortta bu hastaların %11.6'sı SS olarak değerlendirilmiştir. Bunların da sırasıyla %6.4'ü primer SS, %5.2'si sekonder SS olarak değerlendirilmiştir.

Sicca belirtileri ise SS'den çok daha yaygındır, özellikle yaşlı erişkinlerde prevalansı daha yüksektir; yaşlı erişkinlerin yaklaşık % 30'unda kuru göz ve/veya kuru ağız semptomları vardır (19-22).

Yaşlı erişkinlerde Sicca semptomları kısmen ilaçlara, kısmen de yaşla ilgili olarak gelişen doku atrofisine bağlı olarak ortaya çıkar (23, 28, 29).

2.1.3. Etyoloji ve patogenez

2.1.3.1.Genetik Faktörler

Genomun ana histo-uyumluluk kompleksi (MHC) içinde ve dışındaki birçok farklı bölgesi, Sjögren sendromuna (SS) duyarlılık sağlar, ancak popülasyonlar ve çalışmalar arasında farklılıklar mevcuttur (30, 31).

SS gelişmesi için ailevi bir eğilim olduğu; SS'li hastaların yakınlarında çeşitli otoimmün hastalık riskinin arttığını gösteren çalışmalarla desteklenmiştir (32). Monozigotik ikizlerde SS için bir uyum oranı bildirilmemiştir; bununla birlikte, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve romatoid artrit de dahil olmak üzere, diğer otoimmün hastalıklarla yapılan çalışmalara dayanarak bu otoimmün hastalıklara sekonder gelişen SS da dahil edildiğinde; SS oranının yaklaşık yüzde 20 olduğu tahmin edilmektedir (33, 34). Dolayısıyla, epigenetik faktörler ve çevre etyolojide önemli rol oynamaktadır.

SS, insan lökosit antijeni (HLA) -DR bölgesindeki olanlar da dahil olmak üzere MHC genleri içindeki en sağlam genetik ilişkiyi göstermektedir. Genel Kafkas popülasyonunun yüzde 20 ila 25'i HLA-DR3, B8, DQ2 ve C4 boş alel haplotipini gösterirken, bu haplotip SS'li Kafkas hastalarının yaklaşık yüzde 50'sinde bulunur (32).

HLA dışı genler de artmış hastalık riski ile ilişkilidir. Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları (GWAS) dahilinde yapılan en güçlü çalışmaların her ikisinde doğuştan gelen bağışıklıkta yer alan IRF5 ve TNIP1 ve adaptif bağışıklıkta yer alan BLK, STAT4, IL12A ve CXCR5 genleri tanımlanmıştır. Bu çalışmalarda başka genler de tanımlanmıştır, ancak birleşme dereceleri genom çapında bir öneme sahip değildir; bunlar arasında MBL2, FCGR2B, LTA, TNF, NCR3 ve NFKBIA gibi doğal immünite ve TAP2, EBF1, PTPN22, TNFRSF4 ve IL10 dahil olmak üzere adaptif immün yanıtta rolü olan diğer genler yer almaktadır (35, 36).

DNA metilasyonu, histon asetilasyonu, kodlanmayan RNA transkriptleri ve gen rekombinasyonu gibi epigenetik faktörlerin hepsi gen ekspresyonunun modülasyonunda rol oynayabilir. SS'li hastaların hedef dokusunda ve periferik kanlarında DNA metilasyonu analiz edilmiştir. Bu çalışmalar SS'de genlerin düzenlenmesinde, özellikle aktif hastalığı olan ve otoantikorları olan hastalarda metilasyon rolünü desteklemektedir. MikroRNA'lar SS hastalarının lenfositlerinde ve tükürük bezlerinde farklı şekilde eksprese edilir ve hastalık patogeneziyle ilgili genleri kontrol eder ve hedefler (37).

2.1.3.2. Cinsiyet

Kadınlarda SS'nin çarpıcı baskınlığı (15 ila 20: 1, kadın / erkek oranı); SLE, romatoid artrit ve diğer sistemik otoimmün hastalıklarda olduğu gibi, hastalığın gelişiminde seks hormonlarının rolüne işaret etmektedir. Kadınlarda SS'nin klinik başlangıcı, menopozun başlamasından hemen sonra yaşamın altıncı on yılında görülür. Bu da, sıklıkla üreme çağındaki kadınlarda ortaya çıkan SLE ile keskin bir tezat oluşturmaktadır.

SS'nin karakteristik otoantikorları, klinik hastalık başlamadan 18 yıla kadar tespit edilebilir (38), bu nedenle otoimmün süreç, bir kadında üreme yaşı yıllarında başlayabilir, ancak östrojen seviyeleri keskin bir şekilde düşene kadar sicca veya diğer semptomlarla klinik olarak eksprese olmayabilir. Hayvan modellerinde, östrojenin lakrimal ve tükürük bezini inflamasyona karşı koruduğu, geri çekilmesinin ise tükürük bezi epitel hücresini apoptoza teşvik ettiği gösterilmiştir. Düşük serum konsantrasyonlarında dehidroepiandrosteron ve dihidrotestosteronun gibi androjenlerin de; SS patogenezinde, östrojene benzer şekilde koruyucu bir rolü olduğu gösterilmiştir. Alternatif olarak, SS'nin cinsiyet yanlılığı, bir cinsiyet hormonu etkisinden bağımsız olarak da açıklanabilir. Trizomi X (47, XXX) olan kadınlar diğer 46,XX kadınlar gibi normal cinsel gelişim ve seks hormonu seviyelerine sahiptir, ancak SLE ve SS riski Trizomi X olan grupta; 46, XX olan kadınlara göre sırasıyla 2,5 ve 2,9 kat; 46,XY erkeklere göre sırasıyla 25 ve 41 kat daha yüksek bulunmuştur. Bu durum, kadınların seks hormon seviyelerindeki farklılıklardan bağımsız olarak otoimmün romatizmal hastalıklara olan yatkınlığına cinsiyet kromozomlarının da etkisi olduğunu göstermektedir (39).

X kromozomu, bağışıklık ile ilişkili genlerin en yüksek yoğunluğuna sahiptir ve embriyojenez sırasında her dişi hücrede bütün bir X kromozomunun (X-kromozomu inaktivasyonu) transkripsiyonel susturulması, cinsiyetler arasında X-bağlantılı genlerin ifadesini eşitlemeye hizmet eder. Bu inaktivasyon işlemine, XIST olarak adlandırılan; uzun, kodlayıcı olmayan RNA'nın alele özgü ifadesi aracılık eder. X'e bağlı immünite genlerinin bialelik ekspresyonu, dişi memelilerin lenfositlerinde gözlenmiştir, bu da eksik X-kromozomu inaktivasyonunu göstermektedir ve SS de dahil olmak üzere otoimmün hastalıklarda cinsiyet yanlılığını açıklamak için alternatif bir mekanizma sağlamıştır (40).

2.1.3.3. Viral Etkenler

SS'nin ilk belirtileri tipik olarak tanıdan çok önce ortaya çıkar ve bu nedenle etyoloji çalışmasını engeller. Birçok gözlem, SS'nin patogenezinde virüslerin rolü olduğunu göstermektedir, ancak tek bir virüsün etkisi yoktur. Devam eden veya geçmiş viral enfeksiyonun kanıtı birçok hastada tespit edilebilir, ancak hedef dokularda yüksek düzeyde virüs bulunamamıştır. Viral etiyolojiyi destekleyen gözlemler ise şunlardır:

● Bazı virüsler, özellikle de Epstein-Barr virüsü (EBV), herpes tipi virüsler, tükrük bezlerini sık sık etkiler. EBV enfekte olmayan kişilere tükürük yoluyla yayılır; primer EBV enfeksiyonları periyodik reaktivasyon ile ömür boyu süren latent enfeksiyona ilerler ve EBV için latent enfeksiyon bölgesi tükürük bezidir. EBV, T hücreleri tarafından kuvvetli immün yanıtı indükleyebilir ve B hücrelerinden otoantikor üretimini aktive edebilirler (41).

● En az üç virüs (insan T lenfotropik virüs (HTLV) tip I, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ve hepatit C virüsü (HCV), SS'nin birçok özelliğini paylaşan klinik sendromlarla ilişkilidir (42).

●Hepatit delta virüsü (HDV) primer SS hastalarının yüzde 50'sinin tükürük bezlerinde tespit edilmiştir ve farelerde primer SS benzeri bir hastalığa neden olduğu gösterilmiştir (43).

●Retroelementler, insan genomunun yaklaşık yarısını oluşturan ve gen ekspresyonunu düzenleyen kodlayıcı olmayan DNA'lardır. SS hastalarında artmış retroviral uzun serpiştirilmiş nükleer eleman 1 seviyeleri görülmüştür. Bu retroviral elemanlar doğuştan gelen bağışıklığı aktive edebilir ve aşırı tip I interferon üretimini (IFN'ler) indükleyebilir. Hayvan modellerinde, IFN tip-1'in SS patogenezinde rolü olduğu gösterilmiştir (44, 45).

2.1.3.4. Patofizyoloji

Sjögren sendromunda (SS) glandüler fonksiyon bozukluğu; genellikle otoimmün kaynaklı inflamasyon ve bunun sonucu olarak gözyaşı ve tükürük üretiminden sorumlu dokunun hasar görmesi ve tahrip olması sonucu ortaya çıkar. Ancak, bu varsayım iki gözlem tarafından tam olarak desteklenmemektedir. İlk olarak, glandüler disfonksiyon ile glandüler inflamasyon derecesi arasında zayıf bir korelasyon bulunmuştur (46). İkincisi, glandüler disfonksiyonun hayvan modellerinde inflamatuar infiltratların ortaya çıkmasından önce indüklenebildiği gösterilmiştir (47). Bu gözlemler ışığında, diğer mekanizmalar, bezin inervasyonunu engelleyebilen muskarinik reseptöre yönelik antikorlar da dahil olmak üzere, glandüler fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunabilir (48).

Glandüler inflamasyon

SS hastalarının tükürük bezlerinde ve periferik kan monositlerinde interferon (IFN) ile indüklenemeyen genlerin aşırı ekspresyonu (IFN imzası olarak adlandırılır) patojenezde doğal immün sistemin rolünü vurgulamaktadır.

SSA-hYRNA kompleksine karşı antikor varlığı; bu immün kompleksinin, lokal dendritik hücreler ve B hücreleri tarafından alımını, intrasitoplazmik toll benzeri reseptörlere (TLR'ler) sunulmasını ve SS'nin IFN imza karakteristiğinin uyarılmasını teşvik etmektedir (49).

Plazmasitoid dendritik hücreler; ayrıca viral veya diğer çevresel faktörler tarafından doğrudan aktive edilebilir. Tip I IFN sisteminin doğuştan gelen bağışıklık sistemi tarafından aktivasyonu, T ve B hücresi aktivasyonu ve sitokin üretiminin uyarılması yoluyla adaptif bağışıklık tepkilerini arttırır.

Doğal ve edinilmiş bağışıklık sistemlerinin karşılıklı olarak uyarılması döngüsü, glandüler hasar ve işlev bozukluğunun devam etmesine neden olur.

Doku hasarı, bu bağışıklık yolaklarının, glandüler dokulardaki veya ekstraglandüler bölgelerdeki lenfositler tarafından aktivasyonu yoluyla meydana gelir ve bu, IFN-gama, interlökin (IL) -17, B hücresi aktifleştirici faktör (BAFF; ayrıca B lenfosit uyarıcısı [BLyS]) ve diğer karakteristik otoantikorların üretimi ile gerçekleşir (50, 51).

Tükürük bezi organizasyonuna ve fonksiyonuna müdahale eden sitokinler ve metalloproteinazlar nedeniyle glandüler hücrelerin apoptozisi, rezidüel epitel hücre ve dokuların disfonksiyonu oluşur.

Ekstraglandüler inflamasyon

SS'nin ekstraglandüler bulgularına; tükürük bezlerine karşı oluşan benzer mekanizma ile otoimmün ekzokrinopati sonucu interstisyel nefrit, biliyer kolanjit; immün kompleks birikimi sonucu gelişen kriyoglobulinemik vaskülit; hücreye veya dokuya özgü otoimmünite sonucu trombositopeni, ataksik duyusal ganglionopati, nöromyelitis optika ve lenfoproliferasyon sonucu gelişen lenfositik interstisyel pnömoni ve lenfoma örnek verilebilir (18).

Otoantikorlar

SS'den etkilenenlerin yüzde 60 ila 80'inde en başta anti-Ro / SSA ve anti-La / SSB otoantikorlarının varlığı görülmektedir. Antinükleer antikorlar (ANA) hastaların yüzde 90'ında bulunur ve yüksek titre romatoid faktör (RF) de sık görülür.

Otoantikorlar, SS hastalarında depolanan serum örneklerinin analizi ile kanıtlandığı gibi, SS'nin klinik başlangıcından önce gelebilir. Ek olarak, yenidoğan lupusu olan çocukların anneleri, yüksek titre anti-Ro / SSA ve anti-La / SSB antikorlarına sahiptir ve genellikle asemptomatiktir.

Bununla birlikte, bu asemptomatik kadınlar, SS açısından yüksek risk altındadır. SS'nun bu bireylerin sadece azınlığında geliştiği gerçeği, yalnızca otoantikorların, hastalığın indüklenmesi için yetersiz olduğunu gösterir (52).

Anti-Ro / SSA antikorları ağırlıklı olarak immünoglobulin G1 (IgG1) alt sınıfındandır ve farklı genler tarafından kodlanan iki farklı protein olan 52kD, Ro52 proteini ve 60kD, Ro60 proteinini tanır. Her iki antijen de esas olarak çekirdekte bulunur, fakat aynı zamanda sitoplazmada ve hücre yüzeyinde de eksprese edilir.

Fonksiyonel olarak, Ro52, bir E3 ubikuitin ligazıdır ve doğuştan gelen bağışıklığın, özellikle de tip I IFN yanıtının düzenlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır (53).

Ro52 aynı zamanda hücre içi bir Fc reseptörü olarak görev yapar ve virüslerle etkileşen IgG antikorlarının Fc bölümünü bağladığı gösterilmiştir. Anti-Ro52 için pozitif olan hastalar sıklıkla yüksek hastalık şiddeti ile ortaya çıkarlar. Anti-Ro52 antikorlarının tükürük bezi disfonksiyonunun indüklenmesindeki patojenik rolü deneysel fare modeli sistemlerinde gösterilmiştir (54).

TROVE2 olarak da bilinen 60kD Ro60 proteini, hYRNA olarak adlandırılan küçük sitoplazmik RNA gruplarını bağlar ve hatalı RNA transkriptlerinin temizlenmesinde rol oynar. Ro52 gibi Ro60 proteini de endojen Alu retroelementlerine bağlanarak inflamatuar gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynamaktadır (55).

Anti-La / SSB antikorları, SS'li hastaların yüzde 50'sinde bulunur. Bu antikorlar, yeni sentezlenen RNA polimeraz III transkriptleriyle ilişkili 47 kD fosfoproteinini tanır. Anti-La / SSB otoantikorlarının SS'deki patojenik rolü ise açık değildir (56).

Tükrük bezlerinin asetilkolin reseptörlerine yönelik antikorlar, histolojik olarak normal bezlerden salgılanmanın azalmasından sorumlu olabilir. SS'deki bu tür antikorların birincil mi yoksa ikincil fenomenler mi olduğu kesin değildir. Hayvan modellerinde, bu anti-M3 asetilkolin reseptörü antikorlarının glandüler sekresyonu azalttığı gösterilmiştir (57). Bazı kanıtlar, bu oto-antikorların, insan M3R'sinin hücre dışı alanına bağlanabileceğini, SS dışında Graves hastalığı veya myastenia gravis gibi otoimmün rahatsızlıkların da ortaya çıkma olasılığını arttıracağını öne sürmektedir (58).

Lenfositik infiltrat ve glandüler patoloji

SS'nin primer patolojik lezyonu, tükürük ve lakrimal bezlerin lenfositik infiltrasyonudur.

İnfiltratlar, lenfositlerin fokal agregatlarından oluşur, kanalların etrafından başlar ve tüm lobülü içine almak için yayılır. Bu sızıntıların hücresel bileşimi, şiddetlerine bağlıdır. Daha küçük olan ve bezin yapısının korunduğu daha yumuşak infiltratlarda öncelikle CD4 + olmak üzere T hücreleri baskındır. B hücreleri ise; asiner tahribatı ve doku yapısının kaybıyla ilişkili daha büyük ve daha yoğun sızıntılarda daha baskın hale gelir (59).

Tükürük bezi epitel hücreleri, glandüler inflamasyonun başlatılmasında ve sürdürülmesinde aktif rol oynama kapasitesine sahiptir. SS immünopatogenezindeki potansiyel önemli rolleri, hastalığın birleştirici bir özelliği olarak “otoimmün epitelit” kavramını ortaya çıkarmıştır.

SS hastalarının yaklaşık yüzde 30 ila 40'ında, glandüler periductal lenfoid agregatları; tipik sekonder lenfoid organlara benzer şekilde, T hücreden zengin, yüksek endotelli venüller ve foliküler dendritik hücrelerin çevrelediği B hücreli foliküller geliştirir (60).

Bu ektopik lenfoid yapılar, antijen güdümlü B hücre klonlarının seçimini teşvik eder ve hedef dokuda antikor üretimi için iletken bir mikro-ortam sağlar. Bu ektopik lenfoid yapıların gelişimi, lenfokseksin-beta ve lenfoid kemokinlerin (örneğin, CXCL13, CCL19 ve CCL21), infiltrat içindeki T, B, dendritik ve stromal hücreler tarafından ekspresyonuna bağlıdır (60).

Patogenetik rollerde ayrıca T yardımcı 1 (Th1) hücreleri, doğal katil (NK) benzeri hücreleri ve IFN-gama üreten Th17 hücreleri rol oynamaktadır.

Glandüler dokudaki sitokinler

Tükürük bezi dokusunda çoklu sitokinler tanımlanmıştır ve tedavi için potansiyel hedefleri temsil eder.

SS hastalarından gelen tükürük bezlerinin sitokin çevresi, büyük ölçüde Th1 / Th17 profili ile karakterize edilir, CD4 + hücrelerinde IL-2, IL-10 ve IFN-gama; Th17 hücrelerinde IL-17 üretilir. Ek olarak, proinflamatuar sitokinler, IL-1, TNF-alfa ve IL-6 aktive edilmiş tükürük bezi epitel hücreleri tarafından salgılanabilir (61).

BAFF, SS'de anahtar bir sitokin olarak kabul edilir; tip I ve tip II IFN tarafından uyarılır ve B hücrelerinin aktivasyonunu, çoğalmasını ve hayatta kalmasını destekler. BAFF seviyeleri, SS hastalarının tükürük bezlerinde ve serumlarında yükselir ve ikincisi, anti-SSA / Ro, anti-SSB / La ve romatoid faktör ile ilişkilidir. BAFF sadece monositler, makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından değil, aynı zamanda tükürük bezi epitel hücreleri, B ve T hücreleri tarafından da üretilir. Dolayısıyla BAFF, doğal immün sistemin aktivasyonu ile adaptif immün sistem aracılığıyla otoimmünite gelişimi arasında önemli bir bağlantı olabilir (62).

Lenfomagenez

Kronik B-hücre stimülasyonu ve diğer faktörler, SS'li bazı hastalarda malign B-hücre transformasyonuna giden bir dizi adıma sebep olabilir. SS'li hastalar, yaş uyumlu kontrollere kıyasla, 5-44 kat arasında değişen tahminlerle lenfoma riskinde artış gösterirler. Bu artmış risk romatoid artrit, SLE ve crohn hastalığı gibi diğer sistemik otoimmün hastalıklarda gözlenenden daha yüksektir.

Bu lenfomalar en sık "mukoza ile ilişkili lenfoid doku" (MALT)'dan köken alan ekstranodal marjinal zon non-Hodgkin lenfomalardır (NHL). Yüksek dereceli diffüz B hücreli lenfomalar ve T hücreli lenfomalar SS'de çok daha az görülür (62).

MALT lenfomaları sıklıkla, tükrük bezleri veya gastrointestinal sistem gibi SS'nin aktif olduğu mukozal bölgelerde ya da bronşiyal ilişkili lenfoid tümörün (BALT) görülebildiği akciğerde gelişir (63).

Minör tükürük bezi biyopsilerinde ektopik lenfoid yapıların varlığı artan lenfoma riski ile ilişkilidir. Bu yapılar, daha sonra NHL olmayan hastalarla karşılaştırıldığında NHL ile başvuran SS'lu hastaların biyopsilerinde çok daha yaygın bulunmuştur (yüzde 86'ya karşı yüzde 22) (64).

Ektopik lenfoid yapılar; B hücrelerinin antijen ile uyarıldığı ve çağaldığı, Ig sınıf değişiminin olduğu bu nedenle potansiyel olarak lenfoma gelişimine açık olan somatik hipermutasyon bölgeleridir.

Otoimmün B hücrelerinin kronik stimülasyonu, klonal bir popülasyonun gelişmesini ve nihayetinde kontrolsüz klonal proliferasyonun yer aldığı bir dizi adımla malign transformasyonla ilişkilendirilebilir.

Tükürük bezi MALT lenfomaları sıklıkla romatoid faktör aktivitesi olan B hücreli antijen reseptörlerini eksprese eder ve Ig G'yi yüksek afinite ile bağlar (64).

Malign transformasyon spesifik genetik polimorfizmlerle ilişkilendirilmiştir. A20 (TNFAIP3 geni tarafından kodlanmıştır), NF-kappaB aktivasyonunun bir düzenleyicisidir ve bu genin bir polimorfizmi, SS hastalarında yüksek oranda bulunmuştur. A20'nin mutasyonları ve down regülasyonu, artmış germinal merkez oluşumu ve MALT lenfomaları ile ilişkilendirilmiştir. Germinal merkez yapılarının organizasyonunda rol alan CXCR5'in polimorfizmleri SS ve NHL ile ilişkilidir (64).

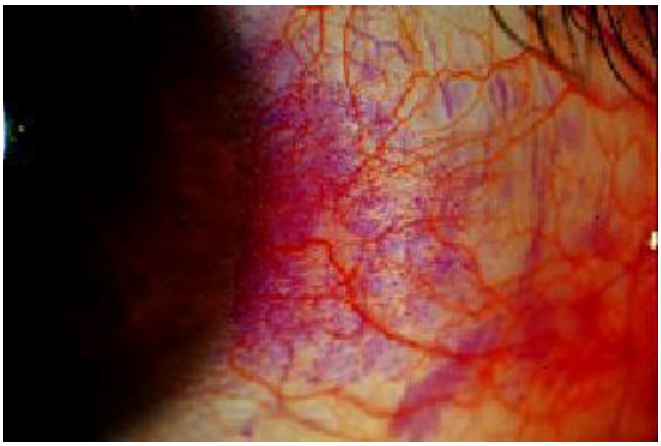
2.1.4 Klinik Belirti ve Bulgular

2.1.4.1. Ekzokrin Bez Tutulumu İle İlişkili Bulgular

Kuru Göz

Semptomlar değişkendir ve akşamları daha kötüdür. Etkilenen hastalar "kuruluk" yerine gözlerine "kum kaçmış gibi" bir histen şikayetçi olabilirler. Paradoksal bir bulgu, derin oküler kuruluğa rağmen, ağlamada yetersizlik yaygın bir semptom değildir. Diğer semptomlar arasında tahriş, kaşıntı, fotofobi ve medial kantusta kalın, ip benzeri iplerin (mukus filamentleri) birikmesi yer alır. Mukus filamanları özellikle uyandıktan sonra bulunur. Kuru göz komplikasyonları arasında kornea ülseri ve göz kapaklarının enfeksiyonu bulunur. Fizik muayene aşağıdaki bulgulardan birini veya daha fazlasını ortaya çıkarabilir:

● Rose Bengal, lisamin yeşili veya flüoresin lekelemesi ile tespit edilebilen nokta şeklinde konjonktival ve kornea hasarı (Şekil 1)



Şekil 1. Rose Bengal lekesi, devitalize doku bölgelerini (mor renk olarak görülür) boyar ve bu nedenle konjonktival ve kornea epitel hücrelerindeki hasarı tespit edebilir.

● Schirmer testiyle tespit edilen gözyaşı üretiminin azaldığına dair kanıt

● Mukus filamentleri

● Bulbar konjonktival damarlarda genişleme

● Konjonktiva ve korneanın donukluğu

Gözyaşı buharlaşmasında ortaya çıkan bir artış ile birlikte ortaya çıkan meibom bezi bezi disfonksiyonu yaygın olarak SS'li hastalarda bulunur ve azalmış gözyaşı üretimi ile birlikte kuru göz hastalığının patogenezinde etkilidir. Bu, oftalmolojik muayenede hızlı bir gözyaşı kopma süresi ile kanıtlanır (65).

Kuru Ağız

Sjögren sendromunun (SS) ağız boşluğu üzerindeki etkileri kronik tükürük hipofonksiyonundan kaynaklanmaktadır. Ağız kuruluğu, özellikle yaşlı erişkin popülasyonunda sık görülen bir semptomdur, ancak sağlıklı yaşlı bireylerde azalmış tükürük akışının nesnel kanıtları daha az görülmektedir.

Hastalar doğrudan ağız kuruluğu şikayetiyle başvurabildiği gibi disfaji, yemeğin bukkal yüzeylere yapışması, protezlerle ilgili problemler, tat değişiklikleri, kuru yiyecek yiyememe veya uzun süre boyunca sürekli konuşamama gibi durumlardan şikayet edebilirler.

Kuruluk belirtilerinin SS'ye bağlı olduğunun doğrulanması genellikle labiyal minör tükürük bezi biyopsisi gerektirir. Bu prosedür rutin olarak poliklinik bazında yapılmaktadır.

Ancak, tüm hastalarda tükürük bezi biyopsisi gerekli değildir. Birincil SS, genellikle Ro / SSA veya La / SSB antijenlerine karşı yönlendirilen otoantikorlarla ilişkilendirilir. SS ile uyumlu klinik özelliklerin kombinasyonu ve yüksek titrede anti-Ro / SSA antikorlarının bulunması genellikle tükürük bezi biyopsisine ihtiyaç duyulmasını önler.

Kronik kserostomi, bazı komplikasyonlara neden olabilir:

●Hastaların yüzde 65'inde ortaya çıkan diş çürüğü (66)

●Dişeti çekilmesi

●Hastaların üçte birinde ortaya çıkabilen oral kandidiyazis (67)

●Stensen kanalının bakteriyel enfeksiyonları gibi diğer oral enfeksiyon tipleri

●Panik atakları simüle eden sık sık boğaz temizleme, öksürük, substernal ağrı ve gece uyanmasına yol açabilen laringotrakeal reflü (68).

SS'de laringotrakeal reflü, azalmış tükürük akışının, normal gastrik asit tamponunun bulunmamasının ve gastrik asidin yemek borusu ve trakeaya geri akışının sonucudur.

●Kronik özofajit, ayrıca asit temizliğinin bozulmasından ve tükürüğün tamponlama etkisinin olmamasından da kaynaklanır.

●Çiğnemede zorluk nedeniyle kilo kaybı

●Hastaların bol miktarda sıvı içerek ağız kuruluğuna karşı koyma girişimlerinden kaynaklanan nokturi

Oral kandidiyazis; SS'nin sık görülen bir komplikasyonudur; hastaların üçte birinden fazlasında görülebilir. Belirtiler arasında bazen yanma hissi veren ağrılı bir ağız ve baharatlı veya asitli yiyeceklere duyarlılık vardır. Oral kandidiyazisli SS hastalarında bulgular tipik olarak sert damağı etkileyen, diffüz veya yamalı eritem de dahil olmak üzere eritemli veya kronik atrofik kandidiyazis'tir. SS'de oral kandidiyazis prezentasyonu, insan immün yetmezlik virüsü olan veya kemoterapiden dolayı immünosüpresyonu olan hastalarda görülen kabarık beyaz eksüdaların aksinedir. Dil, bukkal mukoza, damak, dudaklar ve dudak köşeleri etkilenebilir ve dilde papilla kaybı olabilir. Angüler keilit ve bukkal mukozanın atrofik değişiklikleri SS'de sık görülen bulgulardır. Oral kandidiyazis, antibiyotik tedavisinden veya glukokortikoidlerin kullanımından sonra özellikle sık görülür (69).

Tükürük bezi büyümesi, hastalık süresince Sjögren sendromu (SS) olan hastaların yüzde 30 ila 50'sinde meydana gelir. Bezler genellikle sert, dağınık ve iltihapsızdır. Bu değişiklikler parotis bezlerinde en belirgindir, ancak submandibular bezler aynı derecede etkilenebilir. Tükürük bezi büyümesi kronik veya epizodik olabilir, bezlerde şişlik ve birkaç hafta içinde azalma görülür. Özellikle sert veya nodüler bir bez, bir neoplazmı düşündürebilir.

Üst Havayolları

Üst solunum yollarındaki ekzokrin bezlerinin tutulması sjögren sendromlu (SS) hastaların % 50-70'inde burun, sinüs ve arka farenks ile ilgili semptomlara yol açar. Hastalarda tekrarlayan non-alerjik rinit ve sinüzit olabilir. Laringeal, trakeal ve bronşiyal tutulumun en sık görülen semptomu, kalıcı ve tahriş edici olabilen kuru bir öksürüktür. Hastada SS'nin başka özellikleri yoksa, tanı kaçırılabilir ve hasta astım veya bronşit için yanlış tedavi edilebilir. Etkilenen hastaların sadece yüzde 20'si rinoskopi veya dolaylı laringoskopi ile tespit edilebilecek anormalliklere sahiptir (70).

Bronşiyal kuruluk iki durumda özellikle önemlidir. İlk olarak, üst solunum yo lu enfeksiyonlarının varlığında mukus tıkacı gelişme eğilimi vardır. Bu, antikolinerjik ilaçlar içeren preparatlarla daha da kötüleşebilir. İkincisi, postoperatif dönemde verilen antikolinerjik ilaçların etkisiyle mukus tıkacı gelişme riskinde artış olmasıdır.

2.1.4.2. Ekzokrin Bez Dışı Tutulum İle İlişkili

Bulgular Cilt

Cilt kuruluğu

Raynaud Fenomeni

Kütanöz vaskülit; Kutanöz vaskülit, primer SS'li hastaların yaklaşık yüzde 10'unda görülür. Tipik olarak kılcal damarları, arteriyolleri ve venülleri

tutarak küçük damar vaskülitlerinin tipik klinik bulgularına yol açar. Aşikar purpura en yaygın belirtidir, ancak ürtikeryal lezyonlar, maküller, papüller ve küçük ülserasyon bölgeleri de oluşabilir. Lezyonlar alt ekstremitelere yayılır, ancak ürtikeryal lezyonlar zaman zaman kollar, gövde ve hatta yüz üzerinde görülür. Orta büyüklükte damarların etkilendiği daha az hastada, poliarteritis nodoza veya romatoid vasküliti taklit eden büyük kutanöz ülserler ve iç organ tutulumu gelişebilir. Bu tip vaskülitli SS hastalarında genellikle kriyoglobülinler bulunur (71). İtalyan çok merkezli büyük bir kohort çalışmasında, hipergamaglobulinemik purpuralı SS hastalarının kriyoglobulinlerin varlığı veya yokluğuna göre sınıflandırıldığında kriyoglobülinleri olanlarda lenfoma ve periferik sinir ve böbrek tutulumu riski daha yüksek olduğu gösterilmiştir (72).

Eritema Nodosum

Livedo reticularis

Liken planus

Vitiligo

Kutanöz amiloidozis

Angular keilit

Göz kapağı dermatiti

Kas-İskelet

Primer SS'li hastaların yaklaşık yüzde 50'sinde artrit eşlik etsin veya etmesin artralji bildirilmiştir. Artropati genellikle simetrik, intermitant, non erozivdir. El, bilek ve dizler sıklıkla etkilenir.

Romatoid faktör (RF), büyük bir seride SS'li hastaların yaklaşık yüzde 40'ında pozitif görülmüştür, özellikle eklem semptomu olan hastalarda daha yaygın olduğu görülmüştür (% 45'e karşı yüzde 33). RF veya anti-sitrüline peptid antikorları (Anti-CCP), sıklıkla eroziv ve RA'ya yakalanma riski daha yüksek olan şiddetli inflamatuar artritli SS grubunda tanımlanmıştır (73).

SS'de subklinik veya proksimal kas güçsüzlüğünün sinsi başlangıcı ile karakterize hafif bir inflamatuar miyopati görülebilir. Miyopatinin insidansı yüzde 2,5 ile 47 arasında değişmektedir. Çok nadir olarak, inklüzyon cisimcikli miyozit de SS ile ilişkilendirilmiştir ve göreceli olarak düşük kas enzim yükselmeleri olan daha sinsi kas güçsüzlüğü görülen hastalarda aranmalıdır (74).

Sicca semptomları ile birlikte belirgin kas güçsüzlüğü ve belirgin kas enzimi yükselmeleri varlığı, üst üste binen bir bağ dokusu hastalığına sekonder gelişen SS'yi akla getirmelidir.

Konstütisyonel

Yorgunluk SS'de en sık görülen semptomlardan biridir, ancak patogenezi tam olarak anlaşılmamıştır. SS'li hastalar, genellikle ortaya çıkan poliüri ile birlikte bir kserostomi stimüle edici polidipsi döngüsü nedeniyle uyku düzenlerinin bozulmasından dolayı uyku bozukluklarından muzdariptirler (75). Fibromiyalji de

SS'de yorgunluğa neden olabilir; iki büyük SS kohortunda fibromyalji prevelansı yüzde 15 ila 31 arasında saptanmıştır. İspanyol 437 SS hastasında, fibromiyaljili SS'li hastalarında, olmayanlara göre daha yüksek bir yorgunluk ve artralji prevalansı görülmüş fakat serolojik anormallikler görülmemiştir (76). Depresyonun da SS'de yorgunluk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bazı SS hastalarında, yorgunluk şüphesiz sistemik hastalık aktivitesi ile ilgilidir. Primer SS'li 17 hastada, randomize bir rituximab çalışmasında SS'deki yorgunluğun immün aracılı olduğu görüşü ile tutarlı olarak,rituksimab grubunda, plasebo grubunun aksine hasta tarafından bildirilen yorgunluktaki bazal seviyede anlamlı bir iyileşme gözlenmiştir (77).

Tiroid

Bazı yapısal, hormonal veya tiroid otoantikor anormallikleri de dahil olmak üzere tiroid hastalığının kanıtları çeşitli çalışmalarda primer SS'li hastaların yüzde 10 ila 70'inde görülmüş olmakla birlikte en yaygın olanı otoimmün tiroidittir (78).

Özellikle ileri yaşlı kadın hastalarda SS eşlik etsin veya etmesin genel popülasyona göre daha yüksek tiroid hastalığı görülmesi beklenir. Bununla uyumlu olarak, primer SS'li 160 hastayı yaş ve cinsiyet uyumlu kontrollerle karşılaştıran bir çalışmada, gruplar arasında tiroid hastalığının prevalansında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (79) . Benzer şekilde, Türkiye'den bir vaka kontrol çalışmasında, primer SS'li hastalarda, RA'ya sekonder SS hastalarına veya sağlıklı kontrollere kıyasla tiroid antikorlarının sıklığında artış olmadığı görülmüştür (80).

Akciğer

SS, büyük ve küçük hava yollarının yanı sıra üst solunum yolunu da etkileyebilir. Tükürük, reflü gastrik asit için bir tampon görevi görür ve bu nedenle eksikliği, larinks hasarı, aşırı boğaz temizleme, öksürük ve ses kısıklığı semptomlarına neden olabilir. Nazofarinks, gırtlak, trakea ve bronşlarda submukozal bezlerin lenfositik infiltrasyonu; solunum mukozasının kurumasına, mukus viskozitesinin değişmesine ve kalıcı bir kuru öksürük, ses kısıklığı, burun kuruluğu ve kabuklanmaya sebep olabilir (81).

SS hastalarının kesitsel çalışmalarında, BT tarama ve solunum fonksiyon testleriyle kanıtlanan yüksek bir hava yolu hastalığı sıklığı vardır. Yüksek çözünürlüklü BT görüntülemesi bronşiyal hava yolu kalınlaşması, bronşektazi, santrilobüler nodüller, retiküler veya retikülonodüler infiltratlar ve hava hapsini gösterebilir. Solunum fonksiyon çalışmaları, vital kapasitenin yüzde 25'i (MEF25) ve karbon monoksit için azaltılmış bir difüzyon kapasitesi de dahil olmak üzere maksimum ekspirasyon akışlarındaki düşüşler de dahil olmak üzere çeşitli ve genellikle hafif anormallikler göstermektedir (82).

Bronşiolit; foliküler, kronik ve obliteratif formları içeren ana hava yolu lezyonudur. Foliküler bronşiyolit, SS ve RA gibi bağ dokusu hastalıklarına sekonder olarak ortaya çıkmaktadır. Foliküler bronşiyolit bronşiol duvarlarında hiperplastik lenfoid foliküllerin oluşumu sonucu bronşiolar lümenin tıkanması ile karakterizedir. Takip eden submukozal ve peribronşiyal fibroz da lümeni daraltabilir (83).

SS'de interstisyel akciğer hastalığı, spesifik olmayan interstisyel pnömoni (NSIP), olağan interstisyel pnömoni, lenfositik interstisyel pnömoni (LIP) ve kriptojenik organize pnömoni dahil olmak üzere çeşitli şekillerdedir. Dispne ve öksürük ana belirtileridir. NSIP en sık görülen histopatolojik lezyondur, ancak çeşitli bağ dokusu hastalıkları ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarında da ortak olarak görlebilen bir akciğer hasarı şeklidir. LIP, primer SS ile güçlü bir ilişkiye sahiptir. İnterstisyum içindeki lenfositik infiltratlarla karakterize edilir, sıklıkla germinal merkezli veya germinal merkezsiz nodüler lenfoid agregatları ve alveoler boşluklardaki lenfositlerden oluşur. Etkilenen hastalar genellikle poliklonal veya monoklonal gamopatiye sahiptir. LIP, bronşla ilişkili bir lenfoid doku (BALT) lenfomasının öncüsü olabileceği için önem taşımaktadır (84).

Kalp, Kardiyovasküler Sistem

SS, kardiyovasküler hastalık riski artışı ile ilişkili olabilir. Perikardit, miyokardit ve kalp bloğu nadir de olsa görülebilir. Kohort çalışmalarında SS; arteriyel duvar kalınlaşması (subklinik aterosklerozun bir belirteci), serebrovasküler olaylar, miyokard infarktüsü, hipertansiyon ve hipertrigliseridemi için bağımsız bir risk faktörü olarakgörülmüştür (85). Buna karşılık, primer SS'li 312 hastanın çalışmasında primer SS hastalarında kardiyovasküler hastalık sıklığı, otoimmün hastalığı olmayan eşleşmiş kontrollerden farklı olmadığı görülmüştür (12). Benzer şekilde, Birleşik Devletler'de yapılan bir çalışmada; iskemik kalp hastalığı riskinin,
SS hastaları arasında, kontrollere kıyasla daha az olduğu görülmüştür (86). Akut perikardit ve miyokardit, primer SS'nin nadir komplikasyonlarıdır ancak eski perikardit veya sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun ekokardiyografik kanıtları daha sık görülür. Klinik olarak belirgin kalp hastalığı olmayan ve ardışık 107 primer SS hastasının ve 112 yaş, cinsiyet uyumlu sağlıklı kontrol grubunun ekokardiyografik incelemelerinin yapıldığı bir çalışmada, valvüler yetersizlik, klinik olarak sessiz perikardiyal efüzyon, pulmoner hipertansiyon ve artmış sol ventrikül kütle indeksinin SS'de anlamlı olarak daha yaygın olduğu görülmüştür (87). Kalp bloğu erişkin SS hastalarında nadirdir. Anti-SSA / Ro antikorlarının transplasental geçişinin bir sonucu olarak SS'li hamile bir kadının fetüsünde konjenital kalp bloğu gelişebilir.

Gastrointestinal Sistem

Disfaji SS'de sık görülür. Faringeal disfonksiyon ve özofageal dismotilite de bildirilmiştir ve otonomik disfonksiyonun bir sonucu olarak gastrik boşalma gecikebilir. Bulantı, epigastrik ağrı ve dispepsi diğer sık görülen semptomlardır. Endoskopide atrofik kronik gastrit sıklıkla görülür ve yedi hastayla yapılan bir çalışmadaki gastrik biyopsiler, çoğunlukla CD-4 pozitif T hücrelerinin oluşturduğu lamina propriada mononükleer hücre infiltratları ile karakterize edilmiştir. Aklorhidri ve hipopepsinojenemi de görülebilir (88). Primer SS'li 335 hastanın değerlendirildiği İspanyol kohortunda, hastaların yüzde 27'sinde antiparietal hücre antikorları olmasına rağmen bu antikorlarla sadece yüzde 2'sinde pernisiyöz anemi ve / veya atrofik gastrit gelişmiş olduğu görülmüştür (89). Gastriti olan hastalar, aynı zamanda tükürük bezlerinin mukoza ile ilişkili lenfoid doku

(MALT) lenfoması ile de ilişkili bir organizma olan Helicobacter pylori ile enfekte olabilirler (90).

Çölyak hastalığı (gluten enteropatisi), SS'li hastalarda genel popülasyona göre daha yaygın olabilir. SS'li 111 hastanın çalışmasında, çölyak hastalığı 5 hastada histolojik olarak doğrulanmıştır, bu oran genel Avrupa popülasyonunda olduğundan yaklaşık 10 kat daha yüksek bulunmuştur (91). SS'de bildirilen çölyak hastalığı prevalansı, tip 1 diyabet ve otoimmün tiroid hastalığı gibi hastalıklardaki çölyak hastalığı prevalansı ile benzer bulunmuştur (91).

SS, genellikle hafif anormal biyokimyasal testler ve primer biliyer kolanjit (PBS; eskiden primer biliyer siroz olarak adlandırılırdı) veya otoimmün hepatitle uyumlu histolojik değişiklikler de dahil olmak üzere hepatik anormallikler ile ilişkilidir (92).

Hepatik fonksiyon testi anormallikleri hepatosellüler veya ağırlıklı olarak kolestatik olabilir ve hastaların yüzde 5 ila 26'sında kalıcıdır. SS'de karaciğer fonksiyon bozukluğunun diğer nedenleri arasında hepatit C virüsü enfeksiyonu, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve ilaç toksisitesi bulunmaktadır (93).

Büyük bir SS kohortunda, antimitokondriyal ve anti-düz kas antikorları sırasıyla hastaların yüzde 8 ve 62'sinde mevcut bulunmuştur, SS'de subklinik otoimmün karaciğer hastalığının da görülme ihtimali artmıştır (89).

SS, ekzokrin bezlerinin bir hastalığı olduğundan, pankreasın etkilenmesi beklenir, ancak klinik olarak nadir görülür. Ancak, subklinik tutulum birkaç çalışmada belgelenmiştir. Bilinen pankreas hastalığı olmayan 12 SS hastasının altısında anormal pankreas testleri, üçünde sekretinle uyarılmış MRCP ile pankreatik duktal sistemde belirgin morfolojik değişiklikler, dördünde Lundh testi ile belirlenmiş azalmış pankreas fonksiyonu gösterilmiştir (94). SS'nin pankreasın yaygın veya lokal ödemi ve pankreas kanalının daralması ile ilişkili bir hastalık olan otoimmün sklerozan pankreatit ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (95). Bununla birlikte, otoimmün pankreatitin eşlik ettiği SS hastaları immünoglobulin G4 (IgG4) ile ilişkili sistemik hastalık açısından değerlendirilmelidir (94, 96).

Ürogenital Sistem

SS'de interstisyel nefrit, renal tübüler asidoz, tübüler fonksiyon bozukluğu ve glomerüler hastalık görülebilir. SS'li kadınlarda dizüri, poliüri, noktüri ve üriner inkontinans gelişebilir. İdrar yolu enfeksiyonu olmadığında, SS'li bir hastada bu semptomlar interstisyel sistite sekonder gelişmiş olabilir. Bu semptom kompleksinin sıklığı SS'li 870 Finli kadının ve 1304 nüfus kontrolünün bir çalışmasında değerlendirildiğinde idrar semptomlarının varlığı SS'li hastalarda 20 kat daha yüksek bulunmuştur (4'e karşılık kontrollerde yüzde 0.2) (97). Sekonder SS'li RA hastalarında da interstisyel sistit semptomlarının görülme sıklığı, yalnız RA hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur (98).

Vulvovajinal kuruluk, kaşıntı ve disparoni dahil jinekolojik semptomlar SS'de sık görülür ve önemli bir morbidite kaynağı olabilir. Vajinal mukozada salgı bezleri

yoktur; ancak, SS'li kadınların vajinal stromalarında perivasküler bir lenfositik infiltrat gözlenmiştir (99).

Vaskülit

Kutanöz vaskülit, hastaların önemli bir kısmında görülür, ancak sistemik nekrotizan vaskülit nadirdir. Döküntü, SS hastalarında en sık görülen vaskülit belirtisidir. Nadiren, hastalarda poliartit nodozaya benzeyen, orta büyüklükte arterleri tutan nekrotizan vaskülit gelişebilir. Benzer şekilde, anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ile ilişkili vaskülit, primer SS'li hastaların bir vaka dizisinde bildirilmiştir. Kriyoglobülineminin belirtileri bazı hastalarda membranoproliferatif glomerülonefrit, sensorimotor polinöropati ve kutanöz vaskülit gelişimini açıklayabilir (100, 101).

Nörolojik ve Psikiyatrik

SS, karmaşık bir dizi periferik sinir sistemi (PSS) anormallikleri ile ilişkilidir. Periferik nöropati, üç büyük primer SS hasta kohortunun yüzde 2-25'inde tespit edilmiştir. Aksonal, duyusal ve sensorimotor polinöropatiler, yaklaşık olarak eşit sıklıkta bulunmuştur. SS'de farklı periferik nöropati formları arasında örtüşme olabilir.

SS'de aşağıdaki PSS disfonksiyonu tipleri gözlenmiştir (102):

Ağrılı duyusal nöropati

Duyusal ataksik nöropati

Saf duyusal trigeminal nöropati

Aksonal sensorimotor polinöropatisi

Mononöritis multipleks

Vaskülit, ilgili diğer organların biyopsisi ile onaylanmadıkça, vaskülitik nöropati tanısını doğrulamak için sinir biyopsisi gerekebilir. Etkilenen sinirlerin biyopsisi sıklıkla aksonal dejenerasyon ve perivasküler infiltrat varlığını gösterir, bu da çoğu vakada altta yatan bir vaskülitik nedeni düşündürür. Bununla birlikte, bazı hastalarda vaskülitsiz lenfositik nöral infiltrasyon görülmüştür (103).

Çoklu kraniyal nöropatiler

Radikülopati

Otonom nöropati - Otonom nöropati prevalansını tahmin etmek zordur. SS'de periferik nöropati çalışmalarda nadir görülen bir formdur. Bununla birlikte, SS'de, anormal kardiyovasküler refleks testi, gecikmiş mide boşalması, idrar kesesi disfonksiyonu ve kantitatif sudomotor akson refleks testi ile kanıtlanan hafif otonomik disfonksiyon daha sık görülür. Klinik olarak belirgin otonom nöropatiler; şiddetli ortostatik hipotansiyon, hipohidroz veya anhidroz, karın ağrısı, kabızlık, ishal ve Adie pupilleri ile kendini gösterir. Bu otonom nöropati formu duyusal ataksik bir nöropati ile birlikte ortaya çıkabilir (104).

Beyin veya omuriliğin herhangi bir kısmı SS'li hastalarda etkilenebilir. Patern genellikle, genellikle uzun hastalıksız aralıklar ile ayrılan ve sinsi bir progresif nörolojik defisit ile sonuçlanan, çok odaklı tekrarlayan ataklardan oluşur. Birçok hastada, nörolojik semptomlar, diğer SS semptomlarının ve semptomlarının başlangıcından önce gelir. SSS'de santral sinir sistemi (SSS) tutulum sıklığı uzun zamandır tartışmalıdır ve tahminler oldukça değişkendir. Bazı çalışmalarda primer SS'li hastaların yüzde 20 ila 25'inde fokal santral lezyonlardan demans ve multipl sklerozu taklit eden durumlara kadar değişen SSS tutulumu belirtileri görülmüştür. Buna karşılık, diğer gruplarda daha düşük bir SSS tututlumu prevalansı bulunmuştur (103). SSS tutulumu prevalansındaki belirgin tutarsızlık için olası açıklamalar arasında yönlendirme yanlılığı, tanı kriterleri konusundaki uyuşmazlık, SSS tutlumunun aranmasına yönelik titizlikteki farklılıklar ve MRG bulgularının yorumlanmasında standart bulunmaması bulunmaktadır (105). Ayrıca hastaların önemli bir kısmında subklinik işitme kaybının eşlik etmekte olduğu görülmüştür (70).

Manyetik rezonans görüntülemede serebral beyaz cevher lezyonlarının SS'li hastalarda daha yaygın olup olmadığı ve hastalığın klinik bulguları ile mi yoksa yaş ve serebrovasküler risk faktörleriyle korele olup olmadıkları konusunda da anlaşmazlık vardır.

Primer SS hastalarından beklenen CNS bulguları aşağıda tanımlanmıştır (103). CNS tutulumunun en sık görülen formları yaygın, fokal / multifokal ve spinal tutulumdur.

●Motor veya duyusal eksikliklere, nöbetlere veya serebellar sendromlara neden olabilecek fokal lezyonlar

●İnce bilişsel bozukluklardan ileri evre demansa kadar değişen ensefalopati veya psikiyatrik anormallikler ile kendini gösterebilen yaygın beyin lezyonları

●Myelopati; Miyelopatinin son şekli sıklıkla anti-aquaporin-4 antikorları ile ilişkilidir ve nöromyelit optika bozukluğu spektrumunda yer alır (106).

●Yaygın leptomeningeal tutulum ile birlikte subakut aseptik menenjit

●Korea

●Optik nörit

●Zayıf hafıza ve konsantrasyon bozukluğu gibi bilişsel fonksiyondaki ince değişiklikler de dahil olmak üzere bilişsel işlev bozukluğu

SS hastalarında en sık görülen psikiyatrik bozukluk afektif bozukluklardır. Depresyon primer SS hastalarının küçük kohortlarında yüzde 33 ila 49 olarak görülmüştür (107). SS'deki depresyonun patofizyolojik temeli bilinmemektedir; kronik hastalık stresine bir cevap ve proinflamatuar sitokinlerin nöral yollar üzerindeki etkisinin olduğu öne sürülmüştür (108).

Hematolojik

●Anemi; Hastaların yaklaşık yüzde 20'sinde meydana gelen normokromik, normositik bir anemidir. Genellikle hafiftir ve kutanöz vaskülit, böbrek tutulumu, periferik nöropati ve kriyoglobülinemi gibi diğer ekstraglandüler hastalık formlarının varlığı ile koreledir.

● Lökopeni; SS kohortlarının yüzde 12 ila 22'sinde bildirilen lökopeni mevcuttur. Beyaz kan sayımı, hastalık seyri sırasında normal ve düşük değerler arasında değişebilir. Çoğu hastada, lökopeni hafiftir ve artan enfeksiyon oranları ile ilişkili değildir. Bununla birlikte, bir çalışmada bir hasta kohortunun yüzde 33'ünde nötropeni tanımlanmıştır ve bu hastalarda enfeksiyonun neden olduğu hastane yatış sıklığı daha fazla olduğu görülmüştür. Özellikle 1000 hücre / mikroL'den daha az nötrofil sayısı olan hastalarda hastaneye yatış oranı artmıştır (109).

● Hastaların yüzde 5-13'ünde hafif trombositopeni (örn.> 50.000 ve <150.000 hücre / mikroL) mevcuttur; SLE'nin aksine şiddetli trombositopeni nadirdir (92, 110).

●Hipergamaglobülinemi ve hipogamaglobülinemi; Hipergamaglobülinemi, SS'li hastalarda sık görülür, prevalansı % 36-62 arasındadır. Poliklonal veya monoklonal olabilir. Hipergamaglobulineminin varlığı, anti-SSA ve anti-SSB antikorları ve RF ile yakından ilişkilidir. SS'deki yüksek IgG seviyeleri, pozitif minör tükrük bezi dudak biyopsisi ile uyumlu anormalliklerin varlığını kuvvetle öngörmektedir (111).

●Hipogamaglobülinemi, hipergamaglobülinemiden daha az yaygındır ve altta yatan immün yetmezliği yansıtabilir; ayrıca, altta yatan lenfomanın bir işareti olarak da gelişebilir (112).

●Monoklonal gamopati, immünoelektroforez yapılan hastaların yaklaşık yüzde 20'sinde tespit edilir. Monoklonal IgG proteinleri tespit edilen en yaygın sınıf olup bunu IgM takip etmiştir. Monoklonal gamopatinin varlığı, genellikle hipergamaglobulinemi, kriyoglobulinemi veya hematolojik neoplazi, özellikle lenfoma ve miyelomun varlığı ile ilişkili görülmüştür. Monoklonal IgM-kappa proteini ve/veya karışık monoklonal kriyoglobulinemisi olan SS hastalarında lenfoma insidansı artmıştır (113).

●Kriyoglobulinler; SS'li hastalarda ortaya çıkabilir, bir çalışmada primer SS'li hastaların yüzde 16'sında mevcut olduğu; bu hastalarda genellikle tip II (monoklonal / poliklonal) karışık kriyoglobülinemi varlığı saptanmıştır. Monoklonal bileşen genellikle RF etkinliğine sahip bir IgM kappadır. SS'deki kriyoglobulinler, kütanöz lökositoklastik vaskülit, hipokomplemanemi ve hepatit C enfeksiyonu varlığı ile ilişkili olduğu görülmüştür (114).

Kriyoglobulinemi, hipokomplemanemi ve purpura üçlüsü, ciddi hastalık komplikasyonları ve mortalite ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Bir seride, tip II karışık kriyoglobulinemili hastalar, B hücreli lenfoma gelişimi için yüksek riskli görülmüştür (18 hastanın 6'sı) (113).

●Lenfoma; SS, poliklonal B hücresi aktivasyonu ve ekzokrin bezlerinin kronik enflamasyonu ile karakterizedir. Çoğu hastada, lenfoproliferasyon glandüler

dokuyla sınırlı kalır ve malign transformasyona uğramaz. SS'den lenfomaya geçiş yıllarca süren bir süreçtir.

Mukozaya bağlı lenfoid dokunun ekstranodal marjinal zon lenfoması (ayrıca MALT lenfoma da denir), tükürük bezlerinde, lenfoepitelyal sialadenit veya benign lenfoepitelyal lezyon denilen reaktif bir lenfoid infiltrattan ortaya çıkabilir. Klinik olarak, lenfoepitelyal sialadenit hastalarında kalıcı tükürük bezi büyümesi vardır. Bu iyi huylu lenfoid proliferasyon ve malign MALT lenfoma arasındaki ayrım zor olabilir ve bulguların uygun biyopsi materyalinin histopatolojik, immünohistokimyasal ve akış sitometrik analizlerinin entegrasyonunu gerektirir (115).

Marjinal zon lenfomaları genellikle SS'de en sık görülen histolojik tip olarak görülür. Bunlar çoğunlukla, özellikle parotis bezini kapsayan, mukozaya bağlı lenfoid dokunun (ayrıca MALT lenfoma da denir) ekstranodal marjinal zon lenfomasıdır. SS hastalarında parotis bezinde 1000 kat MALT lenfoma riski vardır ve bu lenfomalı hastaların çoğunda ya SS ya da hepatit C enfeksiyonu vardır. SS'de MALT lenfoma tutulumunun diğer bölgeleri orbita, oküler adneks, nazofarinks, tiroid, mide ve akciğerdir.

Diffüz büyük B hücreli lenfoma da SS ile ilişkilidir; Bazı kohortlarda, MALT lenfomalarından daha yaygın olduğu görlmüştür (116), bu durum muhtemelen genel popülasyonda en sık görülen lenfoma şekli olmasından kaynaklanmaktadır.

SS'deki MALT lenfomaları genellikle parotis bezini içerir ve tipik olarak tek taraflı, sert kitle şeklinde bulunur. Parotis MALT lenfomaları, 15 yıllık nispi sağkalımı yüzde 80'e yakın olan düşük dereceli tembel neoplazmalardır. Sürekli tükürük bezi büyümesi olan SS hastaları, özellikle tek taraflı veya asimetrik olduğunda, lenfoma açısından araştırılmalıdır. Bu tanı, eksizyonel veya çekirdek iğne biyopsisi gerektirir (117).

2.1.5 Tanı Testleri

Schirmer testi

Reflex gözyaşı üretimi, schirmer testi kullanılarak ölçülür. Standart bir kit içinde tedarik edilen katlanmış bir steril filtre kağıdı test şeridi, orta ve yanal üçlülerin birleşme yerindeki her bir alt göz kapağı kenarı boyunca yerleştirilir. Islanma derecesi, hastanın gözleri yavaşça kapalıyken beş dakika boyunca ölçülür. Test, topikal anestezi olmadan refleks yırtılmayı değerlendirmek için yapılsa da, topikal anestezi bazal gözyaşı üretimini değerlendirmek için kullanılabilir. Anestezi olmadan 5 mm'den daha az ıslatma, sulu yırtılma eksikliğinin göstergesidir ve SS için bir sınıflandırma kriteridir. Bulgular tipik olarak her iki gözde de benzerdir (118).

Oküler yüzey boyama

Konjonktival ve kornea epitel hücrelerine verilen hasar, devitalize doku bölgelerini boyayan boyalarla değerlendirilebilir. Rose Bengal boyası, kuru gözlü hastalarda ağrılı olduğu için, flüoreserin (korneayı lekelemek için) ve lisamin yeşili (konjonktiva lekelemek için) ile desteklenmektedir. Rose Bengal boyasını kullanmak için, anestezi uygulanmış gözün alt kısmına 10 mikrolitre yüzde 1 Rose Bengal damlatılır. Konjonktiva ve korneanın üzerine boya yaymak için hastadan iki kez göz kırpması istenir. Fazla boya silinir ve gözler bir yarık lamba ile hemen gözlenir. Boyalar tipik olarak palpebral fissürler arasındaki açıkta kalan oküler yüzeyi boyar. Oküler yüzey boyama derecesi; van Bijsterveld skorlaması, Rose Bengal boyaması ve Sjögren'in Uluslararası İşbirlikçi Klinik İttifakı (SICCA) için floresan / lisamin yeşili boyaması skorlama sistemleri ile belirlenebilir. SS teşhisi; van Bijsterveld metodu ile ≥4, SICCA metodu ile ≥5 boyanma olması ile desteklenmektedir (119).

Gözyaşı kırılma zamanı

Gözyaşı filminin bir damla floresan boya ile boyanması ve kuru bir nokta için sürenin saniye cinsinden ölçülmesi veya gözyaşı filminde bozulma oluşması suretiyle gerçekleştirilir. Gözyaşı filminin yarık lamba büyütmesi ve kobalt mavisi ışığı ile görselleştirilmesi gerekir. 10 saniye ve altı bir sonuç gözyaşı kırılma testi zamanı (TBUT) için anormaldir ve gözyaşı filminin en dıştaki mukus tabakasının eksikliğini veya anormal kalitede olduğunu gösterir. Bu nedenle test, normal gözyaşı üretimi olan hastalarda, örneğin meibomian bezlerinin bozukluğu olanlarda anormal olabilir (120). Aynı zamanda meibomian bezi disfonksiyonu SS'li hastaların kuru göz hastalığının sık bir bileşenidir ve spesifik tedavi gerektirir.

Tükürük bezi sintigrafisi

Teknesyum atılımı radyonüklid taraması da denilen kantitatif tükürük bezi sintigrafisi, tüm büyük tükürük bezlerinin fonksiyonunun dinamik bir resmini sağlar. Radyonüklidin alımının çok düşük bulunması SS için oldukça spesifiktir. SS'li hastaların yaklaşık üçte birinde pozitiflik görülür (121).

Tüm sialometri

Sialometri, tükürük üretim oranının ölçülmesidir. Uyarılmamış bütün tükürük akış hızı; temel olarak sublingual ve submandibuler bezlerden bazal tükürük üretimini değerlendiren, özel ekipman veya görüntüleme maddelerine duyulan ihtiyacı önleyen nispeten basit bir testtir. Yaşla birlikte azalır ve diş çürüğü ile negatif korelasyon gösterir. Hastadan bir kez ekspilatörden ve tüm tükürükleri önceden tartılmış bir kapta toplaması istenir. 5 ila 15 dakika sonra, toplama şişesi yeniden tartılır ve tükürük hacmi suya özgü yerçekimi (1 gram / mL) kullanılarak hesaplanır. Bu süre zarfında 0,1 mL / dakika dan az toplanması anormal tükürük fonksiyonunun bir göstergesidir. Bütün sialometri, çiğneme veya sitrik asit veya pilokarpin gib uyaranlar ile tükürük sekresyonunun uyarılması ile de yapılabilir. Bu tür testler ağırlıklı olarak uyarılmış parotis tükürük üretimini ölçer. Önceden tartılmış bir sünger kullanarak tükürük miktarının ölçülmesi (ayrıca Saxon testi

olarak da adlandırılır), tüm uyarılmış sialometri yöntemlerinden biridir. Hasta iki dakika boyunca önceden tartılmış gazlı bez süngeri yutmadan çiğner. Süngerin çiğnenmeden önce ve sonra ağırlığındaki fark, üretilen tükürüğün miktarını temsil eder. Sağlıklı bireylerden elde edilen veriler, iki dakikalık bir süre boyunca süngerde 2.75 gramdan az tükürük birikiminin pozitif bir test oluşturduğunu göstermektedir. Saxon testinin dezavantajları arasında bir miktar tükürüğün istemeden yutulması, tükürük sekresyonunun günün saatinde ve öğünlerde değişmesi ve testin uyarılmamış tükürük akışını ölçmemesi sayılabilir (122).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

SS'deki tutulum; parotis bezlerinin MRG görüntülemede hem T1 hem de T2 ağırlıklı sekanslarda parankimin homojen olmaması ile karakterize edilir. Tipik olarak değişen boyutta çoklu hipo ve hiperintens alanlar ile karakterize nodüler bir patern vardır. Bu "bal peteği" veya "tuz-biber" modelinin, yağ infiltrasyonu, fibroz, duktal dilatasyon ve parotis lobüllerinin lenfoid infiltrasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. MRG sonuçları tükrük bezi biyopsisi ile iyi koreledir. MRG ayrıca tükürük bezlerinde sialografi yapmak için invaziv olmayan bir teknik sunmaktadır. Gadolinyum ile güçlendirilmiş MR çalışmaları yoğun T2 ağırlıklı sekanslarla ve yağ sinyalinin baskılanması için dijital çıkarma yöntemleriyle duktal patolojiyi görselleştirmek için kullanılabilir. Stensen kanalı bu teknikle güvenilir şekilde görselleştirilebilir (123, 124).

Tükürük bezi ultrasonografisi (USG)

Tükürük bezi USG, glandüler parankimin eko yapısını derecelendirilerek SS tanısı için kullanılabilecek karakteristik anormallikleri ortaya koymaktadır. SS'deki hastalıklı bez tipik olarak dış bükey sınırları olan çoklu hipoekoik alanlar göstermektedir (125). Hiperekoik lineer bantlar, kistler ve kalsifikasyonlar daha ileri hastalıklarda belirgin olabilir. Tükürük bezi USG, SS'de, sintigrafi veya tükürük bezi biyopsisi ile karşılaştırılabilir ve parotis ve labiyal bezi biyopsisi sonucu ile iyi bir uyum sağlamıştır. Tükürük bezi ultrasonografik sonuçlarının dahil edilmesi, SS sınıflandırma kriterlerinin tanısal performansını iyileştirebilir. Tükürük bezlerinde bulunan tek kitlelerin ve asimetrik parotis bezi genişlemesinin değerlendirilmesi için USG eşliğinde ince iğne aspirasyonu ve çekirdek iğne biyopsisi, özellikle tükürük bezi lenfoması veya başka bir neoplazmanın varlığını değerlendirme açısından, önemli bir araçtır.

Bilgisayarlı tomografi (BT)

Parotis bezlerinin BT'si; parankimin heterojenliğini, nodülerliği, anormal yağ birikimini, glandüler boyuttaki değişiklikleri ve kistleri gösterebilir. En iyi BT'de görülen diffüz nokta kalsifikasyonu, SS için oldukça spesifik bir bulgudur. BT; iyonize radyasyon içerir ve bu nedenle MRI ve USG'den daha az kullanılır (126).

Parotis bezi kontrast sialografisi

Parotis bezi sialografisi, ana tükürük bezi kanallarının retrograd kanülasyonu, ardından lipitte çözünmeyen kontrast madde damlatılmasıyla gerçekleştirilir. Bu yöntem kanalları mükemmel bir şekilde görselleştirilmesine rağmen, kanalın yırtılma riski mevcuttur ve akut parotit sırasında yapılmamalıdır (127).

Ro / SSA ve La / SSB'ye Antikorlar

Primer SS'li hastalar genellikle Ro / SSA veya La / SSB antijenlerine karşı antikorlara sahiptir. Anti-Ro / SSA ve/veya anti-La / SSB antikorlarının sıklığı çalışmalar arasında değişmiştir, ancak genellikle primer SS'li hastaların yüzde 60 ila 80'i bu otoantikorların birini veya her ikisini sergiler. Anti-Ro / SSA antikor reaktivitesi, farklı genler tarafından kodlanan 60 kD ve 52 kD moleküler ağırlıklara sahip iki ayrı polipeptit antijenine yöneliktir. SS hastaları hem 60 kD'ye hem de 52 kD proteinlerine karşı veya tek başına herhangi bir proteine karşı aktivite gösterebilirler. Çoğunluk her iki antijene karşı reaktivite göstermektedir. Ancak anti-Ro52 antikorlarının varlığı daha ciddi hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (128, 129).

Diğer otoantikorlar

Antisentromer antikorların varlığı, raynaud fenomeni gibi bazı sistemik skleroz (skleroderma) özelliklerine sahip, ancak bu tanıyı yapmak için yeterli bulguları olmayan SS hastalarının küçük bir alt kısmını (yaklaşık yüzde 5) tanımlar. Antisentromer antikorları olan SS hastalarının yaklaşık yarısı, Ro / SSA ve La / SSB'ye karşı antikorlardan yoksundur ve antisentromer antikorlarının varlığı; SS teşhisi için otoimmün bir temeli desteklemeye yardımcı olabilir (130).

Anti-sitrülinize protein peptid antikorlarının (Anti-CCP) varlığı, sadece hastaların SS'den ziyade romatoid artrit olduğunu göstermez. Anti-CCP nadiren, romatoid artritin diğer özelliklerinden yoksun olan SS hastalarında bulunur, ancak bu hastalarda daha fazla eklem tutulumu vardır.

Erken SS teşhisinde kullanım için bir antikor testi paneli pazarlanmaktadır, parotis salgı proteini, karbonik anhidraz 6 ve tükürük proteini-1.4 dahil olmak üzere murin parotid doku proteinlerine yönelik antikorlar için testler içermektedir. Bu yeni antikorlar, erken veya yerleşik SS markerleri olarak doğrulanmamıştır (131).

Tükrük bezi biyopsisi

Tükürük bezi biyopsisi SS şüphesi olan hastalarda önemli bir tanı aracı olarak kullanılabilir. Klinik pratikte tükürük bezi biyopsisi endikasyonları aşağıdakileri içerir:

- Diğer otoimmünite kanıtı olmayan hastalarda, şüpheli bir SS tanısının doğrulanması

● Tükürük hipofonksiyonuna ve bilateral bez genişlemesine neden olabilecek diğer durumların hariç tutulması

Labiyal tükürük bezi biyopsisi makroskopik olarak normal olan alt dudağın travma dışı bir kısmından alınmalıdır. Kalıcı dudak uyuşması biyopsi yapılan hastaların yüzde 6'sına kadar görülür. Bu komplikasyon riski, labiyal mukozanın ilk insizyonunun sadece epitel içerdiği ve bireysel bezlerin çevreleyen fasyadan künt diseksiyonla serbest bırakıldığı, Adson forseps ile hafifçe tutturulduğu ve hafifçe kaldırıldığı minimal invaziv bir tekniğin kullanılmasıyla en aza indirilebilir. Minör tükürük bezlerinin hemen altında kalan duyusal sinir liflerine zarar gelmemesi için prosedür boyunca özen gösterilmelidir. Biyopsi, değerlendirme için kabul edilebilir olduğu düşünülen en az dört lob tükürük bezi dokusu içermelidir. Anahtar histolojik özellik, tipik olarak periduktal olan lenfositik odaklar olarak adlandırılan, sıkı şekilde toplanmış lenfositlerin odak veya koleksiyonlarıdır. Bu histolojik patern fokal lenfositik sialadenit olarak bilinir. Parankimal atrofi, fibroz ve dağınık lenfoid hücreler gibi bazı patolojik özellikler yaşlı erişkinlerde neredeyse evrenseldir. Sadece bu değişikliklere sahip olan biyopsiler, şiddete bağlı olarak spesifik olmayan kronik sialadenit veya sklerozan kronik sialadenit olarak sınıflandırılır (132). Fokal lenfositik sialadenit gösteren biyopsiler de bu patolojik özelliklerin bir kısmını veya tamamını gösterebilir ve bunların immün aracılı inflamasyondan ziyade yaşlanmanın bağımsız etkileri ile ilgili olduğu düşünülmektedir, ancak kronik inflamasyonun sonuçları göz ardı edilemez. Bununla birlikte, plazma hücreleri ve saçılmış T lenfositleri, mukozal bağışıklık sistemine ait sağlıklı bezlerde normal bulgulardır. Fokal lenfositik sialadenit için en yaygın olarak kullanılan derecelendirme sistemi, doku kesitinde 4 mm2'lik bir yüzey alanına normalize edilen (odak skoru) lenfoid doku odaklarının sayısını kaydeder. Her bir odak, normal görünen mukoza asidine bitişik olan ve glandüler fibrozis veya duktal dilatasyon alanında olmayan, 50 veya daha fazla mononükleer lenfoid hücrenin (ağırlıklı olarak azınlıktaki plazma hücrelerine sahip lenfositler) toplanması olarak tanımlanır (133). 2002 Amerikan-Avrupa Konsensüs Grubu (AECG) kriterlerine göre sınıflandırılmış SS'li hastaların dudak biyopsilerinde yüzde 66 ila 89'unda pozitif odak (fokal lenfositik sialadenit) gösterilmiştir (118, 134). Bununla birlikte bu durum SS için patognomonik değildir, diğer bağ dokusu bozuklukları (romatoid artrit, mikst bağ dokusu hastalığı, sistemik lupus eritematozus, sınırlı sistemik skleroz) bulunan hastalarda ve sicca semptomları veya belirtileri olmayan sağlıklı yaşlı yetişkinlerde de görülebilir. Tükürük bezi infiltratlarının immünositolojisi, CD4 + T hücrelerinin daha az şiddetli lezyonlarda baskın olduğunu, B hücrelerinin ise daha ileri lezyonlarda baskın olduğunu göstermektedir (135).

Germinal merkez benzeri yapıların varlığının veya yokluğunun tanımlanması, labiyal tükürük bezi biyopsisinin ek bir göstergesi olarak belirtilmiştir. İmmünositoloji, IgG4 ile ilişkili hastalık (IgG4-RD) ve mukoza ile ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoması gibi alternatif tanıların varlığını tanımlamak için de gerekli bir araçtır (136, 137).

2.1.6 Sınıflama Kriterleri

2016 yılında, Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) ve Avrupa Romatizma Birliği (EULAR) Sjögren sendromunun (SS) uluslararası ortaklaşa konsensusla elde edilen sınıflandırması için yeni bir kriter setini onayladı. ACR/EULAR kriterlerinin geliştirilmesinden ve onaylanmasından önce, en yaygın kullanılan kriter setleri 2002'de Amerikan-Avrupa Konsensus Grubu (AECG) nun önerileri (bkz tablo 1) ve 2012 ACR sınıflandırma kriterleri idi. AECG kriterleri, öznel ve objektif olmak üzere altı maddeden oluşmuştur. Sadece üç objektif maddeden oluşan bir başka kriter seti, 2012 yılında klinik denemelere kayıt için bireylerin sınıflandırılması amacıyla geliştirilmiştir. (bkz tablo 2.1.6.1)

Tablo 1. Amerikan-Avrupa Konsensus Grubunun (AECG) önerileri

Subjektif kuru ağız yakınması
En az 3 aydır ağız kuruluğunuz var mı? Yetişkin dönemde tükrük bezlerinizde ara ara şişlik olur mu? Kuru gıdaları yutarken su içme gereksiniminiz olur mu?
Subjektif kuru göz yakınması
En az 3 aydan daha uzun süredir her gün, sürekli göz kuruluğu probleminiz var mı? Gözlerinizde yineleyen kum kaçma hissi var mı? Günde 3 kereden fazla yapay gözyaşı kullanır mısınız?
Patolojik tükrük bezi biyopsi bulguları
Anormal Schirmer testi< 5 mm veya Rose Bengal testi≥ 3
Uyarısız yapılmış sialometri veya tükrük bezi sintigrafisinden en azından birinde anormal bulgular
Anormal titrede özel antikorların (Anti-Ro ve anti-La antikorları) pozitif olması

Tablo 2. Amerikan Romatoloji Koleji Sjögren sınıflama kriterleri-2012

Pozitif anti-SSA/Ro ve/veya anti-SSB/La veya (pozitif RF ve ANA≥ 1/320)
Fokal lenfositik sialoadeniti düşündüren minör tükrük bezi biyopsisi, fokus skoru≥1/4mm^2
Keratokonjunktivitis sikka, okuler renklendirme skoru≥3

Primer SS için 2016 ACR / EULAR sınıflandırma kriterleri, sistemik skleroz (skleroderma) ve romatoid artritin sınıflandırılmasında kullanılanlara benzer ağırlıklı bir skorlama sistemine dayanmaktadır (bkz tablo 3).

Tablo 3. ACR / EULAR Sjögren sınıflandırma kriterleri 2016

	Skor
Fokal lenfositik sialoadeniti düşündüren minör tükrük bezi biyopsisi, fokus skoru≥1/4mm^2	3
Pozitif anti-SSA/Ro ve/veya anti-SSB/La	3
Oküler renklendirme Skoru >5	1
Schirmer Testi <5mm/5 dakika	1
Uyarılmamış Tükrük akışı <0.1 ml/dakika	1

Kriterler, en az bir oküler veya oral kuruluk semptomu olan (ilk önce AECG kriterlerinin bileşenleri olan beş sorudan birine verilen cevapla tanımlanmıştır) veya glandüler genişlemeye veya karakteristik ekstraglandüler tutulum varlığından (EULAR SS hastalık aktivite indeksinin en az bir alanındaki pozitif bir madde ile tanımlanır) şüphe duyulan bireye uygulanabilir.

Toplam puan dört veya daha fazla ise, bir birey primer SS'ye sahip olarak sınıflandırılabilir. Daha önceki kriterler için geçerli olduğu gibi, bir birey yalnızca aşağıdaki iki maddeden birine sahipse (her biri üç puanlık bir puan alırsa) birincil SS'ye sahip olarak sınıflandırılabilir: İlgili otoantikorlar (2016 ACR'sinde anti-Ro / SSA / EULAR kriterleri), Odak skoru ≥1 olan fokal lenfositik sialadeniti gösteren labiyal tükürük bezi biyopsisi. Her biri bir puan değerindeki diğer kriterler arasında anormal bir Schirmer testi, düşük tükürük akış hızı veya yüksek oküler yüzey boyama skoru bulunur (118, 138, 139).

Dışlama kriterleri; baş ve boyuna radyasyon tedavisi öyküsü, aktif hepatit C enfeksiyonu, edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS), sarkoidoz, amiloidoz, graft-versus-host hastalığı ve IgG4 ile ilgili hastalığını (IgG4-RD) içerir.

2.1.7 Tedavi

Tüm hastalar, hasta eğitimi ve aşıları dahil olmak üzere farmakolojik olmayan ve önleyici müdahaleler hakkında bilgilendirilmelidir. Sjögren sendromunun (SS) tedavisinin etkinliğini destekleyen yüksek kaliteli çalışmalar özellikle eksik olsa da, tipik olarak birkaç farmakolojik olmayan önlem ve diğer tıbbi müdahaleler kullanılmaktadır.

Gözyaşı koruma, yapay gözyaşlarının etkin kullanımı, ağız kuruluğu semptomlarının tedavisi, ağız hijyeni ve tıbbi müdahale gerektiren semptomların tanınması için özyönetim stratejilerine özel dikkat gösterilmelidir. Bu konular ayrıca ayrıntılı olarak açıklanmaktadır.

Hastalar, optimal terapötik tepkiyi sağlamak ve canlı virüs aşılarının bulaşıcı komplikasyonlarından kaçınmak için immünosüpresif tedavilerden önce uygun immünizasyonları almalıdır. Herpes zoster veya pnömokok gibi bazı aşıların altta yatan hastalığı ağırlaştırabileceğine dair hiçbir kanıt yoktur.

Sigaraya karşı hastalara danışmanlık verilmelidir. Sigara bilinen risklerine ek olarak, ağız kuruluğu ve kuru göz semptomlarını kötüleştirir, diş çürümesi riskini ve diğer oral komplikasyonları artırır. Sistemik lupus eritematozus'ta (SLE) olduğu gibi SS'de de kardiyovasküler hastalık riskinde artış ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır. Sigara içmek hidroksiklorokin de dahil olmak üzere ilaçların etkinliğini azaltabilir (140). Sigara içiciliği; SS'de küçük hava yolu hastalıklarını şiddetlendirme potansiyeline sahiptir.

Sistemik lupus ve subakut kutanöz lupusun aksine, SS gelişimi ile açıkça bağlantılı olan hiçbir ilaç yoktur. Antikolinerjik yan etkileri olan ilaçlardan kaçınılmalıdır çünkü bunlar sicca semptomlarını şiddetlendirebilir.

Kadınlarda SS'de gebelik ve fetal sonuçları ile ilgili önerilerde bulunulmalıdır. En önemli olumsuz fetal sonuç, yüksek titre anti-SSA/Ro ve/veya anti-SSB/La antikorları olan annelerde doğan bebeklerde ortaya çıkan doğuştan kalp bloğudur. Fetal kayıp, intrauterin büyüme geriliği ve erken doğum gibi diğer gebelik sonuçları, SS'li kadınlarda, kontrollere kıyasla daha yaygın görünmektedir, ancak bu, daha ileri yaşları veya daha genç yaşta olan daha ağır hastalıklarla ilgili olabilir. SS'li kadınlarda hormonal doğum kontrolü; hastanın antifosfolipid antikorları veya tromboz öyküsü varsa kontrendikedir (141).

Sjögren sendromu (SS) olan hastalarda, sadece sicca semptomlarının glandüler genişleme veya başka organ tutulumu olmadan tek başına tedavisi genellikle sekretagoglar dışında sistemik tedavi gerektirmez.

Sjögren sendromunun (SS) glandüler görünümleri için glukokortikoidlerin potansiyel faydasını ele alan büyük bir çalışma yapılmamıştır. SS'de uzun süreli glukokortikoid kullanımının; osteoporoz, hiperglisemi, kilo alımı, ajitasyon ve artmış enfeksiyon riski gibi potansiyel yan etkilerinden endişe duyulmaktadır. SS hastalarında artmış oral kandida riski ve diş çürümesinin hızlanması, glukokortikoidlerin daha yüksek dozlarda uzun süreli kullanımını daha da sınırlandırmaktadır. Glukokortikoidler bazen SS'nin sistemik bulgularını diğer sistemik romatizmal ve otoimmün hastalıklarda olduğu gibi tedavi etmek için kullanılırlar. Primer SS'li 1120 İspanyol hastanın analizinde, düşük doz glukokortikoidler (prednizon eşdeğer ≤20 mg / gün) bu amaçla bu hastaların yüzde 19'unda kullanılmıştır (142).

Konvansiyonel immünosüpresif ilaçlar ve biyolojik olmayan hastalık modifiye edici antiromatik ilaçlar (DMARD'lar), spesifik organ belirtilerini özellikle sistemik lupus eritematozusa (SLE) benzer bir şekilde, özellikle de glukokortikoidlerin dozunu azaltmak veya değiştirmek için kullanılır. Hidroksiklorokin ile yapılan tedavi, büyük ölçüde SLE'deki etkinliğine dayanmaktadır. Küçük, açık etiketli denemeler ve gözlemsel çalışmalar artralji, miyalji, akut faz reaktanları ve hipergamaglobülinemide düzelme sağladığını göstermiştir (143). Bununla birlikte, 120 hastayı içeren randomize bir çalışmada yorgunluk, ağrı ya da kuruluk için fayda görülmemiştir (144). Primer SS'li 17 hastada yapılan bir yıllık pilot metotreksat (haftada 0.2 mg / kg) çalışması metotreksat tedavisinin; ağız ve göz kuruluğu semptomlarında, artrit, artraljilerde, parotis bezi büyümesi ve purpura sıklığını

azaltmada etkili olduğunu göstermiştir. Ancak, kuru göz ve kuru ağız semptomlarının objektif parametrelerinde bir iyileşme gözlenmemiştir (145). Büyük bir Fransız kohortunda artiküler belirtilerin retrospektif incelendiği bir çalışmada kas iskelet ağrıları için metotreksat ile tedavi edilen 12 SS hastasının 11'inde yarar olduğunu bildirmiştir (146). Primer SS'li 25 hastada yapılan randomize düşük dozlu azathioprine (1 mg / kg / gün) çalışmasında, altı ay boyunca hastalık aktivitesinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır (147). Bununla birlikte, azatiyoprin, interstisyel pnömoni, miyelopati ve kronik aktif otoimmün hepatit gibi spesifik ekstraglandüler tutulumun tedavisinde yaygın olarak kullanılır. Açık etiketli bir pilot çalışmada, leflunomid (20 mg / gün), erken ve aktif primer SS'li 15 hasta için kısmen fayda sağlamıştır. Ancak, üç hastada lökositoklastik vaskülitte belirgin düzelme görülmüştür (148). 45 RA'ya sekonder SS hastasında yapılan çalışmada leflunomid tedavisi, göz kuruluğunun kötüleşmesi ile ilişkili bulunmuştur (149).

Primer SS'li 11 hastanın açık etiketli bir pilot çalışmasında, altı ay boyunca 1440 mg / gün dozunda mikofenolat mofetil tedavisi; oküler veya oral kuruluktaki objektif ölçümleri iyileştirmediği ancak hipergamaglobülinemi ve romatoid faktörde belirgin düşüşlere neden olduğu, SS ile ilişkili duyusal ganglionopatide yarar sağladığı bildirmiştir (150). Bu ilaç aynı zamanda primer SS'li bir hastada agranülositoz tedavisinde etkili olmuştur (151). Randomize bir çalışmada, siklosporin (5 mg / kg / gün) tedavisinin, plaseboya kıyasla altı ayda ağız kuruluğunun semptomatik olarak iyileşmesine neden olmuş, ancak kuru göz semptomlarında veya oküler ve oral kuruluktaki objektif parametrelerde değişiklik olmamıştır.Ayrıca siklosporin ile tedavi edilen hastalarda labiyal bez histopatolojisinin 12 ayda kötüleştiği görülmüştür (152).

B hücreleri ve öncüllerinde CD 20 hücre yüzey işaretçisine karşı yöneltilen kimerik bir monoklonal antikor olan Rituximab, bir tedavi seçeneği olarak kapsamlı bir şekilde çalışılmıştır. Rituksimabın randomize edilmiş en büyük iki çalışmasında, birincil sonuç ölçütlerinde, hasta tarafından bildirilen kuruluk ve yorgunluğun azaltılmasında belirgin düzelme görülmezken ilacın, retrospektif vaka serilerinde ve kayıt analizlerinde spesifik ekstraglandüler bulgular için faydalı olduğu bildirilmiştir (153, 154).

Tümör nekroz faktörü inhibitörleri ile ilgili çalışmalarda hem infliksimab hem de etanerseptin randomize çalışmaları SS'li hastalarda fayda gösterememiştir (155).

B hücresi aktive edici faktöre karşı yönlendirilen bir monoklonal antikor olan Belimumabın tükürük akışı, Schirmer testi ve tükürük biyopsi odak skoru sonuçlarını değiştirmediği ancak , malign olmayan parotis genişlemesinde, artrit / artraljide ve serum immünoglobulin ve RF seviyeleri de dahil olmak üzere B hücresi biyobelirteç değerlerinde iyileşme olduğu gösterilmiştir (156).

Abatacept in tükürük bezi biyopsisinde ve ekstraglandüler görünümlerde iyileşme ve iyi bir güvenlik profili gösterilmiş ancak gözyaşı akışında veya subjektif semptomlarda değişiklik olmadığı görülmüştür (157).

3.EKOKARDİYOGRAFİ VE KLİNİK KULLANIMI

Global sol ventrikül (LV) sistolik fonksiyonu, kalitatif görsel, tahmini yarı kantitatif görsel veya kantitatif olarak değerlendirilebilir. LV sistolik fonksiyonunun kalitatif görsel değerlendirmesi genellikle normal, hiperdinamik veya depresif olarak rapor edilir.

Depresif LV fonksiyonu genellikle disfonksiyon derecesi ve disfonksiyonun global mi yoksa bölgesel mi olduğu ile de karakterize edilir. LV sistolik disfonksiyon derecesini tanımlamak için kullanılan LV ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) aralıkları ile ilgili bazı değişiklikler olmuştur. Amerikan Ekokardiyografi Derneğinin (ASE) 2015 yılında LVEF aralıkları hakkında yaptığı güncellemeye göre; sol ventrikül fonksiyonundaki yetmezlik derecesi, hafif derecede yetmezlik (40 ila 50), orta derecede yetmezlik (30 ila 40) ve ağır yetmezlik (<30) olarak sınıflandırılmıştır. LVEF; LV sistolik fonksiyonunun değerlendirilmesinde klinik uygulamada kullanılan en yaygın yöntemlerden birini temsil eder ve tipik olarak yüzde 5 veya 10'luk aralıklarla, genellikle bir dizi değerle (örn. Yüzde 35) rapor edilir. LVEF'in nicel değerlendirmesi için çeşitli yöntemler önerilmiştir.

LV sistolik fonksiyonunun bir ölçüsü olan miyokard kontraktilitesi, sürekli dalga Doppler spektrumu kullanılarak sistol sırasındaki mitral yetersizlik jeti ve LV'deki basınç artış hızı ölçülerek tanımlanabilir. Doku Doppler görüntüleme gibi daha yeni ekokardiyografik teknikler, miyokardiyal hızlar, şekil değiştirme ve şekil değiştirme oranları da dahil olmak üzere doğrudan miyokardiyal kasılma hakkında bilgi verebilir.

LV fonksiyonunun bölgesel değerlendirmesi yaygın olarak duvar kalınlaşmasının nitel görsel değerlendirmesine ve çoklu görünümlerde görselleştirilen miyokard segmentinin endokardiyal hareketine dayanarak belirlenir.

LV hacminin 2D transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile ölçülmesinin, asimetrik kalp modelleri de dahil olmak üzere, balonlarla ve kalp modelleriyle yapılan deneysel çalışmalarda, gerçek değere kıyasla yaklaşık 10 mL ortalama farkı ile çok doğru bir teknik olduğu gösterilmiştir (158).

Sistolik fonksiyonun değerlendirilmesi amacıyla ejeksiyon fraksiyonu (EF) oldukça sık kullanılan bir ölçümdür. Sol ventrikülün sistolik ve diastolik hacimleri üzerinden hesaplanır. EF = (Diastol sonu hacim – sistol sonu hacim/ diastol sonu hacim) x 100 formülü ile hesaplanmaktadır.

LVEF'in görsel kestirimi, global LV sistolik fonksiyonunun rutin klinik değerlendirmesinde en yaygın kullanılan yöntemdir ve radyonüklid ventrikülografi (RVG) ve invaziv sol ventrikülografi ile saptanan LVEF ile korelasyonun daha iyi olduğu gösterilmiştir (159).

Kontrast ekokardiyografide, normal segmentlerin tanımlanması, bölgesel duvar hareketi anormalliklerinin varlığı ve derecesinin değerlendirmesi için yüzde 82 ila 100 arasında doğru sonuçlara ulaşmayı iyileştirdiği ve değişkenliği azalttığı gösterilmiştir (160).

Üç boyutlu TTE, LV hacimlerinin ölçülmesinde 2D TTE ile karşılaştırıldığında LVEF'in ölçülmesinde daha iyi doğruluk, hassasiyet hassasiyette küçük bir artış sağlamaktadır (161).

Doku Doppler ekokardiyografi ile sistolik fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan ölçüm ise mitral kapağa ait sistolik hızdır (Sm). Bu ölçüm kalp kateterizasyonu ile elde edilen sistolik fonksiyon ölçümleri ile güçlü korelasyona sahiptir. Sistol esnasında mitral kapak hareketinden elde edilen hız (mitral kapak kapanması) 7.5 cm/sn'nin üzerinde olduğunda, sol ventrikül fonksiyonlarının normal olduğu tahmin edilebilmektedir (% 79 duyarlılık ve % 88 özgüllük) (162).

M-mod ve 2 boyutlu ekokardiyografi incelemeleri ile elde edilebilen bir takım bulgular ışığında diastolik fonksiyon bozukluğundan sadece süphe edilebilir. Bu incelemelerde diastolik fonksiyon bozukluğundan kuşkulandıracak bulgular arasında sol ventrikül hipertrofisi, sol ventrikül kavitesinde genişleme ve segmenter duvar hareket bozuklukları sayılabilir. Bunlara ilave olarak, sol ventrikül hacmi, kütlesi ve fonksiyonunun hem nitelik hem de nicelik olarak değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Bu anlamda interventriküler septum kalınlığı, posterior duvar kalınlığı ve sol ventrikülün diastol sonu çapı ölçülmelidir. Örneğin mitral kapakta kaçak ya da darlık olmayan hastalarda, sol atrium çapında saptanacak bir genişleme, sol ventrikül doluş basıncındaki kronik bir etkilenmenin ve dolayısı ile de diastolik fonksiyon bozukluğunun bir belirtisi olabilmektedir.

4. HİPERTANSİYON, DİPPER VE NON-DİPPER FENOMENİ

4.1.Hipertansiyon Tanımı ve Sınıflama

Uygun şekilde ölçülen kan basıncına dayanan aşağıdaki tanımlamalar ve evreleme sistemi 2017 yılında Amerikan Kardiyoloji Koleji / Amerikan Kalp Birliği (ACC / AHA) tarafından sınıflandırılmıştır.

● Normal kan basıncı - Sistolik <120 mmHg ve diyastolik <80 mmHg

● Yüksek kan basıncı - Sistolik 120 ila 129 mmHg ve diyastolik <80 mmHg

● Hipertansiyon:

• Evre 1 - Sistolik 130 - 139 mmHg veya diyastolik 80 - 89 mmHg

• Evre 2 - En az 140 mmHg sistolik veya en az 90 mmHg diyastolik

Eğer sistolik ve diyastolik basınçların evresi arasında bir eşitsizlik varsa, daha yüksek değer evreyi belirler.

İzole sistolik hipertansiyon, kan basıncı ≥130 / <80 mmHg ve tanımlanmış diyastolik hipertansiyon kan basıncı <130 / ≥80 mmHg olarak tanımlanır. Kan basıncı ≥130 / ≥80 mmHg olan hastalarda karışık sistolik / diyastolik hipertansiyona sahip oldukları kabul edilir.

Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Avrupa Hipertansiyon Derneği (ESC / ESH) ise ofis tabanlı kan basıncını sistolik basınç ≥140 mmHg veya diyastolik basınç ≥90 mmHg olarak kullanarak hipertansiyonu tanımlar.

2019 Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporuna göre ise hipertansiyon;

Normal kan basıncı; sistolik <120 mm/Hg ve diastolik <80 mm/Hg

Artmış kan basıncı; sistolik 120-139 mm/Hg ve/veya diyastolik 80-89 mm/Hg

Evre 1 Hipertansiyon;sistolik 140-159 mm/Hg ve/veya diyastolik 90-99 mm/Hg

Evre 2 Hipertansiyon; ≥160 mm/Hg ve/veya diyastolik ≥100 mm/Hg olarak tanımlanmıştır (163).

Ambulatuvar kan basıncı ölçümlerine göre 24 saatlik ortalama kan basıncı ölçümlerine göre sistolik ≥130 mm/Hg ve/veya diyastolik ≥80 mm/Hg olması veya gündüz kan basıncı ortalamalarına göre sistolik ≥135 mm/Hg ve/veya diyastolik ≥85 mm/Hg olması hipertansiyon olarak kabul edilmektedir (163).

Genel olarak, hipertansiyon tanımları, çok sayıda gözlemsel çalışmadan elde edilen ve çeşitli ofis ortamlarında çeşitli ekipman ve tekniklerle kan basıncının ölçüldüğü, randomize denemelerden elde edilen, çok sayıda gözlemsel çalışma ve türetilmiş denemelerden türetilmiş, büyük popülasyonlardaki kardiyovasküler olayların insidansı arasındaki ilişkiye dayanmaktadır.

Bireysel bir hastayı değerlendirirken, hipertansiyon tanısını koymak karmaşıktır ve ofis içinde ve dışında uygun teknikler kullanarak tekrarlanan kan

basıncı ölçümlerinin entegrasyonunu gerektirir. Hipertansiyon tanısı, evde ya da ambulatuvar tansiyon izleme ile klinik ölçümün entegrasyonunu gerektirir, klinik ortamda yapılan rutin ölçümler tarama amaçlı kullanılmalıdır.

Aşağıdaki tanı kriterleri 2017 ACC / AHA kılavuzları tarafından önerilmiştir; ambulatuvar izlem kullanarak bu kriterlerden bir veya daha fazlasının karşılanması hipertansiyon olarak nitelendirilir (164).

● 24 saatlik ortalama 125/75 mmHg veya üstü

● Gündüz (uyanık) ortalama 130/80 mmHg veya üstü

● Gece (uykuda) ortalama 110/65 mmHg veya üstü

Evde yapılan okumalar, tipik olarak klinisyenin ofisinde elde edilen kan basınçlarından ziyade gündüz ambulatuar ölçümlerin sonuçları ile daha yakından ilişkilidir. Hipertansiyonun, ortalama ≥130 / ≥80 mmHg olan tekrarlanan ev kan basıncı ölçümleriyle tanımlanabileceği görülmüştür.

Hem beyaz önlük hipertansiyonu hem de maskeli hipertansiyon, ofis dışı kan basıncı ölçümleri (ambulatuvar ve ev) ve ofis bazlı kan basıncı ölçümlerinin karşılaştırılmasına dayanarak tanımlanabilecek durumlardır.

Beyaz önlük hipertansiyonu, ofis okumaları tarafından sürekli olarak yüksek görülen ancak ofis dışı okumalara göre hipertansiyon için tanı kriterlerini karşılamayan kan basıncı olarak tanımlanır.

Maskeli hipertansiyon, ofis dışı ölçümlerle sürekli olarak yükselen ancak ofis okumalarına göre hipertansiyon kriterlerini karşılamayan kan basıncı olarak tanımlanır.

Yirmi dört saatlik ambulatuvar kan basıncı izlemi, hipertansiyon ve beyaz önlük hipertansiyonu tanısını doğrulamak için tercih edilen yöntemdir. Yüksek kaliteli veriler ambulatuvar izlemin hedef organ hasarı ve kardiyovasküler olayları ofis tansiyon ölçümlerinden daha iyi tahmin ettiğini göstermektedir (164).

Ambulatuvar izlem, kan basıncını önceden ayarlanmış aralıklarla (genellikle gün içinde her 15 ila 20 dakikada bir ve uyku sırasında her 30 ila 60 dakikada bir) kaydeder. Beyaz önlük ve maskeli hipertansiyonu tanımlayabilir veya onaylayabilir ve evde kendi kendini izleyerek elde edilen normal kan basıncı değerlerini doğrulamak için de kullanılabilir. Aynı zamanda, gece okumalarını güvenilir bir şekilde elde edebilecek tek kan basıncı ölçüm yöntemidir.

Beyaz önlük hipertansiyonundan şüphelenilen hastalara ek olarak, ambulatuvar kan basıncı izlemi aşağıdaki durumlarda göz önünde bulundurulmalıdır:

● Şüpheli epizodik hipertansiyon (örneğin, feokromositoma)

● Beyaz önlük etkisinin olduğu bilinen hastalarda terapötik yanıtın belirlenmesi

● Antihipertansif ilaçlar alırken hipotansif semptomlar

- Dirençli hipertansiyon
- Otonom işlev bozukluğu (165, 166)

4.2.Dipper ve Non Dipper Kan Basıncı

Ortalama gece kan basıncı, hem normotansif hem de hipertansif hastaların çoğunluğunda, gündüz değerlerinden yaklaşık yüzde 15 daha düşüktür (167). Kan basıncının uyku sırasında en az yüzde 10 oranında düşmesine, dipping fenomeni, bu beklenen düşüşün olmamasına non-dipping fenomeni denir. Non-dipping fenomeninin altında yatan mekanizmalar kesin olarak bilinmemektedir, melatoninin rol oynadığını gösteren bazı kanıtlar mevcuttur (168). Önemli veriler, gece kan basıncının ölçülmesinin, tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyovasküler olaylar açısından ek prognostik veriler sağladığını göstermektedir (169).

Hipertansiyon derecesinden bağımsız olarak, non dipping paterni; LVH, kalp yetmezliği ve diğer kardiyovasküler komplikasyonların gelişimi için bir risk faktörüdür. Bununla birlikte, "aşırı dipping" (örneğin, kan basıncında >% 20 gece düşüşü) ve kan basıncında büyük bir sabah artışı da potansiyel olarak tehlikelidir.

Non dipping , orta derecede artmış albuminüri (eski adıyla "mikroalbüminüri") ve diyabetes mellituslu hastalarda nefropatinin daha hızlı ilerlemesi ile de ilişkilendirilmiştir. Daha da önemlisi, non dipping kronik böbrek hastalığı olan hastalarda, glomerüler filtrasyon hızında düşüş, ESRD ve ölüm için bir risk faktörü olabilir (170, 171).

5. İNFLAMASYON, SJÖGREN VE KARDİYOVASKÜLER SİSTEM

Günümüzde kardiyovasküler olaylar ile CRP arasında önemli bir ilişkinin varlığı oldukça iyi bilinmektedir. Gelecekte oluşabilecek kardiyovasküler olayları öngörebilmesi bakımından CRP oldukça güçlü bir göstergedir. Ayrıca CRP'nin bu özelliğinin çok düşük dansiteli lipoproteine atfedilenden daha güçlü olduğu saptanmıştır. CRP seviyesindeki artış ve kardiyovasküler olaylar arasında saptanan önemli ilişki, Framingham risk skorunda kullanılan klasik kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız bir biçimde ön plana çıkmaktadır (172). CRP'nin ateroskleroz oluşumunda da aktif rol aldığına dair bulgular mevcuttur. Bunlardan bir tanesi, köpüksü hücre oluşumunda CRP'nin aktif aracılığıdır. CRP ile çok düşük dansiteli lipoprotein arasında gerçekleşen seçici bir bağlanmanın varlığı deneysel olarak saptanmış bir bulgudur (173). Yine deneysel olarak makrofajların makropinositoz yolu ile çok düşük yoğunluklu lipoproteini hücre içerisine alımında CRP ye ihtiyaç duyduğu gösterilmiştir. CRP yoğunluğunun düşük seviyelerde olması ile makrofajlar içerisinde çok düşük yoğunluklu lipoprotein veziküllerinin oluşumunda önemli ölçüde azalma olduğu tespit edilmektedir (174).

CRP dışında, serum IL-1β, IL-8 ve TNF-α seviyelerinin de, kararsız anginalı hastalarda erken dönemde yüksek seviyelerde olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca IL-6 düzeyleri hem kararlı hem de kararsız anginalı hastalarda kontrol gruplarına göre daha yüksek seviyelere ulaşmaktadır Kararsız anginalı hastalarda ve ayrıca ölüme neden olan ya da ölümcül olmayan miyokard infarktüsü gelişen hastalarda, antiinflamatuvar özellikte bir sitokin olan IL-10 seviyelerinin daha düşük, proinflamatuvar bir sitokin olan IL-8'in ise daha yüksek seviyelerde olduğu tespit edilmiştir (175). Bu durum inflamasyonun kronik bir süreç içerisinde kardiyovasküler hastalıklara yol açmasının yanında, akut olarak da kardiyovasküler olay gelişiminde önemli roller üstlendiğini göstermektedir. Benzer şekilde, geniş çaplı araştırmalar ile akut miyokard infarktüsünün kış mevsimlerinde yaz mevsimlerine kıyasla daha fazla izlendiği gösterilmiştir. Bu bulguyu destekler tarzda, influenza virüsüne karşı yapılan aşılamanın miyokard infarktüsü gelişiminde risk azalması ile ilişkili bulunmuştur. Akut enfeksiyonların miyokard infarktüsü riskinde geçici bir artış yarattığı öne sürülmektedir. Sistemik solunum yolu enfeksiyonu geçiren hastalarda, enfeksiyonun ilk 3 gününde miyokard infarktüsü riski yaklaşık olarak 5 kat artmakta ve ilerleyen haftalar içerisinde bu risk giderek azalmaktadır (176).

Otopsi örneklerinde, akut infeksiyon tanılı hastaların aterosklerotik koroner arterlerinde, adventisyada makrofaj ve T hücre sayıları, aterosklerotik plak içerisinde de dendritik hücre sayılarının artmış olduğu gösterilmiştir (177).

Romatoid artrit ve SLE, kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından üzerinde yoğun olarak çalışılmış olan 2 önemli inflamatuvar romatizmal hastalıktır. RA ve SLE'li hastalarda, özellikle hızlanmış ateroskleroza bağlı olarak kardiyovasküler hastalık ve ölüm sıklığı artmıştır. SLE'li genç kadınlarda, aynı yaş grubu ile kıyaslandığında hastaneye yatış riskleri, akut miyokard infarktüsü için 2.3 kat, kalp yetmezliği için 3.8 kat ve serebrovasküler olay için 2 kat daha fazladır. RA'lı kadınlarda miyokard infarktüsü geçirme riski normal topluma göre 2 kat artmıştır. Genç ve orta yaştaki RA'lı kadın hastalarda endotel fonksiyon bozukluğunun bir göstergesi olan akım aracılıklı vazodilatasyonda bozulma söz konusudur (178). Benzer durum menopoza girmemiş olan SLE hastaları için de geçerlidir (179). RA'da oturmuş hastalığı olanlarda, koroner arter kalsifikasyonun

sıklık ve siddeti erken hastalığı olanlara göre daha fazladır (180). Bu durum uzamış hastalık süresinin ateroskleroz sürecinde etkin roller üstlendiğinin bir göstergesi olabilir . RA'lı hastalarda yoğun inflamatuvar sürece ek olarak, vaskülit ve akciğer hastalığı gibi eklem dışı tutulumlar kardiyovasküler ölüm için önemli bağımsız risk faktörleri olarak öne sürülmektedir. Toplum temelli çalışmalardaki bulgulara benzer şekilde, inflamatuvar poliartritli hastalarda da başlangıç CRP değerleri kardiyovasküler ölümleri öngörmede anlamlı bir belirteç olarak karşımıza çıkmaktadır (181). CRP'ye atfedilen bu değerin diğer hastalık aktivitesi belirteçlerinden bağımsız olması, kardiyovasküler hastalık patogenezinde direkt olarak rol aldığını düşündürmektedir. Bu bulguları destekler nitelikte, zaman içerisinde hastalık seyrini değiştiren ilaçların RA tedavisinde kullanım sıklığının artması ile kardiyovasküler ölüm oranlarında da anlamlı bir azalmanın meydana geldiği izlenmektedir. Konjestif kalp yetmezliği, RA'lı hastalarda normal topluma göre daha yüksek sıklıklarda gözlenmektedir. Toplum temelli bir çalışmada RA'lı hastalarda RA'sı olmayan bireylere göre konjestif kalp yetmezliği riskinin, iskemik kalp hastalığı ve klasik kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız bir biçimde yaklaşık olarak 2 kat arttığı saptanmıştır. Yine aynı çalışmada 30 yıllık takip sonucunda RA'lı hastaların üçte birinde konjestif kalp yetmezliği geliştiği bildirilmektedir (182). Yüksek duyarlıklı CRP, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile birlikte kalp yetmezlikli hastalarda kötü sonuçları öngörmede anlamlı bir belirteç olarak saptanmaktadır. Bu durum kalp yetmezliğinin şiddetinin belirlenmesinde inflamasyonun katkısının önemini vurgulamaktadır (10).

Kan basıncı (KB) ise gün içinde sirkadiyen ritm ile değişmektedir. KB en yüksek değere sabah ulaşmakta, gün içinde yavaş bir azalma göstermekte ve gece boyunca en düşük değerlerde seyretmektedir. Ambulatuar kan basıncı ölçümlerine göre gece ölçülen KB değerlerinde gündüz değerine göre %10 veya daha fazla düşme olması dipper hipertansiyon (DHT), %10'dan az düşme olması non dipper HT(NDHT) olarak tanımlanmıştır. NDHTlu hastalarda daha yüksek oranda serebrovasküler hastalık, sol ventrikül kitlesi, kardiyovasküler mortalite ve morbiditede artrs gösterilmiştir. Sol ventrikül hipertrofisi oluşumunda (svH) da gece ölçülen kan basıncı değerinin rolü olduğu saptanmıştır. NDHT siyah ırkta daha fazla görülmektedir. Aynı zamanda ileri yaş, diabetes mellitus (DM) ve hipertansiyonun da NDHT gelişimiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir(183).

Sirkadian kan basıncı ritmi ve endotel fonksiyonu arasındaki ilişkiyi değerlendiren çok az çalışma vardır. Normalde kan basıncı ritmi otonom sinir sisteminin sıkı kontrolü altındadır, Non dipper fenomeninde gece parasempatik sistem aktivitesinde azalma, sempatik sistem aktivitesinde artış olduğu bu durumun otonom sinir sitemi anormallikleri ile ilişkili olduğunu desteklemektedir.

pSS'da periferik sinir sistemi tutuluşu 1960'lardan bu yana bilinmekte idi (184); fakat santral sinir sistemi tutuluşu ilk kez 1981'de gösterilmiştir (185). Sjögren sendromunun nörolojik tutuluşu en çok periferik sinir sistemini etkilese de beyin, spinal kord ve kraniyal sinirleri de etkileyebilir. Diffüz santral sinir sistemi tutuluşu ise psikiyatrik ve kognitif bulgularla seyreder.

Primer sjögren sendromunda santral sinir sistemi tutuluşundaki temel patofizyoloji SLE'deki ile aynıdır. Küçük damar tutuluşuna bağlı tutuluş en sık patolojik bulgudur ve geniş infarktlar nadir görülen alışılmadık bulgulardır. Küçük damar hastalığına bağlı klinik ataklarla seyreder ve radyolojik görünümü multiple

sklerozu taklit edebilir. Ancak bu hastalardan yapılan deri lezyonlarına yönelik biyopsiler vasküliti işaret eder (186).

pSS'nin santral sinir sistemi tutuluşunda birçok otoantikor pozitif saptanabilse de genellikle SSS tutuluşu ile birliktelik göstermezler. Ancak SSS tutuluşu olan hastalarda anti Ro pozitifliği genellikle hızlı ilerleyici hastalıkla ilişkilendirilmiştir. SSS tutuluşu olan hastalarda yapılan serebral anjiografilerde patoloji saptanması ile serumda anti-Ro pozitifliği arasında kuvvetli bir birliktelik vardır. Bu nedenlerle anti-Ro otoantikorunun endotel hücrelerine bağlanarak vasküler hasarı başlattığı düşünülebilir. SLE'de psikoz ve depresyonla ilişkili bulunan anti-ribozomal P antikorlarının varlığı, pSS'da bu tutuluşlarla ilişkisizdir. Ancak SLE ve Sjögren/SLE overlap durumlarında anti-ribozomal P antikorlarının pozitifliğinin santral sinir sistemi tutulumu ile ilişkili olduğu bulunmuştur (186). Antikardiyolipin antikorları pSS'de saptansa da santral sinir sistemi hastalığı ile bir ilişkisi saptanamamıştır. Fokal santral sinir sistemi bulguları olan pSS santral sinir sistemi tutuluşlu hastaların yarısında oligoklonal bant saptanır. Genellikle üçün altında olması nedeniyle, üç ve üzerinde oligoklonal banda sahip olan multiple skleroz ile ayırıcı tanıda önemli olabilir. Primer Sjögren sendromundaki spinal kord tutuluşu SLE'dekine bezemektedir ve genellikle anti-aquaporin 4 otoantikorlarıyla ilişkilidir (187).

Otonomik nöropati tek başına veya sensöriyel aksonal nöropati ile birlikte olabilir. pSS'de otonomik nöropatide sempatik ve parasempatik tutuluşlar birliktedir. Yaygın olarak gözlenen problemler göz kapağı ve pupil tutuluşu (Adie pupili, Horner sendromu), ortostatik hipotansiyon, istirahat taşikardisi gibi dolaşım bozuklukları, gastrointestinal sistem motilite bozuklukları (artmış barsak hareketleri veya kabızlık), erektil disfonksiyon, retrograd ejekülasyon, mesane bozuklukları (urgency, hesitancy), artmış ya da azalmış bölgesel terlemelerdir (188, 189).

Otonom sinir sistemi kontrolünde olduğu düşünülen kan basıncının sirkadiyen ritminin PSS'de nasıl değiştiğine dair kesin bilgi bulunmamaktadır. Kan basıncının non dipper sirkadien ritminin endotel disfonksiyonu ve ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (190). Sistemik Lupus Eritematosus, Romatoid Artrit ve Psöriatik Artrit gibi inflamatuar, otoimmün romatolojik hastalıklar ile artmış kardiyovasküler risk arasında bağlantı saptanmıştır. Bu hastalıklarda inflamatuar sitokinler birçok doku ve organda etki göstererek insülin direnci, dislipidemi, endotelyal disfonksiyon, protrombotik etki ve prooksidatif strese neden olarak hızlanmış ateroskleroza katkıda bulunabilir, Oysa PSS ile artmış kardiyovasküler risk arasındaki ilişki tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda kardiyovasküler riskin normal popülasyona göre artmış olduğu, bazı çalşmalarda ise değişmediği bildirilmektedir (191, 192).

6.GEREÇ VE YÖNTEMLER

6.1.Hasta ve kontrol grupları

Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığından 22/05/2018 tarih ve 60 karar sayılı Etik Kurul onayı alınarak 20-65 yaş arası, geleneksel kardiyovasküler risk faktörü olmayan 50 PSS tanısı almış hasta ile yaş ve cinsiyet uyumlu romatoloji polikliniğine non spesifik yakınmalarla başvurmuş 28 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Sjögren hastalığının kadınlarda daha sık görülmesi nedeniyle cinsiyetten kaynaklanan farklı sonuçları engellemek amacıyla çalışmaya erkek hastalar dahil edilmedi. Hastalardan romatoloji polikliniğinde son 6 ayda rutin olarak çalışılmış olan laboratuvar tetkiklerine ek olarak prospektif olarak kardiyoloji bölümü tarafından ekokardiyografik inceleme, nefroloji bölümünde ise 24 saatlik ambulatuvar kan basınçlarına yönelik inceleme yapıldı.

Hastalar ACR/EULAR 2016 Sınıflama kriterlerine göre çalışmaya dahil edildi. Hastalardan ve sağlıklı kontrol grubundan son 6 ay içinde çalışılmış olan Hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), c-reaktif protein (CRP), açlık kan şekeri (AKŞ), sodyum (Na), potasyum (K), kan üre azotu (BUN), kreatinin (Cr), kalsiyum (Ca), klor (Cl), fosfor (P) , tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), ürik asit, lipit parametreleri, tiroid stimule edici hormon (TSH), spot idrar protein, spot idrar kreatinin, tam otomatik idrar tetkiki (TİT) sonuçları sistemden elde edildi. Yaş, cinsiyet, boy, kilo, VKİ, Kullandığı ilaçlar, hastalık süresi, sigara-alkol kullanımı gibi demografik verilere hasta ve kontrol grubunun kendileriyle görüşülerek veya hasta dosyalarından ulaşıldı.
Ofis kan basıncı ve kalp hızı, ambulatuar kan basıncı izlemi, Ekokardiyografik olarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDD), sol ventikül sistol sonu çapı (LVESD), sol ventrikül arka duvar kalınlığı (LVPWT), interventriküler septum kalınlığı (IVST), sol ventrikül kitlesi (LVmass), sol ventrikül kitle indeksinin (LVMI) incelenmesi prospektif olarak yapıldı.

Dışlama Kriterleri;

1-HT
2-DM
3-Hiperlipidemi
4-Kalp hastalığı (koroner arter hastalığı, kalp kapak hastalığı, kalp yetmezliği...),
5-Obezite;vücut kitle indeksi (VKI)>30 kg/m2
6-Serebrovaskuler hastalık
7-Kronik karaciğer hastalığı
8-Kanser
9-Enfeksiyon
10-PSS dışı inflamatuar hastalığı olanlar
11-Pulmoner hipertansiyon olanlar (PAB>25 mm/hg) çalışmaya dahil edilmedi.

6.2.Ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinin yapılması

Tüm hastaların kan basınçları, en az 5 dakikalık dinlenme periyodundan sonra genellikle sağ kol tercih edilerek havalı manometre kullanılarak ölçüldü. Beş dakika arayla yapılan iki ölçümün ortalaması ofis kan basıncı olarak kabul edildi. Takiben hastaların ambulatuvar kan basıncı ölçümü hastaların sol kol üst kısmına uygun pozisyonda ve uygun büyüklükte manşon yerleştirilerek yapıldı. 24 saatlik kan basıncı değerleri taşınabilir dijital kaydedici bir cihaz olan Micro Life WatchBP 03 ile kayıt altına alındı. Cihaz ayarı gündüz 15 dakikada gece saat 23: 00 ile 08: 00 arası 30 dakikada bir ölçecek şekilde yapıldı. Hastalara günlük aktivitelerini sürdürmeleri, aşırı egzersiz, uykudan önce kafein ve sigaradan kaçınmaları ve ölçüm yapıldığı esnada hareketsiz durmaları gerektiği anlatıldı. Ölçümler yapıldıktan sonra 2019 Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu'na göre 24 saatlik ortalama sistolik KB ≥ 135 mmHg ve/veya diyastolik KB ≥85 olan hastalar hipertansif kabul edildi. Çalışmaya sadece normotansif hastalar dahil edildi. Hastaların gece 24.00 ile sabah 06.00 arasındaki ortalama kan basıncı değerleri alınarak, gündüz ölçülen kan basıncı değerlerinin ortalaması ile karşılaştırıldı. Gece kan basıncının düşüş yüzdesi "Gece KB düşüşü (%) = (Gündüz KB- Gece KB) x 100 / Gündüz KB'' formülü ile hesaplandı. Hastalara kan basıncı düşüşüne göre dipper (≥ %10) ve non dipper (< %10) olarak gruplandırıldı. Hastaların total sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, gündüz sistolik, diyastolik,ortalama kan basıncı değerleri, gece sistolik, diyastolik, ortalama kan basıncı değerleri ile gündüz-gece kan basıncındaki düşme değerleri, gece/gündüz ortalama kan basıncı oranları alındı.

6.3.Kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi

Ekokardiyografik değerlendirme transtorasik olarak yapıldı. İki boyutlu, renkli akım, spektral, pulsed dalga Doppler ekokardiyografi incelemeleri çalışma içerisine dahil edildi. Tüm ekokardiyografik incelemeler Philips HP HD 211 Ekokardiyografi cihazı ve 2,5 MHz ekokardiyografi probu ile gerçekleştirildi. İncelemeler yan yatış pozisyonunda iken yapıldı. M-mod traseler 50 mm/sn hızında kaydedildi. Her bir değişken için 3 kardiyak döngüye ait ölçümlerin ortalaması alındı. Kalp boşluklarının çapları ve duvar kalınlıkları parasternal uzun aks görüntüleme ile elde edilen M-mod kayıtları ölçülerek elde edildi.

Sol ventrikül (LV) sistolik fonksiyonunun değerlendirilmesi için M-mod kayıtları kullanılarak, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) ölçümü yapıldı. Doppler aracılı kapaklar değerlendirildi ve triküspit kapak akımı aracılı pulmoner arter basıncı(PAB) hesaplandı (Sistolik PAB= [4 x (trikuspit yetersizlik akımı hızı)²] + sağ atriyal basınç). Bütün katılımcıların standart transtorasik pencerelerden sol ventrikül (LV) ejeksiyon fraksiyonu (EF), diyastol sonu çapı (LVEDD), sistol sonu çapı (LVESD), interventriküler septum kalınlığı (IVS), posterior duvar kalınlığı (PWT) ölçümleri alındı.

Sol ventrikül kitlesi (SVK) Devereux ve Reishek formülü ile hesaplandı. Sol ventrikül kitle indeksi (SVKI) = (SVK / vücut yüzey alanı) olarak hesaplandı.

6.4.İstatistiksel analiz

Gruplar arasında laboratuvar, ambulatuvar ölçümler ve ekokardiyografik bulgular parametreleri açısından istatistiksel olarak karşılaştırmalar yapıldı. Çalışmada elde edilen sonuçların istatistiksel analizleri SPSS (statistical package for social sciences) for Windows 21 programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edilirken normal dağılım göstermeyen veriler medyan ile çeyrekler arası aralık (yüzde 25-75) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler ise yüzde olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki farklılıklar, normal dağılım gösteren veriler için bağımsız gruplarda t testi ile normal dağılım göstermeyen veriler için ise Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik parametreler Ki-kare testi kullanılarak analiz edildi. Sjögren sendromunda görülen dipping oranı ile ilişkili bağımsız faktörleri saptamak için çoklu lojistik regresyon analizleri yapıldı.

7.BULGULAR

7.1.Hasta ve kontrol gruplarına ait özellikler

Çalışmamıza tamamı kadın olmak üzere 47 Primer Sjögren hastası ile 27 Sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 74 kişi dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması PSS grubunda 49.7±8.1 yıl, sağlıklılı kontrol grubunda ise 45.9±11.3 yıl olduğu görüldü. Hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında yaş, VKI, sigara kullanma yüzdeleri arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0.087$, $p=0.902$ ve $p=0.548$). PSS grubundaki hastaların ortalama hastalık süresinin 24 (4.89-43.73) ay olduğu görüldü. PSS hasta grubunda 37 kişi (%78) düzenli olarak hidroksiklorokinin, 42 kişi (%89) düzenli olmamakla birlikte ihtiyaç halinde non streoid anti inflamatuar ilaç (NSAII) kullanmakta idi.

Sedimentasyon hızı PSS olan grupta sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olarak bulundu. ($p<0.001$). Diğer laboratuvar bulguları arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0.05$).

PSS ve sağlıklı kontrol grubuna ait demografik özellikler ve laboratuvar bulguları karşılaştırmalı olarak tablo 4 de gösterilmiştir.

Tablo 4. Sjögren ve sağlıklı kontrol grubunun demografik özellikleri ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Sjögren (n=47)	Sağlıklı kontrol (n=27)	P değeri
Yaş	49.7±8.1	45.9±11.3	0.087*
Boy	162.5 (156-167.25)	160.00 (155.25-167.75)	0.644**
Kilo	68.00 (65-70.25)	68.00 (65-70.75)	0.606**
VKİ	25.9±2.1	25.8±2.41	0.902*
Sigara	19 (%40)	10 (%37)	0.548***
Hemoglobin	13.4 (12.27-13.90)	13.4 (12.3-13.95)	0.172**
Beyaz Küre	5700 (5175-6525)	6900 (5700-7422)	0.087**
Platelet	240000 (203000-297000)	268000 (214000-307000)	0.472**
Sedimentasyon	24 (14-33)	13 (11-17)	<0.001**
CRP	2 (0.95-5.82)	1.1 (0.76-3.80)	0.337**
Glukoz	84.5 (68-94.25)	82 (75-87)	0.096**
Sodyum	140.6±1.15	140.00±2.61	0.359*
Potasyum	4.38±0.34	4.42 ±0.28	0.322*
BUN	13.3±3.47	11.9±3.16	0.089*
Kreatinin	0.7 (0.6-0.79)	0.67 (0.60-0.76)	0.060**
Kalsiyum	9.41±0.32	9.38±0.45	0.189*
Fosfor	3.25 (3.00-3.60)	3.20 (3.00-3.40)	0.069**
Klor	103 (102-106)	103 (101-104)	0.756*
GFR	90 (82.50-90)	90 (90-90)	0.211**
Ürik asit	4.33±1.15	4.10±1.10	0.128*
Albümin	4.25±0.35	4.27±0.40	0.446*
TSH	1.77 (1.32-2.82)	2.05 (1.51-3.40)	0.937**
Trigliserit	107.5 (79.25-143.25)	107.5 (69.5-129.75)	0.152**
LDL	121.08±34.45	118.35±34.18	0.229*
Total kolesterol	176 (155.75-199)	176 (194.5-197)	0.773**
HDL	56.62±15.62	56.39±19.44	0.920*
Spot idrar prt/cre	81.16±34.18	81.29±36.12	0.739*

Değerler; kategorik değişkenler yüzde, normal dağılım gösteren parametreler ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen parametreler çeyrekler arası (yüzde 25-75) aralıklı medyan değerler olarak sunulmuştur.
*Normal dağılım gösteren parametreler bağımsız gruplar arası t testi ile değerlendirilmiştir.
**Normal dağılım göstermeyen parametreler Mann-Whitney U testi ile değerlendirlmiştir.
***Kategorik parametreler ki-kare testi kullanılarak analiz edilmiştir.

PSS ve sağlıklı kontrol grubunun 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ortalama değerleri ve ekokardiyografi bulguları arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0.05$). PSS ve sağlıklı kontrol grubunun ambulatuvar kan basıncı ve ekokardiyografik ölçümlerinin karşılaştırılması Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Sjögren ve sağlıklı kontrol grubunun ambulatuvar kan basıncı ve ekokardiyografik ölçümlerinin karşılaştırılması

	Sjögren (n=47)	Sağlıklı kontrol (n=27)	P değeri
Ofis sistolik KB	110 (100-120)	105 (100-110)	0.920**
Ofis diastolik KB	70 (65-80)	75 (60-75)	0.739**
Ofis kalp hızı	75 (70-80)	77 (70-82)	0.867**
Gündüz sistolik KB	116.02 ±7.20	112.67±8.60	0.815*
Gündüz diastolik KB	74.30±5.95	73.82±5.10	0.500*
Gündüz OAB	88.16±5.61	86.80±5.12	0.229*
Gündüz kalp hızı	75 (67-81)	70 (68-81.5)	0.396**
Gece sistolik KB	103.47 ±7.25	102.92±6.10	0.273*
Gece diastolik KB	67 (61-71)	65 (64.6-67)	0.292**
Gece OAB	80.19±8.02	78.16±4.59	0.608*
Gece kalp hızı	72.5 (62-80.4)	74 (69-78.5)	0.207**
24 saat sistolik KB	112.02±9.21	108.64±6.00	0.396*
24 saat diastolik KB	72 (69-74)	72 (71-74)	0.221**
24 saat OAB	85 (82-89)	84.8 (82.15-87)	0.684**
24 saat kalp hızı	72 (66-78)	71.5 (69.5-78)	0.115**
Gece/gündüz OAB	0.91±0.07	0.90±0.05	0.892*
Sistolik non-dipper **Dipper**	n=20 (%42.5) n=27 (%57.5	n=11 (%40.7) n=16 (50.3)	0.391***
LVEF	60 (60-65)	60 (60-65)	0.762**
LVEDD	45 (43-47)	45 (44-47.5)	0.108**
LVESD	27 (25-30)	27 (23.5-29.75)	0.345**
LVPWT	10 (8-10)	9.5 (8-10)	0.347**
IVST	10 (8-10)	10 (8-10)	0.110**
LVMass	142.5 (121.25-164)	140 (119.25-153)	0.723**
LVMI	80.96±18.35	79.71±80.51	0.834*
PAB	20 (20-24)	20 (20-24)	0.369**

Değerler; kategorik değişkenler yüzde, normal dağılım gösteren parametreler ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen parametreler çeyrekler arası (yüzde 25-75) aralıklı medyan değerler olarak sunulmuştur.

*Normal dağılım gösteren parametreler bağımsız gruplar arası t testi ile değerlendirilmiştir.

**Normal dağılım göstermeyen parametreler Mann-Whitney U testi ile değerlendirlmiştir.

***Kategorik parametreler ki-kare testi kullanılarak analiz edilmiştir.

7.2. Ambulatuvar kan basıncı ve ekokardiyografik ölçümlerin değerlendirilmesi

PSS grubu sistolik gündüz ve gece ortalama kan basıncı değerlerindeki değişime göre dipper, non dipper olarak alt gruplara ayrıldı. Non dipper grubunda sigara içme oranının dipper grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olduğu bulundu ($p<0.001$). LVEDD ve LVMI dipper grubunda non dipper grubuna göre daha düşük bulundu ($p=0.003$ ve $p=0.048$) Gece ortalama sistolik kan basıncı dipper grubunda non dipper grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0.001$). Gece ortalama diyastolik kan basıncı dipper grubunda non dipper grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0.007$). Gece ortalama arteriyel kan basıncı düzeyi, dipper grubunda non dipper grubuna göre daha düşük bulundu ($p<0.001$). Gece ortalama arteriyel kan basıncının gündüz ortalama arteriyel kan basıncına oranı, dipper grubunda non dipper grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($P<0.001$). Diğer holter ve ekokardiyografi bulguları arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0.05$). 3 grubun demografik özellikleri, laboratuvar, holter ve ekokardiyografik bulgularının karşılaştırılması Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Sjögren hastalarının sistolik dipper, non dipper alt gruplarına ait özelliklerin ve bulguların karşılaştırılması

	Dipper n=27 (%57.5)	Non-dipper n=20 (%42.5)	P değeri
Yaş	51.1±8.30	49.55±7.54	0.516*
Boy	163.00 (155.5-168)	161.0 (156-167)	0.725**
Kilo	68 (64.25-71.25)	68 (65-71)	0.994**
VKİ	25.86±2.10	26.07±2.36	0.751*
Hastalık Süresi	24 (12-48)	12 (12-36)	0.197**
Sigara kullanan	n=3 (%15)	n=16 (%59)	<0.001***
Hemoglobin	13.13±1.25	13.21±1.07	0.836*
Beyaz Küre	5590 (5125-6675)	5670 (4620-6500)	0.861**
Platelet	241000 (200000-278000)	234000 (191000-305000)	0.739**
Sedimentasyon	26.0 (15.5-35.7)	19.0 (13-33)	0.809**
CRP	3.2 (0.57-7.40)	2.0 (1.1-4.40)	0.567**
Glukoz	89.5 (79.5-94)	91 (89-97)	0.328**
Sodyum	141 (140-143)	142 (140-143)	0.510**
Potasyum	4.39±0.31	4.42±0.32	0.093*
BUN	13.65±3.85	13±3.33	0.599*
Kreatinin	0.7 (0.62-0.79)	0.7 (0.61-0.79)	0.476**
Kalsiyum	9.46 (9.30-9.62)	9.38 (9.20-9.60)	0.496**
Fosfor	3.16±0.50	3.43 ±0.50	0.703*
Klor	105 (104-105)	105 (103-106)	0.172**
GFR	90 (82.25-90)	90 (86-90)	0.681**
Ürik asit	4.40 (3.30-5.07)	4.20 (3.30-5.30)	0.932**
Albümin	4.21±0.30	4.29±0.37	0.865*
TSH	2.39±1.09	2.67±0.85	0.969*
Trigliserit	122.5 (79.5-145.75)	99 (80-131)	0.390**
LDL	122.15±44.99	118.96±34.59	0.121*
Total kolesterol	181.05±39.42	181.44±36.88	0.384*
HDL	55.30±14.90	58.70±16.63	0.745*
Spot idrar prt/cre	80.50 (67-112)	67 (55-89)	0.972**
LVEF	65 (60-65)	65 (60-65)	0.220**
LVEDD	38±6.00	45.03±3.26	0.016*
LVESD	27 (26-28.78)	27 (25-31)	0.861**
LVPWT	9.50 (8-10.75)	10 (9-10)	0.790**
IVST	9.5 (8-10.75)	10 (9-10)	0.554**
LVMass	128 (119.75-172.25)	148 (127-164)	0.709**
LVMI	56.66±23.02	82.14±13.52	0.048*
PAB	20 (20-20)	20 (20-24)	0.544**
Ofis sistolik KB	110 (100-120)	110 (100-120)	0.775**
Ofis diastolik KB	70 (65-80)	70 (70-80)	0.488**
Ofis kalp hızı	75 (70-80)	76 (70-85)	0.787**
Gündüz sistolik KB	115.95±7.93	116.55±6.97	0.822*
Gündüz diastolik KB	74.60±6.18	74.18±6.21	0.959*
Gündüz OAB	88.35±6.16	88.25±5.57	0.204*
Gündüz kalp hızı	73.55±9.26	76.96±8.52	0.431*
Gece sistolik KB	101.07±7.24	112.75±8.53	<0.001*
Gece diastolik KB	63 (58-68)	68.51 (65-74.5)	0.007**
Gece OAB	76 (72.6-80.6)	83.8 (81.7-86.62)	<0.001**
Gece kalp hızı	67.50±7.28	68.07±8.77	0.135*
24 saat sistolik KB	115.15±7.84	109.51±9.94	0.654*
24 saat diastolik KB	73 (70.25-74.75)	71 (67-72)	0.087**
24 saat OAB	86.89±6.92	83.26±7.70	0.124*
24 saat kalp hızı	69.5 (66-76.25)	72 (69-79)	0.321**
Gece/gündüz OAB	0.87±0.05	0.94±0.05	<0.001*

Değerler; kategorik değişkenler yüzde, normal dağılım gösteren parametreler ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen parametreler çeyrekler arası (yüzde 25-75) aralıklı medyan değerler olarak sunulmuştur.

*Normal dağılım gösteren parametreler bağımsız gruplar arası t testi ile değerlendirilmiştir.

**Normal dağılım göstermeyen parametreler Mann-Whitney U testi ile değerlendirlmiştir.

***Kategorik parametreler ki-kare testi kullanılarak analiz edilmiştir.

Sağlıklı kontrol grubu sistolik gündüz ve gece ortalama kan basıncı değerlerindeki değişime göre dipper, non dipper olarak alt gruplara ayrıldı.

LVEDD ve LVMI dipper grubunda non dipper grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0.003$ ve $p=0.047$). Gece ortalama sistolik kan basıncı non dipper grubunda dipper grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.001$). Gece ortalama arteriyel kan basıncının gündüz ortalama arteriyel kan basıncına oranı dipper grubunda non dipper grubuna göre daha düşük bulundu ($p<0.001$). Diğer holter ve ekokardiyografi bulguları arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0.05$). 3 grubun sosyodemografik özellikleri, laboratuvar, holter ve ekokardiyografik bulgularının karşılaştırılması Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Sağlıklı kontrol grubunun sistolik dipper, non dipper alt gruplarına ait özelliklerin ve bulguların karşılaştırılması

	Dipper n=16 (%57.3)	Non-dipper n=11(%40.7)	P değeri
Yaş	43±12.37	48±9.76	0.351*
Boy	156 (154-162)	161.5 (157-167)	0.648**
Kilo	65 (62-69)	69.5 (68-73.75)	0.145**
VKİ	25.3±3.15	26.33±1.74	0.889*
Sigara kullanan	4 (%36.4)	5 (%31.3)	0.155***
Hemoglobin	12.5 (12.3-13.7)	13.65 (12.25-14.5)	0.097**
Beyaz Küre	6900 (5500-7200)	6600 (5700-7570)	0.168**
Platelet	284000 (250000-312000)	249500 (201750-280000)	0.468**
Sedimentasyon	13 (10-15)	13.5 (11.25-19)	0.587**
CRP	1.9 (1.1-8.4)	0.85 (0.7-2.25)	0.258**
Glukoz	85 (72-87)	84 (79.25-89.75)	0.278**
Sodyum	139.81±2.63	140.18±2.73	0.354*
Potasyum	4.54±0.27	4.33±0.26	0.068*
BUN	10.45±3.14	12.68±2.73	0.698*
Kreatinin	0.65 (0.59-0.70)	0.69 (0.61-0.78)	0.845**
Kalsiyum	9.35±0.27	9.14±0.33	0.456*
Fosfor	3.34±0.45	3.24±0.38	0.153*
Klor	102.65±0.29	103.00±2.22	0.359**
GFR	90 (90-90)	90 (84.46-90.00)	0.354**
Ürik asit	4.07±1.00	4.15±1.23	0.566*
Albümin	4.30±0.38	4.21±0.40	0.468*
TSH	2.20 (1.54-3.60)	2.05 (1.59-3.30)	0.154**
Trigliserit	120 (58-139)	107 (72-123)	0.135**
LDL	115.67±38.07	119.46±33.49	0.354*
Total kolesterol	181.18±50.70	183.00±36.67	0.135*
HDL	53 (39-75)	53.5 (48.25-64.20)	0.689**
Spot idrar prt/cre	65 (50-127)	75.77 (57.50-102.55)	0.369**
LVEF	65	60 (60-65)	0.058**
LVEDD	39	45.62±3.15	0.003*
LVESD	27 (26-31)	26 (22.5-29.75)	0.699**
LVPWT	10 (8-10)	9.5 (8-10)	0.148**
IVST	10 (8-10)	9.5 (8.25-10)	0.358**
LVMass	142 (131-148)	142.50 (119.5-153)	0.139**
LVMI	51±12.53	79.37±11.27	0.047*
PAB	24 (20-24)	20 (20-24)	0.354**
Ofis sistolik KB	110 (110-110)	105 (100-117)	0.273**
Ofis diastolik KB	70 (60-75)	70 (60-78.5)	0.224**
Ofis kalp hızı	75.00±7.41	78.43±7.23	0.567*
Gündüz sistolik KB	116.31±8.94	108.72±4.45	0.739*
Gündüz diastolik KB	75.12±4.36	78.11±5.32	0.932*
Gündüz OAB	88.45 (86.47-91.60)	86 (83.30-87.30)	0.865**
Gündüz kalp hızı	73 (69-81)	70 (68-84.50)	0.220**
Gece sistolik KB	101.68±7.28	105.00±3.60	<0.001*
Gece diastolik KB	65 (62.75-66)	65 (65-69)	0.822**
Gece OAB	78.30 (73.27-80.30)	80 (77.30-81.30)	0.311**
Gece kalp hızı	71.81±7.58	73.81±8.46	0.145*
24 saat sistolik KB	107.81±4.49	109.81±6.57	0.099*
24 saat diastolik KB	72 (71-73)	72.50 (71-74)	0.135**
24 saat OAB	84.60 (82-86.30)	85.80 (82.80-87.30)	0.117**
24 saat kalp hızı	71 (70-76)	72 (69.25-80.75)	0.367**
Gece/gündüz OAB	0.87±0.04	0.94±0.04	<0.001*

Değerler; kategorik değişkenler yüzde, normal dağılım gösteren parametreler ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen parametreler çeyrekler arası (yüzde 25-75) aralıklı medyan değerler olarak sunulmuştur.
*Normal dağılım gösteren parametreler bağımsız gruplar arası t testi ile değerlendirilmiştir.
**Normal dağılım göstermeyen parametreler Mann-Whitney U testi ile değerlendirlmiştir.
***Kategorik parametreler ki-kare testi kullanılarak analiz edilmiştir.

7.2.Doğrusal regresyon analizi sonuçları

PSS grubunda yapılan doğrusal regresyon analizine ait sonuçlar Tablo 8'de verilmiştir. Bu analizde, sistolik kan basınçlarındaki gece ve gündüz ortalama değerlerindeki farklar (sistolik dipping miktarı) bağımlı değişken, sigara içme oranı, hastalık süresi bağımsız değişkenler olarak analize alınmıştır. Sonuçlar, sigara içme oranındaki artışın; gece ortalama sistolik kan basıncında beklenen düşme miktarı üzerine anlamlı negatif etkisinin olduğunu göstermiştir (p=0.004). Hastalık süresinin ise sistolik dipping üzerine anlamlı etkisinin olmadığı görüldü (p>0.05).

Tablo 8. Doğrusal regresyon analizi sonuçları

	B sabiti	**Std. Hata**	**T değeri**	**P değeri**
Sistolik dipping				
Sigara	-5.182	1.716	-3.019	0.004
Hastalık Süresi	-0.008	0.024	-0.336	0.738

8.TARTIŞMA VE SONUÇ

Literatürde PSS'de sirkadiyen kan basıncının etkilendiğine dair herhangi bir çalışmaya rastlanmamış olup PSS'de otonomik disfonksiyonu araştıran çalışmalar bulunmaktadır. 25 PSS kadın hasta ile yaş ve cinsiyet uyumlu 25 sağlıklı kontrol grubunun Kompozit Otonomik Semptom Ölçeği (COMPASS) ile otonomik disfonksiyon semptomlarının sorgulandığı ve klasik kardiyovasküler refleks testlerine kan basıncı ve kalp hızı yanıtını değerlendiren bir çalışmada; PSS hastalarında postural değişime yanıt olarak kan basıncı ve kalp hızı değişiminde kontrol grubuna göre anlamlı azalma olduğu ve ve bu azalmanın hastalar tarafından belirtilen mesane disfonksiyonu, ortastatik hipotansiyon ve gastroparezi ile korele olduğu gösterilmiştir (193). Sjögren sendromunda otonomik disfonksiyonun olası mekanizması ganglion ve sinirlerin T hücre infiltrasyonu ve inflamasyona bağlı destrüksiyonu ve sinir uçlarında nöropeptit salgılanmasının sitokinler tarafından inhibe edilmesidir (194). Tip 3 muskarinik reseptörü inhibe eden Ig G tipinde otoantikorların (anti-M3R) varlığı PSS'li hastalarda tanımlanmıştır (195). Daha da önemlisi bu otoantikorların tükrük bezi sekresyonunu, mesane detrusör kasının kontraksiyonunu ve kolon kontraksiyonlarını inhibe ettiği in vitro olarak gösterilmiştir (196, 197). M3R'ye karşı oluşan otoantikorlar; M2R'nin kalpte predominant muskarinik reseptör olması nedeniyle çapraz reaksiyon sonucu otonomik kardiyovasküler yanıtı da etkiliyor olabilir (198). Ayrıca kolinerjik uyarı sonucu gelişen vazodilatör yanıtın anti-M3R varlığı ile inhibe olduğu hayvan çalışmalarında (199) ve PSS hastalarında (200) gösterilmiştir. Bu nedenle kalp hızı ve kan basıncı değişimindeki azalma, artmış kalp hızı; sempatik sistem etkisinin artışı ve parasempatik etkinin azalması sonucu sempatik/parasempatik dengenin bozulmasına bağlı olabilir.

28 PSS'li hasta ile 28 sağlıklı kontrol grubunun 24 saatlik ekokardiyografik incelemesinin yapıldığı bir çalışmada ise kardiyovasküler otonomik fonksiyon değerlendirilmesi amacıyla bakılan kalp hızı variabilitesinde gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir (201).

19 PSS'li hasta ve yaş ve cinsiyet uyumlu 56 sağlıklı kontrol grubunda otonomik fonksiyonları değerlendirmek amacıyla postural uyarıya bağlı değişen sistolik diyastolik kan basıncı ve kalp hızı yanıtları ve ekspiryum ve inspiryum sırasında kalp hızı oranları incelenmiştir. Hasta ve kontrol grubu arasında; ayağa kalkma sonrası 1.saniyede görülen kalp hızı artışı ve 8. saniyede görülen kalp hızındaki yavaşlama karşılatırılmış olup erken ve geç kalp hızı yanıtları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. EKG eşliğinde yapılan derin nefes testinde derin inspiryum ve eksipruma yanıt olarak kalp hızındaki değişiklikler EKG ile kaydedilip oranlandığında ekspiryum sırasındaki kalp hızının inspiryum sırasındaki kalp hızına (E/I) oranı ve ayağa kalkma sonrası sistolik kan basıncı yanıtında PSS grupta anlamlı azalmış yanıt olduğu görülmüştür. Ancak diyastolik kan basıncı yanıtında gruplar arası anlamlı fark bulunmadığı görülmüştür (202). Bilindiği gibi derin nefes testinde E/I oranı (derin nefes alıp verme nedeniyle kalp hızının değişimi) hassas bir vagal nöropati testidir. Eğime yanıt olarak verilen hızlı kalp hızı reaksiyonunu etkileyen mekanizmalar ise belirsiz olup 1. saniyedeki

hızlanmanın hem vagal tonusun azalması yani azalan parasempatik etkinin hem de artan sempatik aktivitenin etkisi olduğu düşünülmektedir. 8. Saniyede görülen yavaşlamanın ise sempatik sistem yanıtının zamanla azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Sonuç olarak sadece parasempatik aktiviteyi ölçen E/I oranında farklılık görülmesi PSS'da parasempatik etkilenmenin ön planda olduğunu parasempatik yanıtta azalma olduğunu göstermektedir. PSS'da parasempatik etkilenmenin varlığı ve olası mekanizmalar hala açıklanmamıştır. Vagal etkilenme uzun vagal sinirdeki vaso nervorumu etkileyen lokalize küçük damar vaskülitinden kaynaklanıyor olabilir. Sempatik sinirlerin etkilenmemesinin nedeni yapısal farklılıklar olabilir. Ancak Pedersen ve ark. sjögren sendromlu hastalardan ve sağlıklı kontrol grubundan biyopsi ile elde ettikleri tükürük bezi hücrelerine asetilkolin, adrenalin, p maddesi ve ATP ile dışarıdan uyarı vererek sekresyon yanıtını değerlendirmişlerdir. İki grup arasında fark görülmemesi ekzokrin sekresyon bozukluklarının da otonom sistem bozukluğundan kaynaklanıyor olabileceğini düşündürmektedir (203).

Ağrı ve duyu semptomlarından şikayetçi 43-64 yaş arası 6 kadından oluşan PSS'li bir grup incelendiğinde büyük sinir lifi fonksiyonunu yansıtan konvansiyonel nörofizyolojik testlerde tüm hastalarda normal motor iletimi gösterilmiş olup 2 hastada duyu iletiminde bozulma olduğu gösterilmiştir. Buna karşılık küçük sinir lif fonksiyonunu gösteren kantitatif termometri ve otonom sinir fonksiyonunu inceleyen testlerde bütün hastalarda iletim bozukluğu gösterilmiştir. Bu çalışma; hastalarda motor iletimde bozulma olmamasına rağmen duyu iletimi ve otonom iletimde disfonksiyon görülebildiğini göstermiştir (204).

17 PSS'li hasta ve 16 sağlıklı kontrol grubunda Kompozit Otonomik Belirti Ölçeği (COMPASS) kullanılarak otonomik semptomlar belirlenmiş aynı zamanda EULAR Sjögren Sendromu Index Anketi (ESSPRI) ile PSS semptomlarının şiddeti belirlenmiş olup; tilt testine EKG ile kalp hızı (R-R yanıtı), sistolik kan basıncı yanıtı ve aynı zamanda EMG ölçümü ile kas sempatik sinir aktiviteleri değerlendirilmiştir. PSS grubunda R-R yanıtının ve kas sempatik sinir aktivitesinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak iki grup arasında sistolik kan basınçları arasında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir. Sistolik kan basınçları arasında anlamlı fark olmamasına rağmen kalp hızı ve kas tonusunda meydana gelen sempatik aktivitedeki artışın göreceli olarak azalmış kan basıncı yanıtını kompanse etmeye yönelik bir durum olabileceği düşünülmektedir (205).

21 PSS hastası, 21 Primer bilier siroz (PBS), 21 sağlıklı kontrol grubunun tilt testi ve valsalva manevrası sonrası kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı yanıtları değerlendirilmiştir. Verilen otonomik yanıtlar karşılaştırıldığında PSS'li grupta diğer iki gruba göre hem bazal sistolik kan basıncında hem ortastaz ve valsalva manevrasına bağlı sistolik kan basıncındaki değişimin anlamlı olarak daha düşük olduğu dolayısıyla hem sempatik hem de parasempatik yanıtta azalma olduğu görülmüştür (206). PSS'da otonomik disfonksiyonu gösterebilecek postüral değişiklikler ve valsalva manevrasına karşı kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı yanıtlarını değerlendiren örnek çalışmalara bakıldığında PSS'da otonomik

disfonksiyonu destekleyen çalışmaların yanında sağlıklı kontrol grubuna göre otonomik disfonksiyonun artmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (201).

Ateroskleroz açısından önemli bir risk faktörü olarak kabul edilen non-dipping fenomeninin otonomik disfonksiyon ile ilişkisini inceleyen çalışmalar da literatürde mevcuttur. 80 hemodiyaliz hastası 24 saatlik ambulatuar kan basıncı izlemine alınarak hastalar kan basınçlarındaki değişime göre dipper ve non dipper olarak gruplandırılmıştır. Koroner arter hastalığı belirti ve bulguları olan hastalara koroner anjiografi yapılmıştır. Hemodiyaliz hastalarından 20 dipper, 20 non dipper seçilerek 24 saatlik ambulauvar EKG kaydı yapılmıştır. Ayrıca tüm hastalar 5,8 yıla kadar takip edilmiştir. Takipleri sırasında kardiyovasküler olay ve mortalite açısından değerlendirilmişlerdir. Sonuç olarak dipper ile karşılaştırıldığında, non-dipper grupta sol ventrikül asenkronitesi ile birlikte koroner arter darlığı insidansı anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Otonom fonksiyonu değerlendirmek amacıyla bakılan kalp hızının sirkadiyen değişimi yani gece kalp hızındaki azalma miktarının non-dipper grupta daha az olduğu görülmüştür. Bu da non dipper grupta otonomik disfonksiyonun bulunduğunu desteklemiştir. Kardiyovasküler olayların ve ölümlerin insidansı ise non-dipper grupta dipper gruba göre 3,5 ila 9 kat daha yüksek olarak bulunmuştur (207).

Diabetes Mellitusta sirkadiyen kan basıncı paterninin bozulmasındaki potansiyel faktörleri ve ayrıca kan basıncı, kardiyak otonomik nöropati ve tahmini kardiyovasküler risk arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla 21-65 yaşları arasında 101 diabetli hastanın 48 saat boyunca kan basıncı izlenmiş, tek seansta derin nefes alma, valsalva manevrası ve ayağa kalkma olmak üzere üç otonom test yapılmıştır. Hastalar anormal test sayısına ve 10 yıllık koroner kalp hastalığı veya felç riskine göre sınıflandırılmıştır. Non dipper tansiyon görülme sıklığı, tip 1 diabette % 47.6, tip 2 diabette % 42.4 arasında değişmekte olduğu görülmüştür. 3 otonom testte de non dipper olan grupta hem sempatik hem parasempatik otonomik yanıtta azalma olduğu bu etkilenme ile uyanık / uykuda sistolik KB oranı arasında ilişki olduğu görülmüştür. Bu da otonom disfonksiyon ile non dipper fenomeni arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Serebrovasküler ve kardiyovasküler risk faktörleri açısından yüksek riskli olarak değerlendirilen hasta grubunda daha yüksek sistolik kan basıncına karşı daha düşük diastolik kan basıncı dolayısıyla daha yüksek nabız basıncı olduğu görülmüştür. Bu çalışma kardiak otonomik disfonksiyonun non dipper fenomeni ile ilişkili olduğunu desteklese de diabetik hastalarda kardiak otonom nöropati, non dipper fenomeni için tek ana nedensel faktör değildir (208).

Non-dipper fenomeninin kardiyovasküler mortalite ve ekokardiyografik parametrelerle ilişkisini inceleyen çalışmalar literatürde mevcuttur. İspanya Ambulatuvar Kan Basıncı İzleme Merkezi'ne kaydedilmiş olan toplam 37.096 tedavi edilmemiş hasta ve 62.788 antihipertansif tedavi alan hastanın dahil edidiği kohort çalışmasında hastalar gece normotansif dipper, gece normotansif non-dipper, hipertansif (gece sistolik KB>120 mm/Hg) dipper, hipertansif non-dipper olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. Kardiyovasküler olay öyküsü, hipertansif uç organ hasarı ve kardiyovasküler risk faktörleri değerlendirildiğinde en az etkilenen grubun normotansif dipper iken en fazla etkilenen grubun hipertansif non-dipper olarak

değerlendirlen grup olduğu görülmüştür. Ayrıca non dipping fenomeninin kadın cinsiyet, azalmış renal fonksiyon, geçirilmiş kardiyovasküler olay ile ilişkisinin olduğu; nokturnal hipertansiyonun (gece sistolik KB>120 mm/Hg) erkek cinsiyet, mikroalbuminüri, sigara kullanımı ve diabet ile ilişkili olduğu görülmüştür. Hem normotansif hem de hipertansif hastalarda non dipper fenomeninin EKG'de sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkisi olduğu görülmüştür. Kardiyovasküler risk değerlendirmesinde en çok etkilenen grubun hem hipertansif hem de non-dipper özellik gösteren grup olduğu bulunmuştur (209). Bir başka çalışmada 937 kişi ambulatuvar kan basıncı takibi ve ekokardiyografik ölçümleri ile değerlendirilmiştir. Katılımcılar sistolik gece hipertansiyonu (noktürnal HT) olan ve olmayan; dipper ve non dipper olarak gruplara ayrılmıştır. Sonuçta sistolik noktürnal hipertansiyonlu dipper ve non-dipperlarda sırasıyla normotansif dipper ve non-dipper olan kişilerle karşılaştırıldığında sol ventrikül kitle indeksi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda yaş, erkek cinsiyet, vücut kitle indeksinin de sol ventrikül kitlesi ile ilişkili olduğu görülmüş olup non-dipper fenomeninin ise tek başına sol ventrikül kitlesi ile ilişkili bağımsız bir faktör olmadığı görülmüştür. Ancak nokturnal hipertansiyona non dipper fenomeninin eşlik etmesinin artmış sol ventrikül kitlesi ile ilişkili olduğu görülmüştür (210).

24 saatlik ambulatuvar kan basıncı takibi ve transtorasik ekokardiyografik değerlendirilmeye alınan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) ≥% 50 olan 61 hipertansiyon hastası ile yapılan çalışmada hastalar dipper ve non dipper olarak sınıflandırılmıştır. Dipper grubunda gece ortalama sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyel basınçlarının daha düşük olduğu görülürken, 24 saatlik ortalama basınçlara göre anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. Ekokardiyografik parametreler karşılaştırıldığında ise; ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül duvar kalınlığı, sol ventrikül kitlesi, sol ventrikül kitle indeksi, E / A oranı, sol atriyal çap, end diyastolik çap, end sistolik çap, interventriküler duvar kalınlığı veya arka duvar kalınlığı açısından karşılaştırıldığında dipper ve non-dipper gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Sol ventrikül konsantrik hipertrofisinin non-dipper grupta dipper grubuna göre anlamlı olarak daha yaygın olduğu görülmüştür (% 71.4'e karşılık % 38.5, p <0.043). Bu durum non-dipper kan basıncı paterninin hipertansiyona sekonder sol ventrikül konsantrik hipertofisinin gelişmesinden sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (211).

PSS'da ekokardiyografik değişiklikleri inceleyen çalışmalar da mevcuttur. Primer Sjögren sendromu olan 100 hasta ve 112 sağlıklı kontrol grubunun ekokardiyografik olarak değerlendirildiği bir çalışmada 32 hastada mitral kapak yetersizliği varken, triküspid ve aort kapak yetersizliğinin de hasta grubunda daha sık olduğu görülmüştür. Düşük C4 kompleman düzeyleri ve yaş mitral kapak yetersizliğinin güçlü belirleyicileriyken, yaş, aort kapak yetersizliğinin öngörücüsü olarak görülmüştür. Triküspit kapak yetersizliği ise pulmoner hipertansiyon ile ilişkilendirilmiştir. Hastaların bir kısmında bulunan klinik olarak sessiz perikardiyal efüzyonun ise kriyoglobulinemi ve primer biliyer siroz ile ilişkili olduğu görülmüştür. Hipokomplemanemi ve kriyoglobulinemi; pulmoner arter sistolik basıncının güçlü belirleyicileri olarak bulunmuştur (212).

Literatürde PSS'de otonomik disfonksiyona bağlı olarak kan basıncının sirkadiyen ritminin bozulduğunu, non-dipping fenomeninin arttığını gösteren örnek çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri dışlanarak 47 PSS tanısı almış kadın hasta ile yaş ve cinsiyet uyumlu 27 sağlıklı kontrol grubu 24 saatlik kan basıncı takibi ve ekokardiyografik incelemeleri ile karşılaştırıldı.

PSS ve sağlıklı kontrol grubunda gündüz, gece ve 24 saatlik sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalamalarında, kan basıncındaki sirkadiyen değişimler arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Ekokardiyografik parametreler değerlendirildiğinde LVEF, LVEDD, LVESD, LVPWT, IVST, LV kitlesi, LVMI ölçümlerinde sjögren ve sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür.

PSS ve sağlıklı kontrol grupları kan basınçlarındaki değişime göre dipper, non-dipper olarak 2 gruba ayrıldığında PSS'li sistolik non dipper grubunda sigara içme oranının anlamlı olarak daha fazla olduğu; hem PPS'li hem de sağlıklı kontrollerde LVEDD ve LVMI; dipper alt grubunda non dipper grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. LVMI ve LVEDD'nin non-dipper grubunda yüksek olarak bulunması; non-dipper fenomenin sol ventrikül hipertrofisi (LVH) gelişiminde rolü olabileceğini göstermektedir. PSS'li grupta yapılan regresyon analizleri ile sigara içme oranındaki artışın sistolik kan basıncının sirkadiyen değişimi üzerine olumsuz etkisi olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda PSS ve sağlıklı kontrol grubu arasında non-dipper fenomeni açısından anlamlı fark bulunmamasının nedeni PSS'de otonomik disfonksiyonun olmadığı olabileceği gibi çalışmaya dahil edilen PSS hastalarının seçiminde extraglandüler organ tutulumu olanların, sistemik steroid tedavisi alanların dolayısıyla ileri hastalık nedeniyle otonomik disfonksiyonun daha fazla beklendiği PSS hastalarının çalışmaya alınmamış olabileceği gibi çalışmaya dahil edilen hastalarda kan basıncının sirkadiyen ritmini etkileyecek otonomik disfonksiyonun henüz ortaya çıkmamış olması olabilir.

Sonuç olarak PSS'da sağlıklı kontrol grubuna göre otonomik disfonksiyonun olup olmadığı ve non-dipper fenomeninin artıp artmadığını belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ersoylu ZD, Tuğcu A, Yildirimtürk O, Aytekin V, Aytekin S. Comparison of the incidences of left ventricular hypertrophy, left ventricular diastolic dysfunction, and arrhythmia between patients with dipper and non-dipper hypertension. Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi: Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir. 2008;36(5):310-7.

2. Rekhviashvili A, Giorgobiani T, Minashvili A, Baganashvili E. Influence of circadian blood pressure profile on endothelial function in patients with and without arterial hypertension. Georgian medical news. 2015(240):29-32.

3. Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome. European Handbook of Dermatological Treatments: Springer; 2015. p. 883-9.

4. Del Rosso A, Bongi SM, Mikhaylova S. Health-Related Quality of Life and Sexual Health in Patients with Sjögren's Syndrome and with Not-Sjögren's Sicca Syndrome. SJÖGREN'S SYNDROME.83.

5. Pillemer SR, Matteson EL, Jacobsson LT, Martens PB, Melton III LJ, O'Fallon WM, et al., editors. Incidence of physician-diagnosed primary Sjögren syndrome in residents of Olmsted County, Minnesota. Mayo Clinic Proceedings; 2001: Elsevier.

6. Kaplan MJ. Cardiovascular complications of rheumatoid arthritis: assessment, prevention, and treatment. Rheumatic Disease Clinics. 2010;36(2):405-26.

7. Mazlan SA, bin Mohamed Said MS, Hussein H, binti Shamsuddin K, Shah SA, Basri H. A study of intima media thickness and their cardiovascular risk factors in patients with psoriatic arthritis. Acta Medica (Hradec Kralove). 2009;52(3):107-16.

8. Kiss E, Soltesz P, Der H, Kocsis Z, Tarr T, Bhattoa H, et al. Reduced flow-mediated vasodilation as a marker for cardiovascular complications in lupus patients. Journal of autoimmunity. 2006;27(4):211-7.

9. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. European heart journal. 2010;31(15):1865-71.

10. Bartoloni E, Baldini C, Schillaci G, Quartuccio L, Priori R, Carubbi F, et al. Cardiovascular disease risk burden in primary Sjogren's syndrome: results of a population-based multicentre cohort study. Journal of internal medicine. 2015;278(2):185-92.

11. Theander E, Manthorpe R, Jacobsson LT. Mortality and causes of death in primary Sjogren's syndrome: a prospective cohort study. Arthritis and rheumatism. 2004;50(4):1262-9.

12. Perez-De-Lis M, Akasbi M, Siso A, Diez-Cascon P, Brito-Zeron P, Diaz-Lagares C, et al. Cardiovascular risk factors in primary Sjogren's syndrome: a case-control study in 624 patients. Lupus. 2010;19(8):941-8.

13. Chiang CH, Liu CJ, Chen PJ, Huang CC, Hsu CY, Chan WL, et al. Primary Sjogren's syndrome and risk of ischemic stroke: a nationwide study. Clinical rheumatology. 2014;33(7):931-7.

14. Bellosta Diago E, Perez Perez J, Santos Lasaosa S, Viloria Alebesque A, Martinez Horta S, Kulisevsky J, et al. Circadian rhythm and autonomic dysfunction in presymptomatic and early Huntington's disease. Parkinsonism & related disorders. 2017;44:95-100.

15. Koh JH, Kwok SK, Lee J, Park SH. Autonomic dysfunction in primary Sjogren's syndrome: a prospective cohort analysis of 154 Korean patients. The Korean journal of internal medicine. 2017;32(1):165-73.

16. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjogren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. Annals of the rheumatic diseases. 2005;64(3):347-54.

17. Pertovaara M, Korpela M, Uusitalo H, Pukander J, Miettinen A, Helin H, et al. Clinical follow up study of 87 patients with sicca symptoms (dryness of eyes or mouth, or both). Annals of the rheumatic diseases. 1999;58(7):423-7.

18. Asmussen K, Andersen V, Bendixen G, Schiodt M, Oxholm P. A new model for classification of disease manifestations in primary Sjogren's syndrome: evaluation in a retrospective long-term study. Journal of internal medicine. 1996;239(6):475-82.

19. Sjögren H. ZUR KENNTNIS DER KERATOCONJUNCTIVITIS SICCA. V. Acta Ophthalmologica. 1938;16(1):80-8.

20. Behrens A, Doyle JJ, Stern L, Chuck RS, McDonnell PJ, Azar DT, et al. Dysfunctional tear syndrome: a Delphi approach to treatment recommendations. Cornea. 2006;25(8):900-7.

21. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). The ocular surface. 2007;5(2):75-92.

22. SCHAFFER AJ, JACOBSEN AW. MIKULICZ'S SYNDROME: A REPORT OF TEN CASES. American Journal of Diseases of Children. 1927;34(3):327-46.

23. Yamamoto M, Takahashi H, Ohara M, Suzuki C, Naishiro Y, Yamamoto H, et al. A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. Modern rheumatology. 2006;16(6):335-40.

24. Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, et al. Epidemiology of primary Sjogren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. Annals of the rheumatic diseases. 2015;74(11):1983-9.

25. Thomas E, Hay EM, Hajeer A, Silman AJ. Sjogren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact. British journal of rheumatology. 1998;37(10):1069-76.

26. Maldini C, Seror R, Fain O, Dhote R, Amoura Z, De Bandt M, et al. Epidemiology of primary Sjogren's syndrome in a French multiracial/multiethnic area. Arthritis care & research. 2014;66(3):454-63.

27. Goransson LG, Haldorsen K, Brun JG, Harboe E, Jonsson MV, Skarstein K, et al. The point prevalence of clinically relevant primary Sjogren's syndrome in two Norwegian counties. Scandinavian journal of rheumatology. 2011;40(3):221-4.

28. Jacobsson LT, Axell TE, Hansen BU, Henricsson VJ, Larsson A, Lieberkind K, et al. Dry eyes or mouth--an epidemiological study in Swedish adults, with special

reference to primary Sjogren's syndrome. Journal of autoimmunity. 1989;2(4):521-7.

29. Puderbach S, Stolze HH. Tear ferning and other lacrimal tests in normal persons of different ages. International ophthalmology. 1991;15(6):391-5.

30. Lessard CJ, Li H, Adrianto I, Ice JA, Rasmussen A, Grundahl KM, et al. Variants at multiple loci implicated in both innate and adaptive immune responses are associated with Sjogren's syndrome. Nature genetics. 2013;45(11):1284-92.

31. Li Y, Zhang K, Chen H, Sun F, Xu J, Wu Z, et al. A genome-wide association study in Han Chinese identifies a susceptibility locus for primary Sjogren's syndrome at 7q11.23. Nature genetics. 2013;45(11):1361-5.

32. Foster H, Walker D, Charles P, Kelly C, Cavanagh G, Griffiths I. Association of DR3 with susceptibility to and severity of primary Sjogren's syndrome in a family study. British journal of rheumatology. 1992;31(5):309-14.

33. Lee WS, Yoo WH. Primary Sjogren's syndrome in monozygotic twins. International journal of rheumatic diseases. 2014;17(5):578-9.

34. Cobb BL, Lessard CJ, Harley JB, Moser KL. Genes and Sjogren's syndrome. Rheumatic diseases clinics of North America. 2008;34(4):847-68, vii.

35. Nocturne G, Mariette X. Advances in understanding the pathogenesis of primary Sjogren's syndrome. Nature reviews Rheumatology. 2013;9(9):544-56.

36. Bolstad AI, Le Hellard S, Kristjansdottir G, Vasaitis L, Kvarnstrom M, Sjowall C, et al. Association between genetic variants in the tumour necrosis factor/lymphotoxin alpha/lymphotoxin beta locus and primary Sjogren's syndrome in Scandinavian samples. Annals of the rheumatic diseases. 2012;71(6):981-8.

37. Altorok N, Coit P, Hughes T, Koelsch KA, Stone DU, Rasmussen A, et al. Genome-wide DNA methylation patterns in naive CD4+ T cells from patients with primary Sjogren's syndrome. Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ). 2014;66(3):731-9.

38. Jonsson R, Theander E, Sjostrom B, Brokstad K, Henriksson G. Autoantibodies present before symptom onset in primary Sjogren syndrome. Jama. 2013;310(17):1854-5.

39. Liu K, Kurien BT, Zimmerman SL, Kaufman KM, Taft DH, Kottyan LC, et al. X Chromosome Dose and Sex Bias in Autoimmune Diseases: Increased Prevalence of 47,XXX in Systemic Lupus Erythematosus and Sjogren's Syndrome. Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ). 2016;68(5):1290-300.

40. Wang J, Syrett CM, Kramer MC, Basu A, Atchison ML, Anguera MC. Unusual maintenance of X chromosome inactivation predisposes female lymphocytes for increased expression from the inactive X. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2016;113(14):E2029-38.

41. Croia C, Astorri E, Murray-Brown W, Willis A, Brokstad KA, Sutcliffe N, et al. Implication of Epstein-Barr virus infection in disease-specific autoreactive B cell activation in ectopic lymphoid structures of Sjogren's syndrome. Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ). 2014;66(9):2545-57.

42. Nakamura H, Kawakami A. What is the evidence for Sjogren's syndrome being triggered by viral infection? Subplot: infections that cause clinical features of Sjogren's syndrome. Current opinion in rheumatology. 2016;28(4):390-7.

43. Weller ML, Gardener MR, Bogus ZC, Smith MA, Astorri E, Michael DG, et al. Hepatitis Delta Virus Detected in Salivary Glands of Sjogren's Syndrome Patients and Recapitulates a Sjogren's Syndrome-Like Phenotype in Vivo. Pathogens & immunity. 2016;1(1):12-40.

44. Szczerba BM, Rybakowska PD, Dey P, Payerhin KM, Peck AB, Bagavant H, et al. Type I interferon receptor deficiency prevents murine Sjogren's syndrome. Journal of dental research. 2013;92(5):444-9.

45. Mavragani CP, Sagalovskiy I, Guo Q, Nezos A, Kapsogeorgou EK, Lu P, et al. Expression of Long Interspersed Nuclear Element 1 Retroelements and Induction of Type I Interferon in Patients With Systemic Autoimmune Disease. Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ). 2016;68(11):2686-96.

46. Fox RI, Maruyama T. Pathogenesis and treatment of Sjogren's syndrome. Current opinion in rheumatology. 1997;9(5):393-9.

47. Hayashi T. Dysfunction of lacrimal and salivary glands in Sjogren's syndrome: nonimmunologic injury in preinflammatory phase and mouse model. Journal of biomedicine & biotechnology. 2011;2011:407031.

48. Dawson LJ, Fox PC, Smith PM. Sjogrens syndrome--the non-apoptotic model of glandular hypofunction. Rheumatology (Oxford, England). 2006;45(7):792-8.

49. Ohlsson M, Jonsson R, Brokstad KA. Subcellular redistribution and surface exposure of the Ro52, Ro60 and La48 autoantigens during apoptosis in human ductal epithelial cells: a possible mechanism in the pathogenesis of Sjogren's syndrome. Scandinavian journal of immunology. 2002;56(5):456-69.

50. Bolstad AI, Jonsson R. The role of apoptosis in Sjogren's syndrome. Annales de medecine interne. 1998;149(1):25-9.

51. Bave U, Nordmark G, Lovgren T, Ronnelid J, Cajander S, Eloranta ML, et al. Activation of the type I interferon system in primary Sjogren's syndrome: a possible etiopathogenic mechanism. Arthritis and rheumatism. 2005;52(4):1185-95.

52. Rivera TL, Izmirly PM, Birnbaum BK, Byrne P, Brauth JB, Katholi M, et al. Disease progression in mothers of children enrolled in the Research Registry for Neonatal Lupus. Annals of the rheumatic diseases. 2009;68(6):828-35.

53. Zhang Z, Bao M, Lu N, Weng L, Yuan B, Liu YJ. The E3 ubiquitin ligase TRIM21 negatively regulates the innate immune response to intracellular double-stranded DNA. Nature immunology. 2013;14(2):172-8.

54. Szczerba BM, Kaplonek P, Wolska N, Podsiadlowska A, Rybakowska PD, Dey P, et al. Interaction between innate immunity and Ro52-induced antibody causes Sjogren's syndrome-like disorder in mice. Annals of the rheumatic diseases. 2016;75(3):617-22.

55. Hung T, Pratt GA, Sundararaman B, Townsend MJ, Chaivorapol C, Bhangale T, et al. The Ro60 autoantigen binds endogenous retroelements and regulates inflammatory gene expression. Science (New York, NY). 2015;350(6259):455-9.

56. Troster H, Metzger TE, Semsei I, Schwemmle M, Winterpacht A, Zabel B, et al. One gene, two transcripts: isolation of an alternative transcript encoding for the autoantigen La/SS-B from a cDNA library of a patient with primary Sjogrens' syndrome. The Journal of experimental medicine. 1994;180(6):2059-67.

57. Robinson CP, Brayer J, Yamachika S, Esch TR, Peck AB, Stewart CA, et al. Transfer of human serum IgG to nonobese diabetic Igmu null mice reveals a role for autoantibodies in the loss of secretory function of exocrine tissues in Sjogren's syndrome. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1998;95(13):7538-43.

58. Kovacs L, Marczinovits I, Gyorgy A, Toth GK, Dorgai L, Pal J, et al. Clinical associations of autoantibodies to human muscarinic acetylcholine receptor 3(213-228) in primary Sjogren's syndrome. Rheumatology (Oxford, England). 2005;44(8):1021-5.

59. Jonsson R, Gordon TP, Konttinen YT. Recent advances in understanding molecular mechanisms in the pathogenesis and antibody profile of Sjogren's syndrome. Current rheumatology reports. 2003;5(4):311-6.

60. McArthur C, Wang Y, Veno P, Zhang J, Fiorella R. Intracellular trafficking and surface expression of SS-A (Ro), SS-B (La), poly(ADP-ribose) polymerase and alpha-fodrin autoantigens during apoptosis in human salivary gland cells induced by tumour necrosis factor-alpha. Archives of oral biology. 2002;47(6):443-8.

61. Fox RI, Kang HI, Ando D, Abrams J, Pisa E. Cytokine mRNA expression in salivary gland biopsies of Sjogren's syndrome. Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950). 1994;152(11):5532-9.

62. Nocturne G, Mariette X. B cells in the pathogenesis of primary Sjogren syndrome. Nature reviews Rheumatology. 2018;14(3):133-45.

63. Royer B, Cazals-Hatem D, Sibilia J, Agbalika F, Cayuela JM, Soussi T, et al. Lymphomas in patients with Sjogren's syndrome are marginal zone B-cell neoplasms, arise in diverse extranodal and nodal sites, and are not associated with viruses. Blood. 1997;90(2):766-75.

64. Theander E, Vasaitis L, Baecklund E, Nordmark G, Warfvinge G, Liedholm R, et al. Lymphoid organisation in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjogren's syndrome. Annals of the rheumatic diseases. 2011;70(8):1363-8.

65. Shimazaki J, Goto E, Ono M, Shimmura S, Tsubota K. Meibomian gland dysfunction in patients with Sjogren syndrome. Ophthalmology. 1998;105(8):1485-8.

66. Daniels TE, Silverman S, Jr., Michalski JP, Greenspan JS, Sylvester RA, Talal N. The oral component of Sjogren's syndrome. Oral surgery, oral medicine, and oral pathology. 1975;39(6):875-85.

67. Rhodus NL, Bloomquist C, Liljemark W, Bereuter J. Prevalence, density, and manifestations of oral Candida albicans in patients with Sjogren's syndrome. The Journal of otolaryngology. 1997;26(5):300-5.

68. Belafsky PC, Postma GN. The laryngeal and esophageal manifestations of Sjogren's syndrome. Current rheumatology reports. 2003;5(4):297-303.

69. Hernandez YL, Daniels TE. Oral candidiasis in Sjogren's syndrome: prevalence, clinical correlations, and treatment. Oral surgery, oral medicine, and oral pathology. 1989;68(3):324-9.

70. Freeman SR, Sheehan PZ, Thorpe MA, Rutka JA. Ear, nose, and throat manifestations of Sjogren's syndrome: retrospective review of a multidisciplinary clinic. The Journal of otolaryngology. 2005;34(1):20-4.

71. Chapnick SL, Merkel PA. Skin ulcers in a patient with Sjogren's syndrome. Arthritis care & research. 2010;62(7):1040-6.

72. Quartuccio L, Isola M, Baldini C, Priori R, Bartoloni E, Carubbi F, et al. Clinical and biological differences between cryoglobulinaemic and hypergammaglobulinaemic purpura in primary Sjogren's syndrome: results of a large multicentre study. Scandinavian journal of rheumatology. 2015;44(1):36-41.

73. Mohammed K, Pope J, Le Riche N, Brintnell W, Cairns E, Coles R, et al. Association of severe inflammatory polyarthritis in primary Sjogren's syndrome: clinical, serologic, and HLA analysis. The Journal of rheumatology. 2009;36(9):1937-42.

74. Kanellopoulos P, Baltoyiannis C, Tzioufas AG. Primary Sjogren's syndrome associated with inclusion body myositis. Rheumatology (Oxford, England). 2002;41(4):440-4.

75. Gudbjornsson B, Broman JE, Hetta J, Hallgren R. Sleep disturbances in patients with primary Sjogren's syndrome. British journal of rheumatology. 1993;32(12):1072-6.

76. Torrente-Segarra V, Corominas H, Sanchez-Piedra C, Fernandez-Castro M, Andreu JL, Martinez-Taboada VM, et al. Fibromyalgia prevalence and associated factors in primary Sjogren's syndrome patients in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology registry (SJOGRENSER). Clinical and experimental rheumatology. 2017;35 Suppl 105(3):28-34.

77. Dass S, Bowman SJ, Vital EM, Ikeda K, Pease CT, Hamburger J, et al. Reduction of fatigue in Sjogren syndrome with rituximab: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. Annals of the rheumatic diseases. 2008;67(11):1541-4.

78. Foster H, Fay A, Kelly C, Charles P, Walker D, Griffiths I. Thyroid disease and other autoimmune phenomena in a family study of primary Sjogren's syndrome. British journal of rheumatology. 1993;32(1):36-40.

79. Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Cervera R, Gaya J, Halperin I, Ubieto I, et al. Thyroid disease in primary Sjogren syndrome. Study in a series of 160 patients. Medicine. 2000;79(2):103-8.

80. Tunc R, Gonen MS, Acbay O, Hamuryudan V, Yazici H. Autoimmune thyroiditis and anti-thyroid antibodies in primary Sjogren's syndrome: a case-control study. Annals of the rheumatic diseases. 2004;63(5):575-7.

81. Hatron PY, Tillie-Leblond I, Launay D, Hachulla E, Fauchais AL, Wallaert B. Pulmonary manifestations of Sjogren's syndrome. Presse medicale (Paris, France : 1983). 2011;40(1 Pt 2):e49-64.

82. Kreider M, Highland K. Pulmonary involvement in Sjogren syndrome. Seminars in respiratory and critical care medicine. 2014;35(2):255-64.

83. Nakanishi M, Fukuoka J, Tanaka T, Demura Y, Umeda Y, Ameshima S, et al. Small airway disease associated with Sjogren's syndrome: clinico-pathological correlations. Respiratory medicine. 2011;105(12):1931-8.

84. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). American journal of respiratory and critical care medicine. 2000;161(2 Pt 1):646-64.

85. Juarez M, Toms TE, de Pablo P, Mitchell S, Bowman S, Nightingale P, et al. Cardiovascular risk factors in women with primary Sjogren's syndrome: United Kingdom primary Sjogren's syndrome registry results. Arthritis care & research. 2014;66(5):757-64.

86. Luni FK, Malik SA, Khan AR, Riaz H, Singh H, Federman D, et al. Risk of Ischemic Heart Disease in Patients With Sjogren's Syndrome. The American journal of the medical sciences. 2017;354(4):395-8.

87. Vassiliou VA, Moyssakis I, Boki KA, Moutsopoulos HM. Is the heart affected in primary Sjogren's syndrome? An echocardiographic study. Clinical and experimental rheumatology. 2008;26(1):109-12.

88. Kilpi A, Bergroth V, Konttinen YT, Maury CP, Reitamo S, Wegelius O. Lymphocyte infiltrations of the gastric mucosa in Sjogren's syndrome. An immunoperoxidase study using monoclonal antibodies in the avidin-biotin-peroxidase method. Arthritis and rheumatism. 1983;26(10):1196-200.

89. Nardi N, Brito-Zeron P, Ramos-Casals M, Aguilo S, Cervera R, Ingelmo M, et al. Circulating auto-antibodies against nuclear and non-nuclear antigens in primary Sjogren's syndrome: prevalence and clinical significance in 335 patients. Clinical rheumatology. 2006;25(3):341-6.

90. Alkan S, Karcher DS, Newman MA, Cohen P. Regression of salivary gland MALT lymphoma after treatment for Helicobacter pylori. Lancet (London, England). 1996;348(9022):268-9.

91. 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(5):278-82.

92. Malladi AS, Sack KE, Shiboski SC, Shiboski CH, Baer AN, Banushree R, et al. Primary Sjogren's syndrome as a systemic disease: a study of participants enrolled in an international Sjogren's syndrome registry. Arthritis care & research. 2012;64(6):911-8.

93. Ramos-Casals M, Sanchez-Tapias JM, Pares A, Forns X, Brito-Zeron P, Nardi N, et al. Characterization and differentiation of autoimmune versus viral liver involvement in patients with Sjogren's syndrome. The Journal of rheumatology. 2006;33(8):1593-9.

94. Afzelius P, Fallentin EM, Larsen S, Moller S, Schiodt M. Pancreatic function and morphology in Sjogren's syndrome. Scandinavian journal of gastroenterology. 2010;45(6):752-8.

95. Matsuda M, Hamano H, Yoshida T, Gono T, Uehara T, Kawa S, et al. Seronegative Sjogren syndrome with asymptomatic autoimmune sclerosing pancreatitis. Clinical rheumatology. 2007;26(1):117-9.

96. Ebert EC. Gastrointestinal and hepatic manifestations of Sjogren syndrome. Journal of clinical gastroenterology. 2012;46(1):25-30.

97. 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. The American journal of medicine. 2003;115(1):62-5.

98. Lee KL, Chen MY, Yeh JH, Huang SW, Tai HC, Yu HJ. Lower urinary tract symptoms in female patients with rheumatoid arthritis. Scandinavian journal of rheumatology. 2006;35(2):96-101.

99. Skopouli FN, Papanikolaou S, Malamou-Mitsi V, Papanikolaou N, Moutsopoulos HM. Obstetric and gynaecological profile in patients with primary Sjogren's syndrome. Annals of the rheumatic diseases. 1994;53(9):569-73.

100. Guellec D, Cornec-Le Gall E, Groh M, Hachulla E, Karras A, Charles P, et al. ANCA-associated vasculitis in patients with primary Sjogren's syndrome: detailed analysis of 7 new cases and systematic literature review. Autoimmunity reviews. 2015;14(8):742-50.

101. Scofield RH. Vasculitis in Sjogren's Syndrome. Current rheumatology reports. 2011;13(6):482-8.

102. Mori K, Iijima M, Koike H, Hattori N, Tanaka F, Watanabe H, et al. The wide spectrum of clinical manifestations in Sjogren's syndrome-associated neuropathy. Brain : a journal of neurology. 2005;128(Pt 11):2518-34.

103. 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. 2004;83(5):280-91.

104. Pavlakis PP, Alexopoulos H, Kosmidis ML, Mamali I, Moutsopoulos HM, Tzioufas AG, et al. Peripheral neuropathies in Sjogren's syndrome: a critical update on clinical features and pathogenetic mechanisms. Journal of autoimmunity. 2012;39(1-2):27-33.

105. 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(4):869-908.

106. Min JH, Kim HJ, Kim BJ, Lee KW, Sunwoo IN, Kim SM, et al. Brain abnormalities in Sjogren syndrome with recurrent CNS manifestations: association with neuromyelitis optica. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2009;15(9):1069-76.

107. Segal BM, Pogatchnik B, Holker E, Liu H, Sloan J, Rhodus N, et al. Primary Sjogren's syndrome: cognitive symptoms, mood, and cognitive performance. Acta neurologica Scandinavica. 2012;125(4):272-8.

108. Westhoff G, Dorner T, Zink A. Fatigue and depression predict physician visits and work disability in women with primary Sjogren's syndrome: results from a cohort study. Rheumatology (Oxford, England). 2012;51(2):262-9.

109. Brito-Zeron P, Soria N, Munoz S, Bove A, Akasbi M, Belenguer R, et al. Prevalence and clinical relevance of autoimmune neutropenia in patients with primary Sjogren's syndrome. Seminars in arthritis and rheumatism. 2009;38(5):389-95.

110. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, Moutsopoulos HM. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjogren's syndrome. Seminars in arthritis and rheumatism. 2000;29(5):296-304.

111. Ramos-Casals M, Font J, Garcia-Carrasco M, Brito MP, Rosas J, Calvo-Alen J, et al. Primary Sjogren syndrome: hematologic patterns of disease expression. Medicine. 2002;81(4):281-92.

112. Anderson LG, Talal N. The spectrum of benign to malignant lymphoproliferation in Sjogren's syndrome. Clinical and experimental immunology. 1972;10(2):199-221.

113. Tzioufas AG, Boumba DS, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Mixed monoclonal cryoglobulinemia and monoclonal rheumatoid factor cross-reactive idiotypes as predictive factors for the development of lymphoma in primary Sjogren's syndrome. Arthritis and rheumatism. 1996;39(5):767-72.

114. Ramos-Casals M, Cervera R, Yague J, Garcia-Carrasco M, Trejo O, Jimenez S, et al. Cryoglobulinemia in primary Sjogren's syndrome: prevalence and clinical characteristics in a series of 115 patients. Seminars in arthritis and rheumatism. 1998;28(3):200-5.

115. Ambrosetti A, Zanotti R, Pattaro C, Lenzi L, Chilosi M, Caramaschi P, et al. Most cases of primary salivary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma are associated either with Sjoegren syndrome or hepatitis C virus infection. British journal of haematology. 2004;126(1):43-9.

116. Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, Mandl T, Manthorpe R, Jacobsson LT. Lymphoma and other malignancies in primary Sjogren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. Annals of the rheumatic diseases. 2006;65(6):796-803.

117. Westra WH. Diagnostic difficulties in the classification and grading of salivary gland tumors. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2007;69(2 Suppl):S49-51.

118. 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(6):554-8.

119. Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, Heidenreich AM, Kitagawa K, Zhang S, et al. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjogren's Syndrome International Registry. American journal of ophthalmology. 2010;149(3):405-15.

120. Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, Glasgow BJ, Dogru M, Tsubota K, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary. Investigative ophthalmology & visual science. 2011;52(4):1922-9.

121. Hermann GA, Vivino FB, Goin JE. Scintigraphic features of chronic sialadenitis and Sjogren's syndrome: a comparison. Nuclear medicine communications. 1999;20(12):1123-32.

122. Kohler PF, Winter ME. A quantitative test for xerostomia. The Saxon test, an oral equivalent of the Schirmer test. Arthritis and rheumatism. 1985;28(10):1128-32.

123. Jungehulsing M, Fischbach R, Schroder U, Kugel H, Damm M, Eckel HE. Magnetic resonance sialography. Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 1999;121(4):488-94.

124. 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, England). 2004;43(7):875-9.

125. Jousse-Joulin S, Nowak E, Cornec D, Brown J, Carr A, Carotti M, et al. Salivary gland ultrasound abnormalities in primary Sjogren's syndrome: consensual US-SG core items definition and reliability. RMD open. 2017;3(1):e000364.

126. Sun Z, Zhang Z, Fu K, Zhao Y, Liu D, Ma X. Diagnostic accuracy of parotid CT for identifying Sjogren's syndrome. European journal of radiology. 2012;81(10):2702-9.

127. Kalk WW, Vissink A, Spijkervet FK, Moller JM, Roodenburg JL. Morbidity from parotid sialography. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics. 2001;92(5):572-5.

128. Chan EK, Hamel JC, Buyon JP, Tan EM. Molecular definition and sequence motifs of the 52-kD component of human SS-A/Ro autoantigen. The Journal of clinical investigation. 1991;87(1):68-76.

129. Retamozo S, Akasbi M, Brito-Zeron P, Bosch X, Bove A, Perez-de-Lis M, et al. Anti-Ro52 antibody testing influences the classification and clinical characterisation of primary Sjogren's syndrome. Clinical and experimental rheumatology. 2012;30(5):686-92.

130. Baer AN, Medrano L, McAdams-DeMarco M, Gniadek TJ. Association of Anticentromere Antibodies With More Severe Exocrine Glandular Dysfunction in Sjogren's Syndrome: Analysis of the Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort. Arthritis care & research. 2016;68(10):1554-9.

131. Shen L, Suresh L, Lindemann M, Xuan J, Kowal P, Malyavantham K, et al. Novel autoantibodies in Sjogren's syndrome. Clinical immunology (Orlando, Fla). 2012;145(3):251-5.

132. Scott J. Qualitative and quantitative observations on the histology of human labial salivary glands obtained post mortem. Journal de biologie buccale. 1980;8(3):187-200.

133. Daniels TE, Whitcher JP. Association of patterns of labial salivary gland inflammation with keratoconjunctivitis sicca. Analysis of 618 patients with suspected Sjogren's syndrome. Arthritis and rheumatism. 1994;37(6):869-77.

134. Baimpa E, Dahabreh IJ, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Hematologic manifestations and predictors of lymphoma development in primary Sjogren syndrome: clinical and pathophysiologic aspects. Medicine. 2009;88(5):284-93.

135. Christodoulou MI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. Characteristics of the minor salivary gland infiltrates in Sjogren's syndrome. Journal of autoimmunity. 2010;34(4):400-7.

136. Van Mello NM, Pillemer SR, Tak PP, Sankar V. B cell MALT lymphoma diagnosed by labial minor salivary gland biopsy in patients screened for Sjogren's syndrome. Annals of the rheumatic diseases. 2005;64(3):471-3.

137. Baer AN, Gourin CG, Westra WH, Cox DP, Greenspan JS, Daniels TE. Rare diagnosis of IgG4-related systemic disease by lip biopsy in an international Sjogren syndrome registry. Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology. 2013;115(3):e34-9.

138. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjogren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. Arthritis care & research. 2012;64(4):475-87.

139. Vitali C. Classification criteria for Sjogren's syndrome. Annals of the rheumatic diseases. 2003;62(1):94-5; author reply 5.

140. Ezra N, Jorizzo J. Hydroxychloroquine and smoking in patients with cutaneous lupus erythematosus. Clinical and experimental dermatology. 2012;37(4):327-34.

141. De Carolis S, Salvi S, Botta A, Garofalo S, Garufi C, Ferrazzani S, et al. The impact of primary Sjogren's syndrome on pregnancy outcome: our series and review of the literature. Autoimmunity reviews. 2014;13(2):103-7.

142. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Siso-Almirall A, Bosch X, Tzioufas AG. Topical and systemic medications for the treatment of primary Sjogren's syndrome. Nature reviews Rheumatology. 2012;8(7):399-411.

143. Fox RI, Dixon R, Guarrasi V, Krubel S. Treatment of primary Sjogren's syndrome with hydroxychloroquine: a retrospective, open-label study. Lupus. 1996;5 Suppl 1:S31-6.

144. Gottenberg JE, Ravaud P, Puechal X, Le Guern V, Sibilia J, Goeb V, et al. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjogren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial. Jama. 2014;312(3):249-58.

145. Skopouli FN, Jagiello P, Tsifetaki N, Moutsopoulos HM. Methotrexate in primary Sjogren's syndrome. Clinical and experimental rheumatology. 1996;14(5):555-8.

146. Fauchais AL, Ouattara B, Gondran G, Lalloue F, Petit D, Ly K, et al. Articular manifestations in primary Sjogren's syndrome: clinical significance and prognosis of 188 patients. Rheumatology (Oxford, England). 2010;49(6):1164-72.

147. Price EJ, Rigby SP, Clancy U, Venables PJ. A double blind placebo controlled trial of azathioprine in the treatment of primary Sjogren's syndrome. The Journal of rheumatology. 1998;25(5):896-9.

148. van Woerkom JM, Kruize AA, Geenen R, van Roon EN, Goldschmeding R, Verstappen SM, et al. Safety and efficacy of leflunomide in primary Sjogren's syndrome: a phase II pilot study. Annals of the rheumatic diseases. 2007;66(8):1026-32.

149. Shahin AA, El-Agha S, El-Azkalany GS. The effect of leflunomide on the eye dryness in secondary Sjogren's syndrome associated with rheumatoid arthritis and in rheumatoid arthritis patients. Clinical rheumatology. 2014;33(7):925-30.

150. Pereira PR, Viala K, Maisonobe T, Haroche J, Mathian A, Hie M, et al. Sjogren Sensory Neuronopathy (Sjogren Ganglionopathy): Long-Term Outcome and Treatment Response in a Series of 13 Cases. Medicine. 2016;95(19):e3632.

151. Fialho SC, Bergamaschi S, Neves FS, Zimmermann AF, Castro GR, Pereira IA. Mycophenolate mofetil in primary Sjogren's syndrome: a treatment option for agranulocytosis. Revista brasileira de reumatologia. 2012;52(2):297-9.

152. Drosos AA, Skopouli FN, Galanopoulou VK, Kitridou RC, Moutsopoulos HM. Cyclosporin a therapy in patients with primary Sjogren's syndrome: results at one year. Scandinavian journal of rheumatology Supplement. 1986;61:246-9.

153. Looney RJ. Will targeting B cells be the answer for Sjogren's syndrome? Arthritis and rheumatism. 2007;56(5):1371-7.

154. Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, Berthelot JM, Perdriger A, Puechal X, et al. Treatment of primary Sjogren syndrome with rituximab: a randomized trial. Annals of internal medicine. 2014;160(4):233-42.

155. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, Baron G, Goetz J, Hachulla E, et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjogren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjogren's Syndrome (TRIPSS). Arthritis and rheumatism. 2004;50(4):1270-6.

156. De Vita S, Quartuccio L, Seror R, Salvin S, Ravaud P, Fabris M, et al. Efficacy and safety of belimumab given for 12 months in primary Sjogren's syndrome: the BELISS open-label phase II study. Rheumatology (Oxford, England). 2015;54(12):2249-56.

157. Baer AN, Vivino FB. Treatment of Sjögren's syndrome: Constitutional and non-sicca organ-based manifestations.

158. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography. 2015;28(1):1-39.e14.

159. Amico AF, Lichtenberg GS, Reisner SA, Stone CK, Schwartz RG, Meltzer RS. Superiority of visual versus computerized echocardiographic estimation of radionuclide left ventricular ejection fraction. American heart journal. 1989;118(6):1259-65.

160. Hundley WG, Kizilbash AM, Afridi I, Franco F, Peshock RM, Grayburn PA. Effect of contrast enhancement on transthoracic echocardiographic assessment of left ventricular regional wall motion. The American journal of cardiology. 1999;84(11):1365-8, a8-9.

161. Pearlman JD, Triulzi MO, King ME, Newell J, Weyman AE. Limits of normal left ventricular dimensions in growth and development: analysis of dimensions and variance in the two-dimensional echocardiograms of 268 normal healthy subjects. Journal of the American College of Cardiology. 1988;12(6):1432-41.

162. Levy PT, Machefsky A, Sanchez AA, Patel MD, Rogal S, Fowler S, et al. Reference Ranges of Left Ventricular Strain Measures by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of

the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography. 2016;29(3):209-25.e6.

163. Aydoğdu S, Güler K, Bayram F, Altun B, Derici Ü, Abacı A, et al. Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu 2019. Turk Kardiyol Dern Ars. 2019;47(6):535-46.

164. Colantonio LD, Booth III JN, Bress AP, Whelton PK, Shimbo D, Levitan EB, et al. 2017 ACC/AHA blood pressure treatment guideline recommendations and cardiovascular risk. Journal of the American College of Cardiology. 2018;72(11):1187-97.

165. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension (Dallas, Tex : 1979). 2018;71(6):e13-e115.

166. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European heart journal. 2018;39(33):3021-104.

167. Staessen JA, Bieniaszewski L, O'Brien E, Gosse P, Hayashi H, Imai Y, et al. Nocturnal blood pressure fall on ambulatory monitoring in a large international database. The "Ad Hoc' Working Group. Hypertension (Dallas, Tex : 1979). 1997;29(1 Pt 1):30-9.

168. Arangino S, Cagnacci A, Angiolucci M, Vacca AM, Longu G, Volpe A, et al. Effects of melatonin on vascular reactivity, catecholamine levels, and blood pressure in healthy men. The American journal of cardiology. 1999;83(9):1417-9.

169. Higashi Y, Nakagawa K, Kimura M, Noma K, Hara K, Sasaki S, et al. Circadian variation of blood pressure and endothelial function in patients with essential hypertension: a comparison of dippers and non-dippers. Journal of the American College of Cardiology. 2002;40(11):2039-43.

170. Myers MG. A proposed algorithm for diagnosing hypertension using automated office blood pressure measurement. Journal of hypertension. 2010;28(4):703-8.

171. Ferdinand KC, Sweeney AW. Nocturnal hypertension and non-dipping blood pressure: nature or nurture? American journal of hypertension. 2019.

172. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. New England journal of medicine. 2002;347(20):1557-65.

173. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein–mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. Circulation. 2001;103(9):1194-7.

174. De Beer F, Soutar AK, Baltz ML, Trayner I, Feinstein A, Pepys M. Low density lipoprotein and very low density lipoprotein are selectively bound by aggregated C-reactive protein. Journal of Experimental Medicine. 1982;156(1):230-42.

175. Simon AD, Yazdani S, Wang W, Schwartz A, Rabbani LE. Circulating levels of IL-1β, a prothrombotic cytokine, are elevated in unstable angina versus stable angina. Journal of thrombosis and thrombolysis. 2000;9(3):217-22.

176. Moschos N, Christoforaki M, Antonatos P. Seasonal distribution of acute myocardial infarction and its relation to acute infections in a mild climate. International journal of cardiology. 2004;93(1):39-44.

177. Madjid M, Vela D, Khalili-Tabrizi H, Casscells SW, Litovsky S. Systemic infections cause exaggerated local inflammation in atherosclerotic coronary arteries: clues to the triggering effect of acute infections on acute coronary syndromes. Texas Heart Institute Journal. 2007;34(1):11.

178. Vaudo G, Marchesi S, Gerli R, Allegrucci R, Giordano A, Siepi D, et al. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. Annals of the rheumatic diseases. 2004;63(1):31-5.

179. Lima DS, Sato EI, Lima VC, Miranda F, Hatta FH. Brachial endothelial function is impaired in patients with systemic lupus erythematosus. The Journal of rheumatology. 2002;29(2):292-7.

180. Chung CP, Oeser A, Raggi P, Gebretsadik T, Shintani AK, Sokka T, et al. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 2005;52(10):3045-53.

181. Goodson NJ, Symmons DP, Scott DG, Bunn D, Lunt M, Silman AJ. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year followup study of a primary care–based inception cohort. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 2005;52(8):2293-9.

182. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. Arthritis & Rheumatism. 2005;52(3):722-32.

183. Millar-Craig M, Bishop C, Raftery E. Circadian variation of blood-pressure. The Lancet. 1978;311(8068):795-7.

184. KALTREIDER HB, TALAL N. The neuropathy of Sjögren's syndrome: trigeminal nerve involvement. Annals of internal medicine. 1969;70(4):751-62.

185. Alexander GE, Provost TT, Stevens MB, Alexander EL. Sjögren syndrome: central nervous system manifestations. Neurology. 1981;31(11):1391-.

186. Chai J, Logigian EL. Neurological manifestations of primary Sjogren's syndrome. Current opinion in neurology. 2010;23(5):509-13.

187. Wandinger KP, Stangel M, Witte T, Venables P, Charles P, Jarius S, et al. Autoantibodies against aquaporin-4 in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and primary Sjögren's syndrome. Arthritis & Rheumatism. 2010;62(4):1198-200.

188. Andonopoulos A, Ballas C. Autonomic cardiovascular neuropathy in primary Sjogren's syndrome. Rheumatology international. 1995;15(3):127-9.

189. Kaplan JG, Rosenberg R, Reinitz E, Buchbinder S, Schaumburg HH. Invited review: Peripheral neuropathy in Sjogren'syndrome. Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine. 1990;13(7):570-9.

190. Lee KW, Blann AD, Lip GY. High pulse pressure and nondipping circadian blood pressure in patients with coronary artery disease: relationship to

thrombogenesis and endothelial damage/dysfunction. American journal of hypertension. 2005;18(1):104-15.

191. Barendregt P, Tulen J, Van Den Meiracker A, Markusse H. Spectral analysis of heart rate and blood pressure variability in primary Sjögren's syndrome. Annals of the rheumatic diseases. 2002;61(3):232-6.

192. d'Elia HF, Rehnberg E, Kvist G, Ericsson A, Konttinen Y, Mannerkorpi K. Fatigue and blood pressure in primary Sjögren's syndrome. Scandinavian journal of rheumatology. 2008;37(4):284-92.

193. Cai FZ, Lester S, Lu T, Keen H, Boundy K, Proudman SM, et al. Mild autonomic dysfunction in primary Sjogren's syndrome: a controlled study. Arthritis research & therapy. 2008;10(2):R31.

194. Elenkov IJ, Kovacs K, Duda E, Stark E, Vizi ES. Presynaptic inhibitory effect of TNF-alpha on the release of noradrenaline in isolated median eminence. Journal of neuroimmunology. 1992;41(1):117-20.

195. Straub RH, Baerwald CG, Wahle M, Janig W. Autonomic dysfunction in rheumatic diseases. Rheumatic diseases clinics of North America. 2005;31(1):61-75, viii.

196. Dawson LJ, Stanbury J, Venn N, Hasdimir B, Rogers SN, Smith PM. Antimuscarinic antibodies in primary Sjogren's syndrome reversibly inhibit the mechanism of fluid secretion by human submandibular salivary acinar cells. Arthritis and rheumatism. 2006;54(4):1165-73.

197. Goldblatt F, Gordon TP, Waterman SA. Antibody-mediated gastrointestinal dysmotility in scleroderma. Gastroenterology. 2002;123(4):1144-50.

198. Wang H, Lu Y, Wang Z. Function of cardiac M3 receptors. Autonomic & autacoid pharmacology. 2007;27(1):1-11.

199. Khurana S, Chacon I, Xie G, Yamada M, Wess J, Raufman JP, et al. Vasodilatory effects of cholinergic agonists are greatly diminished in aorta from M3R-/- mice. European journal of pharmacology. 2004;493(1-3):127-32.

200. Kovacs L, Torok T, Bari F, Keri Z, Kovacs A, Makula E, et al. Impaired microvascular response to cholinergic stimuli in primary Sjogren's syndrome. Annals of the rheumatic diseases. 2000;59(1):48-53.

201. Niemela RK, Pikkujamsa SM, Hakala M, Huikuri HV, Airaksinen KE. No signs of autonomic nervous system dysfunction in primary Sjorgen's syndrome evaluated by 24 hour heart rate variability. The Journal of rheumatology. 2000;27(11):2605-10.

202. Mandl T, Jacobsson L, Lilja B, Sundkvist G, Manthorpe R. Disturbances of autonomic nervous function in primary Sjogren's syndrome. Scandinavian journal of rheumatology. 1997;26(5):401-6.

203. Dawson LJ, Field EA, Harmer AR, Smith PM. Acetylcholine-evoked calcium mobilization and ion channel activation in human labial gland acinar cells from patients with primary Sjogren's syndrome. Clinical and experimental immunology. 2001;124(3):480-5.

204. Denislic M, Meh D. Neurophysiological assessment of peripheral neuropathy in primary Sjogren's syndrome. The Clinical investigator. 1994;72(11):822-9.

205. Brunetta E, Shiffer D, Mandelli P, Achenza S, Folci M, Zumbo A, et al. Autonomic Abnormalities in Patients With Primary Sjogren's Syndrome - Preliminary Results. Frontiers in physiology. 2019;10:1104.

206. Ng WF, Stangroom AJ, Davidson A, Wilton K, Mitchell S, Newton JL. Primary Sjogrens syndrome is associated with impaired autonomic response to orthostasis and sympathetic failure. QJM : monthly journal of the Association of Physicians. 2012;105(12):1191-9.

207. Liu M, Takahashi H, Morita Y, Maruyama S, Mizuno M, Yuzawa Y, et al. Non-dipping is a potent predictor of cardiovascular mortality and is associated with autonomic dysfunction in haemodialysis patients. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2003;18(3):563-9.

208. Cabezas-Cerrato J, Hermida RC, Cabezas-Agricola JM, Ayala DE. Cardiac autonomic neuropathy, estimated cardiovascular risk, and circadian blood pressure pattern in diabetes mellitus. Chronobiology international. 2009;26(5):942-57.

209. de la Sierra A, Gorostidi M, Banegas JR, Segura J, de la Cruz JJ, Ruilope LM. Nocturnal hypertension or nondipping: which is better associated with the cardiovascular risk profile? American journal of hypertension. 2014;27(5):680-7.

210. Koroboki E, Manios E, Michas F, Vettou C, Toumanidis S, Pamboukas C, et al. The impact of nocturnal hypertension and nondipping status on left ventricular mass: a cohort study. Blood pressure monitoring. 2015;20(3):121-6.

211. Mozdzan M, Wierzbowska-Drabik K, Kurpesa M, Trzos E, Rechcinski T, Broncel M, et al. Echocardiographic indices of left ventricular hypertrophy and diastolic function in hypertensive patients with preserved LVEF classified as dippers and non-dippers. Archives of medical science : AMS. 2013;9(2):268-75.

212. Vassiliou V, Moyssakis I, Boki K, Moutsopoulos H. Is the heart affected in primary Sjogren's syndrome? An echocardiographic study. Clinical and experimental rheumatology. 2008;26(1):109.