

T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PRİMER SJÖGREN SENDROMUNDA İNFLAMATUAR BEL AĞRISI VE AKSİYEL SPONDİLOARTRİT SIKLIĞI

DR. RAFET EREN

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2012

T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PRİMER SJÖGREN SENDROMUNDA İNFLAMATUAR BEL AĞRISI VE AKSİYEL SPONDİLOARTRİT SIKLIĞI

DR. RAFET EREN

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof.Dr. MEHMET PAMİR ATAGÜNDÜZ

İSTANBUL 2012

İÇİNDEKİLER

Önsöz i
Özet ..... ii-iV
1.Girirş ve Amaç 1
2.Genel Bilgiler 2-24
2.1.Sjögren Sendromu 2-12
2.1.1.Tanı 2-5
2.1.2.Patobiyoloji 6-7
2.1.3.Klinik seyir 7-10
2.1.4.Tedavi 10-12
2.2.Spondiloartropati 13-24
2.2.1.Patobiyoloji 14-15
2.2.2.Klinik seyir. 15-16
2.2.3.Labaratuvar tetkikleri 16
2.2.4.Radyolojik tetkikler 16-17
2.2.5.Tanı 17-20
2.2.6.Tedavi 20-23
2.2.7.İnflamatuar bel ağrısı 23-24
2.2.8.Sakriliak görüntülemede BT'nin yeri 24
3.Materyal-Metod 25
4.Sonuçlar 26-30
5.Tartışma 31-36
6.Kaynaklar 37-45

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'ndaki eğitimim süresince iyi bir hekim olmam için çaba sarf eden başta Prof.Dr.İ.Çetin Özener olmak üzere bütün hocalarıma, eğitim sürem boyunca beraber çalıştığım tüm asistan ve uzman arkadaşlarıma, tez çalışmamdaki önemli katkılarından dolayı başta tez danışmanım Prof.Dr.Mehmet Pamir Atagündüz olmak üzere Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı öğretim üyelerine, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı öğretim üyelerine, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmunoloji Bilim Dalı öğretim üyelerine, Doç.Dr.İhsan Nuri Akpınar'a, Dr.Ferhat Ekinci'ye ve uzun öğrenim hayatım boyunca desteğini hiç esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr.Rafet EREN

Ağustos 2012

ÖZET

Primer sjögren sendromunda inflamayuar bel ağrısı ve aksiyel spondiloartropati sıklığı

Amaç

Primer Sjögren Sendromu(pSS)'da inflamatuar bel ağrısı ve aksiyel spondiloartropati (aksiyel SpA) sıklığını saptamak amaçlanmıştır.

Metod

Çalışmaya iki farklı merkezde, Revize Avrupa-Amerika klasifikasyon kriterlerine göre pSS tanısı ile takip edilen 85 hasta ve 100 sağlıklı kontrol dahil edildi. pSS hastalarına, inflamatuar bel ağrısını(İBA) saptayabilmek amacıyla İBA experleri tarafından hazırlanan ASAS kriterleri soruldu[2]. İnflamatuar bel ağrısı olan hastalar ASAS klasifikasyon kriterlerine uygun olarak Aksiyel SpA açısından incelendi[3]. Hastalara HLA-B27 taşıyıcılığı açısından flow sitometrik analiz yapıldı. Sakroiliit varlığı , Ferguson yöntemi ile direk grafi ve sakroiliak BT ile araştırıldı.Sonuçlar yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş, kronik inflamatuar hastalığı olmayan 100 sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

Sonuçlar

Çalışmaya alınan 85 pSS hastasının(K/E: 83/2) yaş ortalaması 49, 2±12 , 100 olguluk kontrol grubunun(K/E:98/2) yaş ortalaması 49,3±12 saptandı. Ortalama yaş iki grupta benzerdi. Primer Sjögren sendromu hastalarının ortalama hastalık süresi 7,3± 4 yıldı. İBA prevelansı pSS grubunda %24,7 (n:21), kontrol gurubunda %4(n:4) saptandı ($p<0,001$). İBA olan 21 pSS'lu hastanın 9'unda , sakroiliak grafide bilateral evre 2-3 sakroiliit, sakroiliak BT'de sakroiliit ile uyumlu kronik değişikler saptandı. İBA olan 4 sağlıklı kontrolün 2'sinde direk grafide bilateral evre 2 sakroiliit, sakroiliak BT'de sakroiliit ile uyumlu kronik değişikler mevcuttu(pSS vs.kontrol grubu: 9/85 vs. 2/100, $p=0,025$). Görüntülemeleri sakroiliit ile uyumlu olan 9 pSS hastasının 2'sinde HLA-B27 taşıyıcılığı saptandı, radyolojik sakroiliiti olan iki kontrol grubu olgusunda HLA-B27 taşıyıcılığı saptanmadı. Dokuz pSS hastası ve 2 kontrol grubu olgusu, Aksiyel SpA için ASAS klasifikasyon kriterlerini taşıyordu (pSSvs.kontrol grubu: 9/85,%10,6 vs. 2/100,%2.0 $p=0,025$).

Tartışma

Çalışmamızda PSS hastalarında inflamatuar bel ağrısı ve Aksiyel SpA sıklığının artmış olabileceğini saptadık. Çalışmamız ve literatürde yer alan diğer araştırmalar, SS ve Aksiyel SpA birlikteliğinin rastlantısal (co-incidental) olmaktan çok, ortak/benzer patogenetik mekanizmalar içerebileceklerini düşündürmektedir

SUMMARY

Prevalence of inflammatory low back pain and axial spondyloarthritis in primary Sjogren Syndrome

Objective

To determine the frequency of inflammatory low back pain and axial spondyloarthritis (Axial SpA) in patients diagnosed with primary Sjogren Syndrome (pSS).

Methods

Patients with pSS classified accordingto the Revised International Classification Criteria for Sjögren's Syndrome (SS) followed at two adjacent rheumatology outpatientclinics were enrolled to the study.(1)

pSS patients were assessed by a Standard questionnaire for the presence of chronic back pain andinflammatory back pain according to ASAS Inflammatory Back Pain Criteria by Experts (2). Patients with chronic back pain were than investigated for the presence of axial SpA according to ASAS classification criteria for axial SpA.(3)

pSS patients fulfilling the aforementioned criteria were tested for HLA-B27 status and further evaluated for the presence of sacroiliitis (SI) using pelvic X-ray (Ferguson's) and CT

Results were compared to a group of 100 consecutive age and sex matched patients followed for non-inflammatory chronic diseases at the outpatient clinics for internal medicine at the same institutions.

Results

There were85 patients in the pSS group (83 female and 2 male) and the control group consisted of mainly female patients (98 female and 2 male).Mean age did not differ between groups[pSSvs control: 49, 2(±12) vs. 49, 3(±12)]. Mean disease duration of pSS patients was

7,3 (± 4) years. Inflammatory back pain was more prevalent in pSS group (pSS vs. control group: 21/85, (%24,7) vs. 4/100, (%4.0), p<0,001).Nine out of the 21 pSS patients with stage 3 or 4 radiographic SI had chronic changes of SI on pelvic CT scans. In contrast, two control patients with inflammatory back pain had chronic changes on pelvic CT scans (pSSvs. control group: 9/85 vs. 2/100, p=0.025).Two out of nine pSS patients with inflammatory back pain were HLA-B27 positive tested at the time of abstract submission.

Nine pSS patients fulfilled the ASAS axial SpA classification criteria (pSS vs. control group: 9/85, %10.6 vs. 2/100, %2.0; p=0.025).

Conclusion

Our dataimplies that the prevalence of inflammatory low back pain, chronic changes of sacroiliitisand axial SpAmay be increased inpSS. The slightly higher than expected presence of HLA-B27in pSS group with inflammatory back pain may suggest that the sacroiliac joint involvement in pSSis more than co-occurrence of pSS and axial SpA.

Referanlar:

1. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, Daniels TE, Fox PC, Fox RI, Kassan SS, Pillemer SR, Talal N, Weisman MH; European Study Group on Classification Criteria for Sjogren's Syndrome. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis. 2002 Jun;61(6):554-8.

2. Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E, Dijkmans B, Dougados M, Khan MA, Leirisalo-Repo M, van der Linden S, Maksymowych WP, Mielants H, Olivieri I, Rudwaleit M.New criteria for inflammatory back pain in patients withchronic back pain: a real patient exercise by

experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS).Ann Rheum Dis. 2009 Jun;68(6):784-8.

3. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, Braun J, Chou CT, Collantes-Estevez E, Dougados M, Huang F, Gu J, Khan MA, Kirazli Y, Maksymowych WP, Mielants H, Sørensen IJ, Ozgocmen S, Roussou E, Valle-Oñate R, Weber U, Wei J, Sieper J.The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection.Ann Rheum Dis. 2009 Jun;68(6):777-83.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Sjögren Sendromu (SS) egzokrin bezlerin lenfositik infiltrasyonu ile karakterize, kronik sistemik, inflamatuar bir hastalıktır(1).Hastalığın etyolojisi bilinmemektedir(2). Gözyaşı ve tükrük bezlerinin tutulumuna bağlı ağız ve göz kuruluğu görülür(3). Gözyaşı ve tükrük bezleri dışında diğer egzokrin bezler, akciğer, böbrek, kan damarlarını da etkileyebilmekte ve nörolojik, gastrointestinal hematolojik bulgular görülebilmektedir(4-5). Hastalığın tek başına bulunması "primer" Sjögren sendromu (PSS) olarak tanımlanırken eşlik eden başka bir otoimmün hastalığın varlığında "sekonder" Sjögren sendromu (SSS) tanımı kullanılır(6).SSS birçok hastalıkla beraber syredebilir. Romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus (SLE), skleroderma en sık birlikte seyrettiği hastalıklardır(1-7).

Spondiloartropati (SpA) birbiriyle klinik özellikler ve genetik yatkınlık açısından benzerlikler gösteren klinik tabloların oluşturduğu bir grup inflamatuar hastalık için kullanılan ortak bir terimdir(8).Aksiyel spondiloartropati (Aksiyel SpA), SpA grubu hastalıkların prototoipidir. Temel özellikleri inflamatuar karakterde bel ağrısı (İBA) ve görüntülemede sakroiliitin saptanmasıdır.(9)

Yapılan bir çok araştırmada spondiloartropati tanısıyla takip edilen hastalarda sjögren sendromu prevelansının kontrol grubu ve toplum taramaları ile kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır.

Bu çalışmanın amacı Primer Sjögren Sendromu tanısıyla takip edilen hastalarda inflamatuar bel ağrısı ve aksiyel spondiloartropati sıklığının saptamasıydı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Sjögren Sendromu

Sjögren Sendromu egzokrin bezlerin lenfositik infiltrasyonu ile karakterize, kronik, sistemik, inflamatuar bir hastalıktır(1). Hastalığın etyolojisi bilinmemektedir(2). SS için hiçbir semptom, tetkik yada belirti patognomik değildir(10). Tanıya genellikle hastanın klinik, histopatolojik ve serolojik değerlendirilmelerinden toplanan bilgilerle ulaşılır(11). Gözyaşı ve tükrük bezlerini tutulumuna bağlı ağız ve göz kuruluğu görülür(3). Gözyaşı ve tükrük bezleri dışında diğer egzokrin bezler, akciğer, böbrek, kan damarlarını da etkileyebilmekte ve nörolojik, gastrointestinal hematolojik bulgular görülebilmektedir(4-5). Hastalığın tek başına bulunması "primer" Sjögren sendromu olarak tanımlanırken eşlik eden başka bir otoimmün hastalığın varlığında "sekonder" Sjögren sendromu tanımı kullanılır. SSS ile en sık birlikteliği olan romatolojik hastalık romatoid artrittir(6).Kadın erkek oranı 9/1 dir. Yapılan çalışmalarda SS prevelansı %0.1-%4.8 olarak saptanmıştır(12-13). Bu farklılık, kullanılan tanı kriterlerinin farklı olmasından kaynaklanmaktadır(14).

SS patogenezinde iki ana otoimmun mekanizma rol oynar. Bunlar; B lenfosit hiperaktivitesi ve egzokrin glandların fokal lenfositik infiltrasyonudur(15). T hücreleri tükrük bezlerinin infiltrasyonunda, B hücreleri ise inflamatuar yanıt oluşumunda rol oynar. İnfiltrasyon bölgesinde çoğunluğu oluşturan CD4 T hücreleridir(4/5), B hücrelerinin oranı ise (1/5)'tir. Sjögren Sendromunda epitelyal hücreler antijen sunma görevini üstlenmişlerdir. Bu hücrelerin T hücrelerine antijen sunmasıyla T hücrelerinden sitokinler salınır ve B hücreleri aktive olarak inflamatuar yanıt başlatılmış olur. Epitelyal hücrelerin karakteristik özelliklerinde farklılıklar olduğu düşünülmektedir (16).

2.1.1.Tanı

Sjögren Sendromu tanısında revize Avrupa-Amerika konsensus kriterleri kullanılır(17).(Tablo-1)

Tablo1-Revize Avrupa-Amerika Konsensus kriterler

- ***1-Oküler semptomlar (en az bir tanesi +)***
  - 3 aydan fazla zamandır günlük, devamlı, rahatsız edici göz kuruluğu
  - Gözlerinde tekrarlayıcı kum yada çakıl taşı hissi
  - Gün de 3 kereden fazla göz damlası kullanma ihtiyacı
- ***2. Oral semptomlar (en az bir tanesi +)***
  - 3 aydan fazla zamandır her gün ağızda kuruluk hissi
  - Erişkin yaşta iken tekrarlayıcı ya da kalıcı tükrük bezi şişliği
  - Kuru gıdaları yerken sıklıkla sıvı içme ihtiyacı
- ***3-Oküler bulgular (en az bir tanesi +)***
  - Schirmer testi (anestezi uygulanmadan <5mm 5 dk)
  - Rose Bengal veya diğer boyama skorları (>4 van Bijsterveld skorlamasına göre)
- ***4-Histopatoloji: Minör gland biyopsisinde saptananbir focus skorlaması >1.***
  - Bir focus en az 50mononükleer hücre kümesi olarak tanımlanır. Fokus skoru ise 4 milimetrekarelik glandüler dokudaki fokus sayısı olarak tanımlanır.
- ***5-Tükrük bezi tutulumu: Aşağıdaki 3 testten en az bir tanesi pozitifse objektif tükrük bezi tutulumuolarak tanımlanır.***
  - Tükrük bezi sintigrafisinde gecikmiş uptake, azalmış konsantrasyon
  - Parotis sialografisinde siyalektazi gelişmesi(major kanalda tıkanıklık olmadan)
  - Tükrük sekresyonunun stimüle edilememesi(< 1.5 ml 15 dk)
- ***6-Otoantikorlar: (en az bir tanesi +)***
  - Ro (SSA) veya La (SSB) antijenlerine karşı antikor veya her ikisininde varlığı.

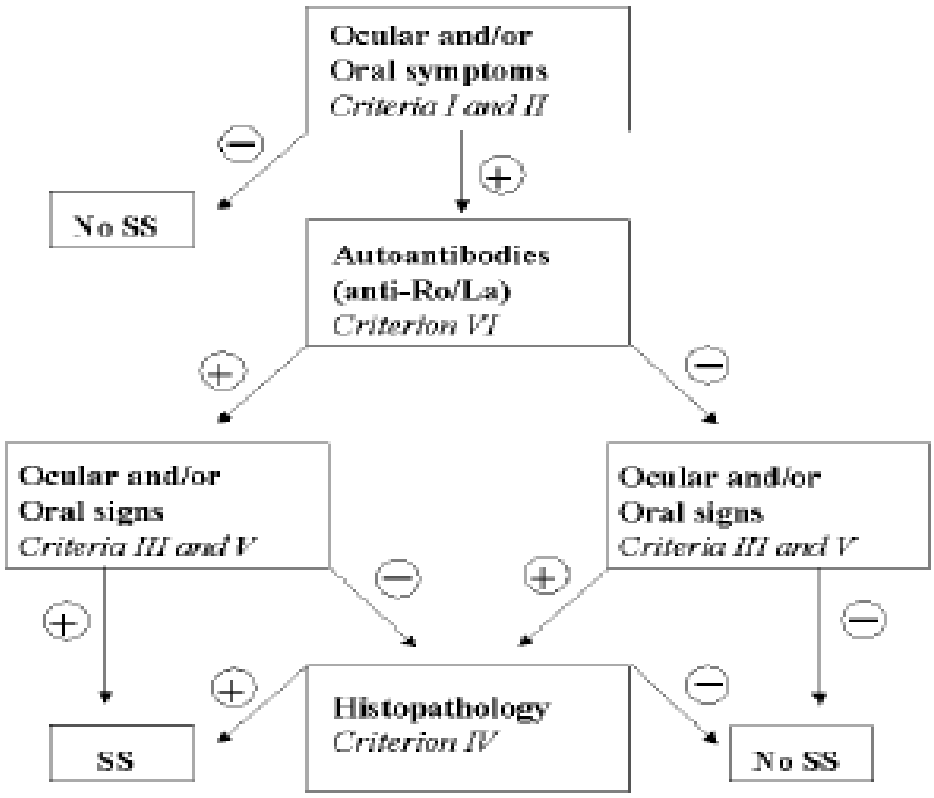
Primer Sjögren sendromu: Potansiyel ilgili bir hastalık olmaksızın

1-Yukardaki altı kriterden dört tanesinin varlığı (bir pozitiflik mutlaka histoloji veya serolojide olacak).

2-Dört (3-4-5-6) objektif kriterden üçünün varlığı.

Dışlama kriterleri: Önceden var olan Lenfoma ,AIDS, sarkoidoz, graft versus host hastalığı, sialodenozis tanısı ve anti-depresan, antihipertansif , nöroleptikler, parasempatolitik ilaçların kullanımı(17).

Şekil 1-Sjögren Sendromu tanı şeması(17 numaralı kaynaktan alınmıştır)



2.1.2.Ayırıcı tanı

Bir çok durum Sjögren sendromunda görülen klinik tabloya benzer klinik seyir göstererek tanıda güçlüğe neden olur. PSS tanısı konmadan sicca benzeri tabloya neden olan RA, SLE, Sarkoidoz gibi otoimmun hastalıkların ekarte edilmesi gerekir(14).

Göz kuruluğu ve Gözde batma hissine neden olan durumlar:

- A vitamini yetmezliği müsin salgısının azalmasına neden olarak göz kuruluğuna neden olur(18-19).
- Kronik blefarit ve kronik konjuctivite(20-21).
- Göz kırpmayı engelleyen travma veya nörolojik problemler(22-23).
- Uzun süreli bilgisayar kullanımı gerektiren işlerde çalışanlarda görülen göz kuruluğu(24-25).
- Amiloidoz, sarkoidoz, lemfoma, Ig-4 ilşikili hastalıklar gibi gözyaşı bezi infiltrasyonuna neden olan hastalıklar
- Postmenapozal dönemde görülen düşük östrojen düzyleri(26-27).
- Antikolinerjik ilaç kullanımı
- Herpetik(simpleks veya zoster) göz lezyonları
- Korneal ablazyon

Ağız Kuruluğuna neden olan durumlar:

- Antikolinerjik ilaç kullanımı
- Kronik obstrüksiyonun neden olduğu siyaloadenit
- Hepatit C, HIV, HTLV-1, EBV gibi viral hastalıklar.
- Baş ve boyun kanseri tedavisinde verilen Radyoterapi
- Ig-4 ilişkili hastalıklar

Bunun yanısıra tek taraflı yada çift taraflı tükrük bezi şimesine neden olan akut veya kronik bakteriyel ve viral hastalıklar, tükrük bezi maligniteleri, granülomatöz hastalıklar, yeme bozuklukları, alkolizm, akromegali, Diabetes mellitus ve Ig-4 ilişkili hastalıklar, SS ile ayırıcı tanısı yapılması gereken durumlardır (28-29-30-31-32-33-34-35).

2.1.3.Patobiyoloji

SS egzokrin bezlerin lenfositk infiltrasyonu ve B lenfosit hiperaktivitesi ile karakterizedir(36). İnfiltrasyon bölgesinde çoğunluğu oluşturan hücrelerin(4/5) T hücreleri olduğu, B hücrelerinin oranının daha az (1/5) olduğu saptanmıştır. Sjögren Sendromunda epitelyal hücreler antijen sunma görevi üstlenmişlerdir. Epitelyal hücrelerin T hücrelerine antijen sunmasıyla, B hücreleri aktive olarak inflamatuar süreci başlatır(16).

1-Otoimmunitenin tetiklenmesi:

Belirli bir genetik altyapısı olanlarda başta Hepatit C, HIV-1, HTLV-1, EBV gibi minör tükrük bezlerinde sialedenite neden olan virüsler, ilaçlar, hormonlar ve ultraviole ışınlar gibi çevresel faktörlerin otoimmuniteyi tetiklediği düşünülmektedir(37-38-39). Yine başta virüsler olmak üzere birçok intrensek ve ekstrensek olay apoptozisi tetiklemektedir. Minör tükrük bezlerinin asiner epitel hücrelerinin etrafında yoğun CD8 T lenfositlerin olduğu ve bu hücrelerin apoptozisi tetiklediği düşünülmektedir. Apoptozis ile intrasellüler otoantijenler açığa çıkarak otoimmun cevabın tetiklendiği düşünülmektedir(37).PSS tanısı olan hastalarda immunogenetik çalışmalarda HLA-B8, DR3 ,ve Drw52 'nin daha sık olduğu saptanmıştır(1-36-37).Hastaların çoğu etnik ve ırk özelliklerinden bağımsız olarak DQA1,0501 aleli taşımaktadırlar(36-37).

2-Otoimmun Yanıtın Gelişmesi

B Lenfosit Hiperaktivitesi: SS'nun en önemli bulgusu Hipergammaglobulinemidir(37). Hastaların serumlarında sıklıkla Romatoid faktör (RF) gibi organ spesifik olmayan antijenler, nükleer antijenler ve Ro/SS-A ve La/SS-B gibistoplazmik antijenlere karşı birçok otoantikor bulunmaktadır(36). En önemlileri SS'na özgü olmayan erken hastalık başlangıcı, daha uzun süreli hastalık, tükrük bezi büyümesi, minör tükrük bezlerinin lenfositik infiltrasyon ağırlığı, lenfadenopati, purpura, vaskülit gibi ekstraglandüler tutlumla ilişkili olan Ro/SS-A veLa/SS-B antijenlerine karşı otoantikor varlığıdır(36).

Ekstraglandüler tutulumu olan hastaların çoğunun serum ve idrarında monoklonal immunglobulinler, hafif zincirler ve mikst monoklonal kriyolobulinler saptanır. Bunlar SS'nda lenfoma gelişimi ile ilişkili bulunmuştur(36).

2.1.4.Klinik seyir

Gözyaşı ve tükrük azlığına bağlı kronik ağız (kserotomi) ve göz kuruluğu (keratokonjuktivitis sicca) hastalığın karakteristik bulgularıdır(10). Bu semptomlar yaşla birlikte artmaktadır. Yapılan çalışmalarda yaşlı sağlıklı bireylerin minör tükrük bezi biopsilerinde, bezlerde fibrozis ve atrofi olduğu saptanmıştır. Bu bulgu Sjögren Sendromu olan bireylerde yaşlanmayla ağız ve göz kuruluğunun artmasını açıklamaktadır(1).

Ağız kuruluğu

Tükrük bezi tutulumuna bağlı ağız kuruluğu saptanır. Major salgı bezlerinde büyüme PSS hastalarında %25-66 oranında görülürken; SSS hastalarında sık gözlenen bir bulgu değildir. Hastalara SS tanısı konsa bile tek taraflı salgı bezi büyümesinde bakteriyel enfeksiyon veya tümör ayırıcı tanısı açısından değerlendirilmelidir(10). Ayrıca burun, farinks, trakea ve bronşlardaki nemlendirici bezlerde tutulabilir. Ağız florasında bolca bulunan aerobik ve anaerobik bakteri florasında değişiklik saptanabilir, buna bağlı olarak oral candidiyazis ve peridontal hastalıklar saptanabilir(7-10).Fizik muayenede saptanan dilde filiform pappillaların atrofisi ve yüzeyinde düzleşme tipiktir, oral mukoza, dil ve dudaklarda kuruma saptanır(10-38). Hastalar katı gıdaları yutma güçlüğünden, uzun süreli konuşmada ağız kurumasından, sık tekrarlaya diş çürüklerinden ve gece susuzluk hissiyle uyanıp su içmeden yakınırlar(1-10-38).

Göz kuruluğu

Hastalarda gözyaşı yapımında azalma mevcuttur. Göz kuruluğu kornea ve konjuktiva epitelinde iritasyona ve harabiyete neden olur. Epitel hasarına bağlı olarak göz yüzeylerinde keratinleşme ve konjiktiva fornikslerinin normal yapısında bozulma saptanır. İlerlemiş göz kuruluğu olan bireylerde korneanın ülserleşmesi, damar yapısının bozulması ve skarlaşmasına bağlı olarak görmede bozulma saptanabilir(2-7-10).

Korneada meydana gelen hücre kaybına bağlı olarak hastalarda fotofobi gözlenebilir(1-10). Gözde kum varmış hissi ve yanma-batma şikayetleri hastalar tarafından sık söylenen şikayetlerdir, ayrıca hastalarda sigara dumanı, toz ve ışığa karşı intolerans gelişmesi mümkündür(10).

Ekstraglanduler sistem tutulumları

PSS tanısı olanların yaklaşık yarısında ekstraglanduler tutulum görülmekte fakat genelde bu sistemik belirtiler hafif seyretmektedir. Kolay yorulma ve düşük derece ateş klinik olarak belirgin ekstraglanduler hastalığı olanlarda daha sıktır(8-10).

Kas ve iskelet sistemi

Hastaların çoğu yorgunluktan şikayet ederler, myalji ve artralji sık görülen semptomlardır. Hastaların %12-30 unda fibromyalji saptanır. Genellikle büyük eklemleri tutan hafif seyirli non erozif artrit ve simetrik poliartrit görülebilir(1-10-38-40).

Solunum Sistemi

PSS'nda solunum sistemi tutulumu sık olmasına rağmen tutulum genelde subkliniktir(10-38). Trakea ve bronşlardaki kuruluğa bağlı olarak gelişen kuru öksürük sık rastalana bir semptomdur. Burun, farinks ve larinksde salgı yetmezliğine bağlı epistaksis, ses kısıklığı gelişebilir(10-39).Yüksek çozünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT) tetkiğinde, bronşiolar lenfosit infiltrasyonuna, bronş ve peribronşlarda duvar kalınlaşmasına, foliküler bronşiolit bulgularına rastlanabilir. Çoğunlukla interstisyel akciğer tutulumu subkliniktir(1-10-15-38-39). Akciğer görüntülemelerinde saptanan nodül ve/veya mediastinal lenfadenopati her zaman lenfoma açısından araştırılmalıdır(10).

Gastrointestinal ve hepatobilier sistem

Farinks ve özefagustaki kuruluğa bağlı olarak görülen disfaji sık rastlanan bir bulgudur(1-10-38). Gastrik mukozada minör tükrük bezlerine benzer şekilde lenfositik infiltrasyon görülebilir. Kronik atrofik gastrit saptanabilir(2-10).PSS hastalarının ince

barsak biopsilerinde %15 düzeyinde çölyak benzeri bulgular saptanmıştır(10-38-39). SS hastalarında karaciğer tutulumu nadirdir. Ancak primer bilier sirozu olan hastaların %50-80'inde sicca benzeri semptomlar görülebilir(10-41).

Üriner sistem

SS hastalarının 1/3'ünde distal tubullerde hidrojen iyonu sekresyonunda yetersizliğe bağlı olarak tip 1 Renal tubuler asidoz görülür. Ama çoğunlakla subklinik seyreder(1-38-42). Fakat bu hastalarda artan böbrek taşı oluşum sıklığı bazı hastalarda böbrek yetmezliği gelişimine yol açabilmektedir(38). 471 primer SS hastasının 10 yıllık takibinde %4 oranında klinik açıdan önemli interstisyel nefrit veya glomerulonefrit saptanmıştır. İnterstisyel nefrit genelde benign seyrederken, glomerulonefrit (memebranoproliferatif, mesengioproliferatif) olan hastalarda klinik kronik böbrek yetmezliğine ilerleyebilmektedir(42).

Genital tutulum

Eksternal genital organların ve apokrin glandların sekresyonlarında azalmaya bağlı vulva ve vajinada, kuruma ve atrofi saptanır. Buna bağlı olarak diSpAroni ve mantar enfeksiyonu görülmesi sık rastlanır(1-41).

Cilt ve damarlar

SS hastalarının %20-30'unda küçük damarların inflamatuar hastalıkları saptanır. Hastaların %35'inden fazlasında Reynoud fenomenine rastlanmaktadır. Anti-sentromer antibody'si olan PSS hastalarında yapılan tırnak yatağı kapilleroskopisinde skleroderma benzeri lezyonlar saptanabilmektedir. Ciltte palpabl purpura yada peteşilerle giden cilt vaskülitleri sık görülmektedir. Yüz ve gövdede tekrarlayan ürtikerler sık görülmektedir. Viseral organ tutulumu ile seyreden sistemik nekrotizan vaskülit görülmekle beraber çok nadirdir(10).

Nörolojik tutulum

SS hastalarında sensoriyal/sensorimotor poinöropati veya küçük damar tutulumuna bağlı mononöritis multipleks görülebilir(1-10-38). Başta optik, trigeminal

ve fasiyal sinirler olmak üzere kranial sinir tutulumu saptanabilir. Hemiparezi, nöbetler, serabeller sorunlar gibi şikayetler hastalar tarafından tanımlanmasına rağmen, santral sinir sistemi tutlumu tartışmalıdır(1-38).PSS hastalarının küçük bir kısmında hafif seyirli nöropati görülebilir(43).

SS ve lenfoma

Çeşitli çalışmalarda SS tanısı almış hastaların 5-8 yıllık takiplerinde lenfoma gelişme oranı %4-6 arasında saptanmıştır(10-44-45). Non-Hodgkin Lenfoma gelişme riski, normal populasyona göre 44 kat artmıştır(46). Bu hastalarda yapılan immunuhistoloji çalışmaların sonucunda, lenfomanın stoplazmasında IgM kappa immunglobulin eksprese eden hücrelerden kaynaklandığı saptanmıştır(38). SS'nda maligniteye progresyon için serum IgM seviyelerindeki azalma ve RF'ün negatifleşmesinin ipucu olduğu saptanmıştır(44). NHL gelişmiş 33 hastayı içeren bir çalışmada, düşük dereceli Marjinal Zone B hücreli lenfomanın baskın tip olduğu saptanmıştır. Vakaların çoğunda hastalığın klinik seyri iyidir. Ekstranodal tutulum çok nadirdir ve tükrük bezi tutulumu%55 olarak saptanmıştır(45).

Prognoz

Hastaların çoğunda glanduler sicca bulguları ve serolojik profil hastalık seyri boyunca aynı kalır(47-48). Geç Dönemde ortaya çıkan lenfoma ve glomerulonefrit dışında sistemik bulgularda da progresyon beklenmez. Palpabl purpura varlığı, kompleman düşüklüğü ve mikst monoklonal kryoglobulin olması kötü prognostik faktördür(47-48-49). PSS hastaları normal yaşam süresine sahiptirler(1-49).Ama kötü prognostik faktörü olanlarda yaşam süresi kısalabikmektedir(40-47)

2.1.5.Tedavi

Hastalığın seyrine etki edebilecek bir ilacı gösteren klinik bir çalışma yoktur. Hasta takipleri ve tedavide amaç semptomları rahatlatmak, mukozal kuruluğu azaltmak, hastalığın komplikasyonlarını erkenden tanımak ve tedavi etmektir(50). Yapılan çalışmalarda immunomodülatör ilaçların SS hastalarında sicca semptomlarının giderilmesinde etkisiz olduğu saptanmıştır. Yapılan çoğu çalışmada düşük doz steroid,

metotreksat, azotiopürin ve siklosporinin gözyaşı ve tükrük salgısı üzerine belirgin olumlu etkisi saptanamamıştır. Randomize kontrollü çalışmalarda Anti-TNF ajanlarında sicca semptomları üzerine beklenen olumlu etkiyi sağlamadığı saptanmıştır. Anti-TNF tedavinin ekstraglandüler semptomların tedavisinde kullanılması düşüncesi hakimdir. B hücre hiperaktivitesi ve hipergammaglobulinemi ile seyreden SS tedavisinde anti-CD20 antikoru olan Rituksimabın kullanımı akılcı görünmekle beraber olgu sunumu düzeyindeki veriler bu düşünceyi desteklemektedirler(51).

Glandüler Belirtilerin Tedavisi

Göz kuruluğu

Tedavinin ana amacı keratokojuctivitis siccayı önlemek, gözyaşı salgısını stimule etmektir. Diüretikler, antihipertansifler, antidepresan ilaçlar ve antihistaminik ilaçlar dikkatli kullanılmalıdır(52-53). Kuru göz tedavisinde yapay gözyaşları , gözyaşını uyaran preperatlar ve kayganlık oluşturan lubrikan maddeler kullanılmaktadır(38). Gözyaşı salgısını arttırmak için Pilokarpin, Cevimeline hidrokloride gibi muskorinik aktivitesi olan kolinerjik ajanlar kullanılabilir(51). Lokal veya sistemik kortikosteroidler immun direnci azaltıp, enfeksiyon riskini arttırdıklarından kullanımları önerilmez(38-54). Gözyaşı bezinin asiner hücrelerinden prolaktin reseptörlerini uyararak etki ettiği düşünülen Siklosporin A içeren göz damlaları göz yüzeyindeki inflamasyonu geriletmek amacıyla verilebilir(1-7-38). Bir hastada gözde kuruluk yakınmalarının hızla artması veya aşırı mukus üretiminin bulunması durumunda hasta enfeksiyan açısında araştırılıp gerekirse antibiyotik tedavisi verilmelidir(38-54).

Ağız kuruluğu

Tedavinin ana amacı tükrük salgısını arttırmak ve dental hastalıkları önlemektir(52-53). Hastalara bol su içmeleri, gerektiğinde tüksük salgısını arttıracak limonlu gıdalar almaları tavsiye edilir. İlerlemiş vakalarda suni tükrük kullanılabilir. Dental hastalıkları minumuma indirgemek için sık diş hekimi kontrolü önerilir(1-54). Tükrük bezi salgısını arttırmak için Pliokarpin gibi muskarinik aktivitesi olan kolinerjik ajanlar kullanılabilir(54). Min ve ark. hidroksiklorokin tedavisinin tükrük bezindeki

epitel hücrelerinde metalloproteinaz 9'u inhibe ederek terapatik etkisi olduğunu saptamışlardır(55). Bunun yanında hidroksiklorokinin SS'na bağlı artralji, myalji, artrit gibi kas-iskelet tutulumunda ve anemi, trombositopeni gibi hemotolojik bulguları olanlarda fayda sağladığı düşünülmektedir(1-10-54).

Ekstraglanduler Tutulumların Tedavisi

Ekstraglanduler tutulumların tedavisi tablo2 'de özetlenmiştir.

Tablo 2-Ekstraglanduler tutulumların tedavisi(1 numaralı kaynaktan alınmıştır)

• Artralji,myalji • Anemi, trombositopeni • Reynaud fenomeni • İnterstisyel akciğer fibrozisi, glomerulonefrit,vaskülit,nöropati • Renal tubuler asidoz • Vasküler tromboz • Lenfoma	➢ SOAİİ'lar ➢ Hidroksiklorokin ➢ Nifedipin ➢ Steroid veya siklofosfamid (bir, iki ay intervallerle) ➢ NaHCO3 veya sodyum sitrat ➢ Antikoagülan ➢ Uygun tedavi

2.2.SPONDİLOARTROPATİ

Spondiloartropati(SpA) birbiriyle klinik özellikler ve genetik yatkınlık açısından benzerlikler gösteren bir grup hastalık için kullanılan ortak bir terimdir(8). En sık görülen ortak klinik özellikler; aksiyal eklem inflamasyonu, asimetrik oligoartrit, daktilit ve entezittir. İlave olarak genital ve deri lezyonları, göz ve barsak inflamasyonu, öncesinde vaya hastalık aktivitesi devam ederken olan infeksiyon ve insan lökosit antijeni(HLA)-B27 ile olan güçlü birlikteliktir(56).

Spondiloartropati grubu hastalıklar;

- Undiferansiye spondiloartropti(USpA)
- Ankilozan Spondilit(AS)
- Reaktif Artrit
- Psöriatik Artrit
- İnflamatuar Barsak Hastalıkları ile birlikteliği olan Spondiloartropati (İBH SpA)
- Jüvenil başlangıçlı Spondiloartropati(Jüvenil SpA)(14)

SpA'ler dominant belirti ve bulgularına göre Aksiyal Spondiloartropati ve Periferik spondiloartropati olarak sınıflandırılmışlardır. Bu ayrımın yapılmasında SpA'deki periferik artritin farklı genetik yatkınlıktan olabileceğini gösteren aile çalışmalarının olması ve Sülfosalazin, NSAİD gibi ilaçların, aksiyel ve periferik SpA hastalarında farklı etki göstermesi etkili olmuştur(57).

Amerika'da yaşayan beyaz ırkta SpA sıklığı yaklaşık olarak %0,5-2 arasında saptanmıştır. Etnik kökenlerdeki farklılığa bağlı olarak bu oran farklı toplumlarda değişmektedir(58). AS ve USpA en sık görülen SpA türleridir(59).

Yapılan çalışmalarda HLA-B27 ile birlikteliği en fazla olan alt grup AS'dir(%90-95) (14).

2.2.1. Patobioloji

Aksiyel SpA sakroilik aklemlerde ve entezislerde subkondral kemiğin inflamasyonu ile karakterizedir(60). İmmunokimyasal çalışmalar entezit bölgelerinde osteklastik aktivitesi olan Cathepsin-K ve metalloproteinase-1'in mevcudiyetini saptamıştır(59). Yapılan çalışmalarda T hücrelerinin, B hücrelerinin ve kemik iliği makrofajlarının neoangiogenesis ile ilişkili olduğunu saptamıştır(57-61) . AS tipik olarak agrekan ve tip2 kollojenden zengin, simfizis pubis, intervertebral disk, manubrium sterni, aort duvarı, anterior uvea, arterlerin media katmanı gibi fibrokıkırdak içeren bölgeleri tutar(62). İnsan kıkırdak proteoglikanı ve fetal tip 2 kollojen enjekte edilip bu maddelere karşı humoral ve hücresel bağışıklık oluşturulması ile spondiloartrit elde dilmiştir(63). SpA'lerin etyopatogenezi tam olarak aydılatılamamıştır. Üstünde en çok durulan konular genetik yatkınlık ve bu genetik yatkınlığı olan insanlardaki enfeksiyonlardır(64-65). SpA ile ilgili birçok HLA ve HLA dışı gen araştırılmıştır. Ama üstünde ençok durulan HLA-B27'dir. HLA B-27 ABD'de yaşayan AS hastalarının 90-95'inde bulunmaktadır(66)(tablo-3)

Tablo-3-SpA grubunda yer alan hastalıklar ve bunların HLA B-27 ile ilişkisi (65 numaralı kaynaktan alınmıştır)

	HLA B-27 (%)
• ***Ankilozan Spondilit***	➢ ***90***
• ***Reaktif Artrit***	➢ ***63-75***
• ***Psöriyazis(sakroiliit ile birlikte)***	➢ ***50***
• ***İBH SpA***	➢ ***50***
• ***Jüvenil SpA***	➢ ***90***
• ***Undiferansiye SpA***	➢ ***90***

Aynı toplumdaki sağlıklı bireylerdeki sıklığı %3-8'dir(66). HLA-B 27'nin klasik görevi protein yıkımı ile oluşan peptitleri CD8+ T lenfositlerine sunarak aktive olmalarını sağlamaktır(67). AS de HLA-B27'nin olası rolü, bazı bakterilere karşı T

hücrelerinin sitotoksik etkisi için sunulan peptitlerin artritojenik olduğu ve bunun sonucu olarak Sitotoksit T hücrelerinin konağın kendi dokularına yönelmesi sonucu gelişen oto-immunitedir (68) . Diğer bir düşünce HLA B-27'nin peptitleri bağladıktan sonra hatalı bir şekilde katlandığı ve çeşitli genleri aktifleyerek pro-inflamatuar sitokinleri aktive ettiğidir(69-70). Yapılan endoskopik çalışmalarda aktif eklem hastalığı olan AS'lilerin %60'ında intestinal inflamasyon saptanmıştır. Bunun yanında SpA'si olan hastaların serumlarında kleibsiella pnömoniae, eshericia coli ve proteus mirabilis gibi patojenlere karşı artmış IgA düzeyleri saptanmıştır. Konağın intestinal bakterilere maruziyeti sonucu HLA-B27 molekülünün fonksiyonlarında bozulma olduğu düşünülmektedir(62-71). Braun ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada AS hastalarının sakroiliak eklemlerinden alınan sinovyal sıvı biopsisinde TNF-alfa düzeyinin çok yüksek olduğu saptanmıştır(72). Rutwaleit ve ark. AS'li, HLA-B27(+) sağlıklılar ve HLA-B27 (-) bireylerin karşılaştırıldığı bir çalışmada periferik kandaki TNF(+) T hücre oranının AS'li hastalarda sağlıklara kıyasla daha düşük olduğu saptanmıştır(73). AS'li hastalarda TNF-alfa blokerlerinin kullanımı ile görülen dramatik yanıt TNF-alfa'nın SpA patogenezinde major rol oynadığını göstermektedir. Ama bazen tam yanıt alınamamaktadır. Bu da başka sitokinlerin farklı mekanizmalarla AS patogenezinde rol alabileceğini düşündürmektedir. Gen çalışmalarında AS genleriyle ERAP-1, IL23R ve IL-1R2 sitokinlerinin ilişkili olduğunu saptamıştır(14).

2.2.2.Klinik seyir

SpA semptomları muskuloskletal semptomlar, genital, deri ve mukoza lezyonları, göz tutulumu ve barsak mukozasının inflamasyonudur. En sık görülen muskuloskletal lezyonlar inflamatuar bel ağrısı, periferik artrit, entezit ve daktilitttir(14).

İnflamatuar bel ağrısı SpA grubu hastalıklarda en sık görülen semptomdur ve hastaların %70'inde saptanır(58). Periferik artrit genelde akut başlangıçlı, çoğunlukla büyük eklemleri tutan, asimetrik oligoartrit şeklinde seyreder(74). Entezit büyük oranda SpA'ya spesifik bri bulgudur. En sık gözlendiği klinik durum topuğun şişmesine neden olan aşil tendonunun başlangıç yerindeki entezittir(57). Daktilit SpA'de sık görülen ama

tbc, sarkoidoz, sifiliz, orak hücreli anemi, gut gibi bir çok hastalıkta da görülebilen bir semptomdur(75).

En sık saptanan inflamtuar göz tutulumları konjuctivit ve üveittir. Konjuctivit genelde geçicidir ve birkaç haftada şiddeti azalarak geriler. SpA'de asıl ciddi problem çoğunlukla akut, tek taraflı olan ve hastaneye başvuru nedeni olabilen anterior üveittir(76). Hastalar gözde kızarma, ağrı ve fotofobi ile başvurabilirler. Tedavide genelde lokal kortikosteroid veya midriatikler kullanılır(14).

SpA'li hastaların 2/3'ünde inflamatuar barsak lezyonları saptanır. İnflamasyon akut bir enfeksiyona ikincil olabildiği gibi, kronik inflamatuar barsak hastalığına bağlı da olabilir(56).

2.2.3.Labaratuvar tetkikleri

Hastaların bir bölümünde Sedimantasyon ve CRP gibi akut faz reaktanları artmıştır. CRP artışı hastaların %50'lik kısmında yükselen ve Uluslararası spondiloartropati değerlendirme grubu(ASAS) klasifikasyon kriterlerinde kullanılan bir parametredir. SpA semptomları ile başvuran hastalar Reaktif artrit nedenli olabileceğinden enfeksiyonlar açısından sorgulanıp tetkik edilmelidirler(77).

HLA-B27 sağlıklı bireylerde de sık görülen ve tek başına pozitfliği SpA tanısı koydurmamasına karşın SpA hastalarının büyük çoğunluğunda pozitif olduğundan SpA düşünülen hastlarda istenmesi gereken bir tetkiktir(78).

2.2.4.Radyolojik tetkikler

Direk grafi

Direk grafilerde sakroiliitin görülmesi semptomların başlamasından 6-8 yıl sonrasını bulabilmektedir. Hastaların önemli bir kısmında semptomlar başladıktan sonra radyografik sakroiliit görülürken, %10-30'unda semptomlar başladıktan çok kısa süre sonra, çok az hastada(%10-15) hiç bir zaman radyografik değişiklik ortaya çıkmayabilir. Direk grafi sakroiliiti saptayabilmek amacıyla eklem yapısının en iyi görüldüğü açılarla (Ferguson veya oblik) çekilmelidir. Direk grafide sakroiliit

derecesini saptamak amacıyla modifiye New York kriterleri kullanılmaktadır. (79) (Tablo-4).

Tablo-4-Sakroiliitin New-York Ölçütlerine Göre Derecelendirilmesi

- ***0-normal;*** Sakro iliak eklem normal görünümde
- ***1-kuşkulu;*** özgül olmayan değişimler var
- ***2-minimal sakroiliit;*** eklem kenarında hafif skleroz, minimal erozyon, eklem aralığında yalancı genişleme
- ***3-orta derecede sakroiliit;*** eklemin her iki kenarında kesin skleroz, kenar netliğinin kaybolması, bulanık görünüm, erozyonlar, eklem aralığında daralma
- ***4-ankiloz;*** eklemde tam füzyon

Manyetik Rezonans(MR)

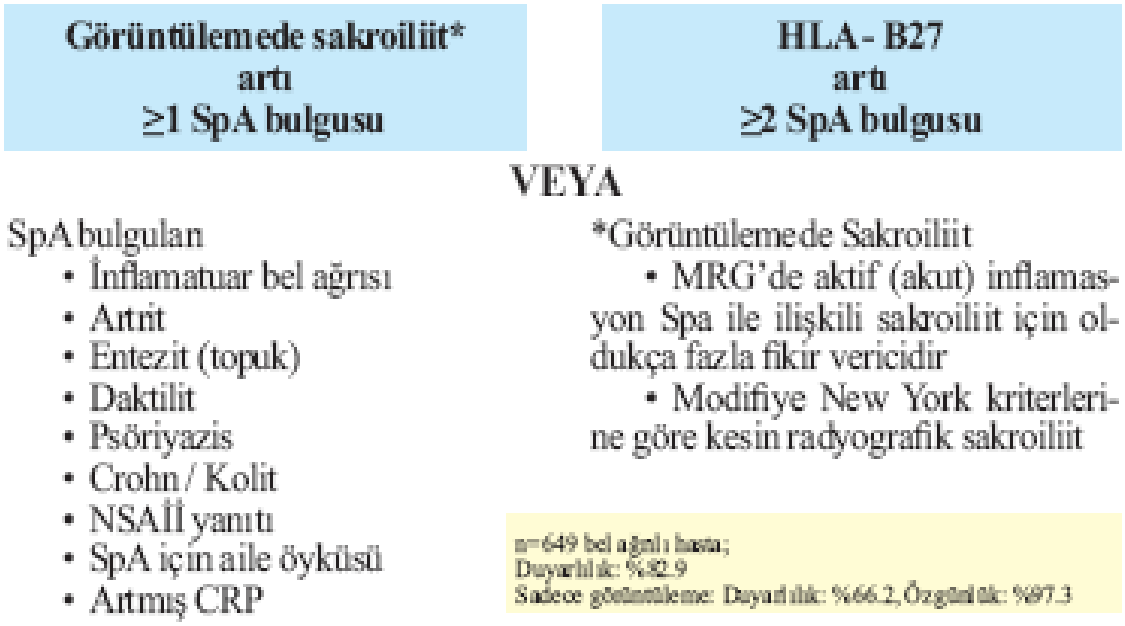
MR genelde SpA şüphesi olan ama direk grafi bulguları normal olan hastalarda kullanılır. İnflamatuar bel ağrısı olan ve direk grafisi normal olan hastaların birçoğunda subkondral kemik iliği ödemi, entezit ,sinovit ve eklemde sinovyal sıvı artışı gibi inflamatuar değişiklikler MR ile saptanabilir. Birbiri ardına iki ardışık MR kesitinde veya bir kesitte birden fazla alanda kemikiliği ödemi olması sakroiliit olarak tanımlanmaktadır. MR, SpA klinik bulguları olan bir hastada tanıya yardımcı bir metod dur(79).

2.2.5.Tanı

SpA tanısı koyabilmek için klinik, labaratuvar ve radyografik görüntüleme sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. ASAS; hem aksiyel bulguların ön planda olduğu SpA hastalarına yönelik, hem de periferal bulgular ön planda olduğu SpA hstalarına yönelik sınıflandırma kriterleri bildirmiştir.(79)(Tablo-5) SpA şüphesi ile başvuran hastaya yaklaşım şekil 2'de özetlenmiştir(Şekil 2).

Tablo 5-Asiyel SpA için ASAS sınıflama kriterleri(57 numaralı kaynaktan alınmıştır)

Bel ağrısı süresi>3 ay olan ve yaşı<45 olan hastalar için



Aksiyel SpA icin ASAS sınıflama kriterlerinde kullanılan değişkenlerin Tanımlamaları

A)*İnflamatuar bel ağrısı;* Beş parametreden dördü mevcut ise

- Başlangıc yaşı< 40 yaş
- Sinsi başlangıc
- Egzersizle duzelme
- İstirahat ile duzelme olmaması
- Gece ağrısı (kalkmakla duzelme)

B)*Artrit;* Hekim tarafından tanı konulmuş gecmişte veya halen mevcut aktif sinovit varlığı

C)*Aile oyküsü;* Aşağıdakilerden herhangi birisinin birinci veya ikinci derece akrabalarda olması

- Ankilozan spondilit
- Psoriyazis
- Uveit
- Reaktif artrit
- İnflamatuar barsak hastalığı

D)*Psoriyazis;* Hekim tarafından tanı konulmuş gecmiş veya halen mevcut psoriyazis

E)*İnflamatuar barsak hastalığı;* Hekim tarafından tanı konulmuş, gecmiş veya halen mevcut Crohn/Ulseratif kolit

F)*Daktilit;* Hekim tarafından tanı konulmuş gecmiş veya halen mevcut daktilit

G)*Entezit;* Aşil tendon veya plantar fasyanın kalkaneusa yapışma yerinde muayene ile spontan ağrı veya hassasiyetin gecmişte olmuş veya halen mevcut olması

H)*Anterior uveit;* Oftalmolog tarafından tanı konulmuş, gecmiş veya halen mevcut anterior uveit

I)*NSAİİ iyi yanıt;* Tam doz NSAİİ alımından 24-48 saat sonra bel ağrısının tamamen duzelmesi veya azalması

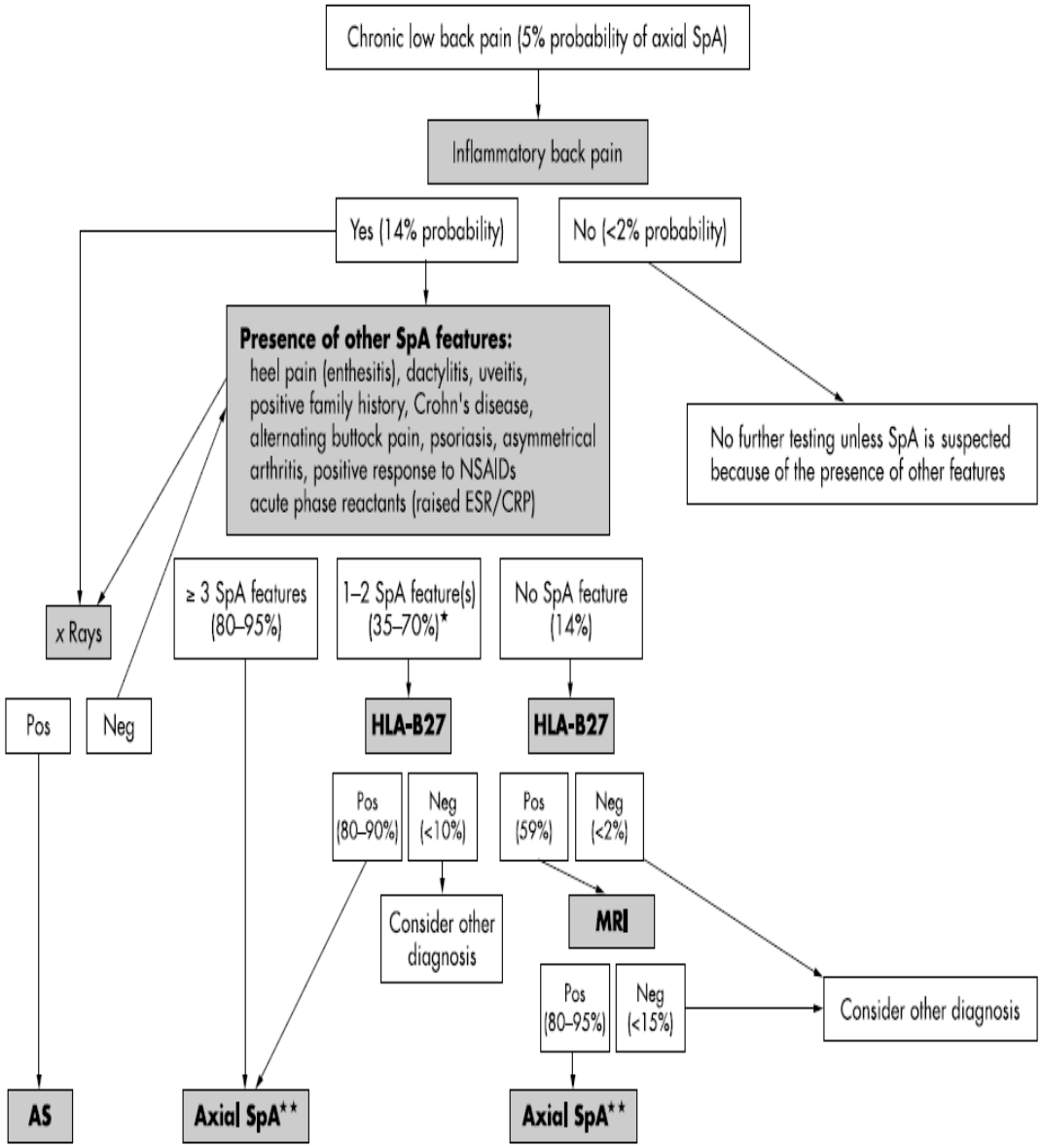
İ)HLA-B27 pozitif sonuç

K) *Artmış CRP;* CRP'yi arttıran diğer nedenler dışlandığında bel ağrısı ile beraber CRP yuksekliği

L) *Direk grafide sakroiliit;* Modifiye New York kriterlerine gore çift taraflı evre 2-4, tek taraflı evre 3-4 sakroiliit

M) *MR'da sakroiliit;* Kesin kemik iliği odemi/osteoit ile birlikte olan sakroiliak eklemlerin akut inflamatuar lezyonları(57)

Şekil 2- Aksiyel Spondiloartropatiye tanısal yaklaşım(57 numaralı kaynaktan alınmıştır)



2.2.6.Tedavi

Tedavinin amacı semptom ve bulguları geriletmek, eklemlerde fonksiyon kaybını ve yapısal hasarı önlemek, yaşam kalitesini arttırmaktır(Tablo 6).

Tablo 6-Aksiyel Spondiloartropatide Tedavinin amaçları (asas-group.org sitesinden alınmıştır)

- ***Semptom ve Bulgular***
  - Hastalık aktivitesi
  - Ağrı
  - Sabah sertliği
  - Yorgunluk
- ***Fonksiyonlar***
  - Spinal mobilite
  - Aktivite ve katılım
  - Üretkenlik
- ***Yapısal hasar***
  - Aksiyel iskelet, periferik eklem ve entezlerde osteoproliferatif ve osteodestrüktif değişiklikler
- **Yaşam kalitesi**
- **Sosyoekonomik faktörler**

SpA hastalarında tedavi hastalığın mevcut bulgularına (aksiyal, periferal, entezal, eklem dışı semptom ve bulgular), mevcut semptomların düzeyine, klinik bulgular ve prognostik göstergelere, genel klinik durum(yaş, cinsiyet, komorbidite, birlikte kullanılan ilaçlar,psikososyal faktörler)'a göre düzenlenir. Hastalığın monitörizasyonu hastalık öyküsü, klinik parametreler, labaratuar testleri ve görüntülemelerle yapılır.

Hastalar hastalıkları ile ilgili olarak bilgilendirilmeli, yararlı olacak egzersizler ile ilgili eğitim verilmelidir. Bireysel veya grup halinde fizik tedavi uygulanmalıdır.

İnflamatuar barsak hastalığı, üveit, psöriyazis gibi eklem dışı tutulumu olan hastalar ilgili bilim dalının uzmanları ile birlikte takip edilmelidirler.Hastalar artmış osteoporoz ve kardiyovasküler risk açısından düzenli olarak monitörize edilmelidirler

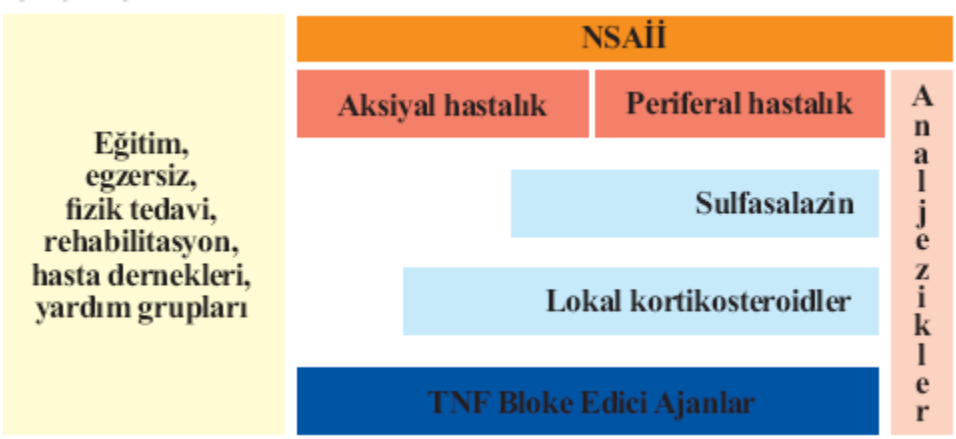
Ağrı ve tutukluğu olan SpA hastalarında ilk seçenek tedavi steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar(SOAİİ)'dır. SOAİİ tedavisi başlanmadan önce hasta renal, kardiyovasküler, gastrointestinal hastalıklar açısında sorgulanıp tetkik edilmelidir. Olası yan etkiler açısında hastalar bilgilendirilip düzenli bir şekilde monitörize edilmelidirler. SOAİİ'ın ağrıyı kontrol edememesi veya kullanımının kontrendike olduğu durumlarda ağrı kontrolü için tedaviye parasetamol gibi analjezikler eklenebilir.

İnflamasyonun olduğu kas-iskelet bölgelerinde lokal kortikosteroid tedavisi düşünülebilir. Ama aksiyel SpA'de sistemik kortikosteroid kullanımının kanıtlanmış bir faydası yoktur. Aksiyal SpA'de metotreksat ve sülfasalazin gibi hastalık modifiye edici ilaçların da yararlı olduğuna dair kanıt bulunmamakla beraber periferik SpA'si olan hastalarda kullanılabilirler. Özellikle sülfasalazin periferal artriti olan hastalarda faydalı olabilir.

Anti-TNF ilaçlar dört hafta veya daha uzun süren aktif hastalık varlığında ve BASDAİ skoru dört veya üstünde olan hastalarda aktif bir infeksiyon veya kullanımı için kontrendike bir durum olmaması durumunda kullanılabilir. SpA'de Anti-TNF öncesinde veya birlikte hastalık modifiye edici ilaç (DMARD) kullanımı zorunluluğu yoktur. Aksiyel ve artiküler/entezyal hastalıkta anti-TNF'lerin etki farklılığına dair kanıt yoktur. İnflamatuar barsak hastalığında, gastrointestinal etki farklılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Etki kaybı saptanan hastalarda alternatif anti-TNF ajana geçilmesi faydalı olabilir. Anti-TNF ilaçlar dışında biolojik ajanların SpA'de faydasını kanıtlayan kanıt bulunmamaktadır.

İnatçı ağrısı olan, radyografik olarak gösterilen yapısal hasar veya özürlülüğü olan hastalarda, total kalça artropatisi düşünülebilir. Seçilmiş hastalarda omurga cerrahisi yararlı olabilir. Hastalığın seyrinde anlamlı değişiklik olması durumunda inflamasyon dışı nedenler göz ardı edilmeden görüntülemeler ve labaratuar tetkikleri yapılarak neden araştırılmalıdır(80).

Tablo 7-Aksiyel SpA tedavisi

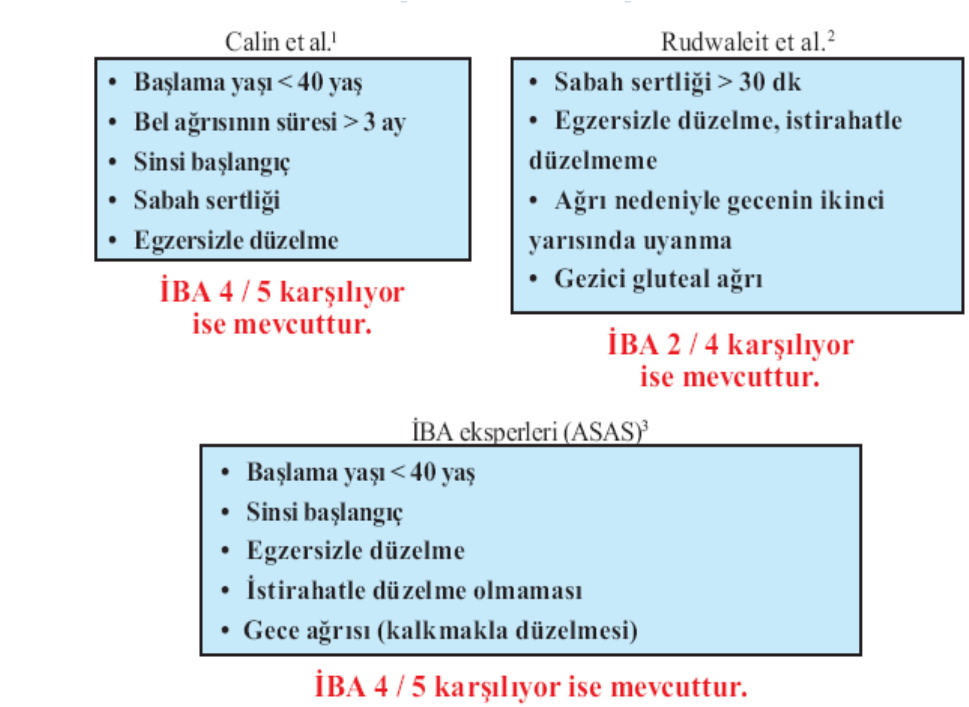


2.2.7.İnflamatuar bel ağrısı

Ülkemizde yapılan bir çalışmada bel ağrısı tüm ağrı nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır(81). Ağrıya sebep olan nedenler arasında büyük çoğunluğu mekanik ve nörojenik nedenler oluşturmaktadır. İnflamatuar bel ağrısı, neoplazi, enfeksiyon ve paget hastalığı ile birlikte tüm bel ağrısı nedenleri arasında %1'lik dilimi kapsamaktadır (82-83).

Aksiyel SpA'de sakroiliak eklemler her zaman tutulmaktadır. Bu nedenle hastaların yaklaşık %75'inde bel ağrısı şikayeti bulunmaktadır. Bel ağrısı şikayetinin başlaması ile Aksiyel SpA tanısı konması arasında ortalama 6-8 yıllık bir gecikme bulunduğu dikkati çekmektedir. Bu nedenle inflamatuar bel ağrısının erken saptanması, tanı konması için geçen süreyi kısaltmaktadır. İnflamatuar bel ağrısının mekanik ve diğer bel ağrısı nedenlerinden ayırt edilebilmesi için ilk olarak Calin'in önerdiği kriterler, daha sonra Berlin kriterleri ve son olarak ta İBA uzmanları tarafından ASAS kriterlerinin kullanımı önerilmiştir (Tablo-8). Sieper ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, Calin ve Berlin kriterlerine kıyasla ASAS kriterlerinin inflamatuar bel ağrısını saptamada özgünlük ve hassasiyet oranlarının daha değerli olduğu bildirilmiştir (84).

Tablo 8- Literatürde yer alan İnflamatuar bel ağrısı kriterleri – Karşılaştırmalı olarak (84 nolu kaynaktan alınmıştır)



[1] Calin A et al. JAMA 1977;237:261
[2] Rudwaleit M et al. Arthritis Rheum 2006;54:569-78
[3] Sieper J et al. Ann Rheum Dis. 2009;68:784-788

2.2.8.Sakroilaik eklem görüntülemesinde bilgisayarlı tomografinin yeri

Sakroiliak eklemlerin oblik seyri, ondülan kenarlarının olması ve çevre oluşumların süperpozisyonu nedeniyle direk grafilerde eklem mesafesi net izlenememekte ve sakroiliitte erken evrede oluşan değişikliklerin saptanması güçleşmektedir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ile aksiyel veya koronal planda inceleme yapılarak, süperpozisyonlar olmadan eklem yüzeylerini ve eklem mesafesini değerlendirme imkanı ortaya çıkmıştır. Eklem mesafesinde daralma, subkondral skleroz, erozyon veya ankilozu gösterebilen BT sakroiliitin radyolojik tanısında önemli rol oynamaya başlamıştır (85-86-87-88).

3. MATERYAL-METOD

3.1.Hasta ve Kontrol grupları.

Çalışmaya Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji polikliniği ve Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji polikliniğinden takipli revize Avrupa-Amerika konsensus kriterlerine göre tanı almış 85 Primer Sjögren Sendromu hastası dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Göğüs Hastalıkları ve Kardiyoloji polikliniğine başvuran, bilinen kronik inflamatuar bir hastalığı olmayan, demografik özellikleri yaş ve cinsiyet için hasta grubuyla eşleştirilmiş 100 gönüllü seçilmiştir. Çalışmaya katılan tüm hastalardan ve kontrol grubundan "bilgilendirilmiş onam formu" alınmıştır. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri olarak: 18 yaşından küçük olmak, bilinen bir romatolojik hastalığın olması ve gebe olmak alınmıştır.

3.2.Çalışmanın tasarımı

Çalışma Kasım 2011-Ağustos 2012 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Kliniği ve Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Kliniklerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmamız, vaka-kontrol çalışması olup, protokolü Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu tarafından kabul edilmiştir.

Tüm hasta ve kontrol grubunun vizitleri yapılarak klinik ve labaratuvar parametreleri değerlendirilmiş, endikasyon dahilinde Ferguson metoduyla direk grafi, sakroiliak BT ve flow sitometrik yöntemle HLA-B27 tetkikleri yapılmıştır. Radyolojik görüntülemelerin hepsi Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Ana Bilim Dalı tarafından Modifiye New York Kriterleri baz alınarak değerlendirilmiştir.

3.3.Istatistik

InStat programı ve non-parametrik değerler Student’s T test kullanılarak gruplar arasındaki farklılıklar değerlendirilmiştir.

4.SONUÇLAR

4.1.Hasta grubunun özellikleri

Çalışmaya primer sjögren sendromu tanısı ile takipli 85 hasta alındı. PSS hastalarının ortalama yaşı 49,1±11, median yaşı 49 ,ortalama hastalık süresi 7,3±4 saptandı. Hastaların 83'ü kadın 2'si erkekti(Tablo 9). Hasataların tamamı revize Avrupa-Amerika Konsensus kriterlerine göre tanı almıştı. Tüm hasta grubunda ağız ve göz kuruluğu şikayeti mevcuttu. Yetmişaltı hastada Schirmer testi pozitifti. Altmışiki hastada anti Ro/Anti La antikorları pozitif saptandı. Otuzdokuz hastanın parotis sintigrafisi Sjögren Sendromu ile uyumlu idi. Kırksekiz hastanın tükrük bezi biopsisi Sjögren Sendromu ile uyumluydu.(Tablo 10).

Tablo 9- PSS hastalarının demografik özelikleri

• ***Ortalama Yaş***	➢ ***49,1***
• ***Cinsiyet(K/E)***	➢ ***83/2***
• ***Ortalama Hastalık Süresi***	➢ ***7,3***

Tablo 10-Revize Avrupa-Amerika kriterlerine göre hastaların dağılımı

• ***Hasta Sayısı***	➢ ***85***
• ***Ağız kuruluğu***	➢ ***85***
• ***Göz kuruluğu***	➢ ***85***
• ***Schirmer testi pozitifliği***	➢ ***76***
• ***Otoantikor(anti Ro/La) pozitifliği***	➢ ***62***
• ***Parotis Sintigrafisinde Sjögren ile uyumlu bulguların varlığı***	➢ ***39***
• ***Biopside Sjögren ile uyumlu bulguların varlığı***	➢ ***48***

4.2.Kontrol grubunun özellikleri

Çalışmaya kronik inflamatuar hastalığı olmayan 100 gönüllü kontrol grubu olarak dahil edildi. Ortalama yaş 49.3±12,2 median yaş 49 saptandı. Hasta grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Kontrol grubunun 98'i kadın 2'si erkekti. Cinsiyet dağılımı hasta grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu.

Tablo 11- Kontrol grubu demografik özelikleri

• ***Ortalama Yaş***	➢ ***49,3***
• ***Cinsiyet(K/E)***	➢ ***98/2***

4.3.İnflamatuar bel ağrısı sıklığı.

İnflamatuar bel ağrısını saptamak amacıyla bel ağrısı şikayeti olan hastalara ve kontrol grubuna İBA uzmanları tarafından hazırlanmış ASAS kriterleri soruldu. Sorulan beş sorunun dördüne pozitif cevap verenlerin inflamatuar bel ağrısı olduğu kabul edildi. 85 PSS hastasının 21'inde inflamatuar bel ağrısı saptandı.100 kişilik kontrol grubunda 4 kişide inflamatuar bel ağrısı saptandı. Hasta grubu ile kontrol grubunu karşılaştırdığımızda istatiksel olarak anlamlı fark saptandı(Tablo 12).

Tablo 12-İki grup arasında İBA sıklığının karşılaştırılması

İnflamatuar bel ağrısı	***PSS grubu***	***Kontrol grubu***
+	21	4
-	64	96
Toplam hasta	85	100

- **P<0.001**

4.4.Görüntülemede sakroiliit sıklığı

İnflamatuar bel ağrısı saptanan hasta ve kontrol grubuna Ferguson metodu ile sakroiliak eklem grafisi ve BT çekildi. İnflamatuar bel ağrısı olan 21 PSS hastasının dokuz'unda sakroilİit saptandı. İnflamatuar bel ağrısı olan dört kontrol grubu üyesinin ikisinde görüntüleme ile sakroiliit saptandı. İnflamatuar bel ağrısı olan hasta ve kontrol grubu üyelerinin görüntülemelerinde sakroiliit saptanma oranında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı(Tablo 13).

Tablo 13-İBA olan olguların görüntelemelerinin karşılaştırılması

Direk grafi/BT	***İBA olan PSS grubu***	**İBA olan kontrol grubu**
+	9	2
-	12	2
Toplam	21	4

- **P=1**

4.5.HLA-B27 sıklığı

Hasta grubunda inflamatuar bel ağrısı olan 21 hastadan 14'ünde HLA-B27 çalışıldı.Yedi hastada çeşitli nedenlerden(ulaşılamadı, şehir dışında olduklarından) dolayı HLA-B27 çalışılamadı. Ondört hastanın 9'u görüntülemede sakroiliiti olan gruptaydı. Ondört hastadan ikisinin HLA-B27 taşıyıcısı olduğu saptandı. HLA-B27 pozitif olan bu iki hasta da görüntülemede sakroiliit saptanan gruptaydı. Kontrol grubunda inflamatuar bel ağrısı olan dört hastada HLA-B27 çalışıldı. Pozitif sonuç saptanmadı. İnflamatuar bel ağrısı olan hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında İBA olan grupta HLA-B27'nin daha yüksek oranda pozitif olduğu belirlendi(Tablo 14)

Tablo 14-İBA olan olguların HLA B27 sıklığının karşılaştırılması

HLA B27	***İBA olan PSS grubu***	**İBA olan kontrol grubu**
+	2	0
-	12	4
Toplam	14	4

- **P=1**

4.6.Aksiyel spondiloartropati sıklığı

Çalışmada Aksiyel SpA tanısı koymak için İBA eksperleri tarafından belirlenmiş ASAS kriterleri baz alındı. Hastalar ve kontrol grubu inflamatuar bel ağrısı, artrit, entezit, üveit, daktilit, psöriyazis, inflamatuar barsak hastalığı, NSAİİ'lara cevap, CRP yüksekliği açısından değerlendirildi. Görüntülemede sakroiliite ek olarak en az bir spondiloartropati bulgusu olan yada HLA-B27 pozitifliğine ek olarak en az iki spondiloartropati bulgusu olanlar Aksiyel SpA kabul edildi. İki grupta toplam 25 olguda inflamatuar bel ağrısı saptandı. Bu olguların üçünde ek olarak CRP yüksekliği saptandı. Hasta ve kontrol grubunda ASAS sınıflandırma kriterlerindeki diğer bulgular saptanmadı. İBA olan 25 olgunun tamamında sakroiliak görüntüleme yapıldı. PSS grubunda dokuz, kontrol grubunda iki, toplam 11 hastada sakroiliit saptandı. Yirmibeş olgudan 18'inde HLA-B27 çalışıldı. Kontrol grubunda HLA-B27 pozitif olgu saptanmadı. Hasta grubunda ise HLA-B27 çalışılan toplam 14 hastadan ikisinde HLA-B7 pozitif saptandı.

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubu toplam 185 kişiden 11'inde Aksiyel SpA saptandı. Onbir kişiden 9' u hasta grubunda, iki olgu da kontrol grubundaydı. Aksiyel SpA sıklıkları karşılaştırıldığında; Hasta grubu(9/85) ve kontrol grubu(2/100) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı(Tablo 15).

Tablo 15-İki grup arasında Aksiyel spondiloartropati sıklığının karşılaştırılması

Aksiyel spondiloartropati	***PSS grubu***	**Kontrol grubu**
+	9	2
-	76	98
Toplam	85	100

- **P=0.025**

Tablo 16-İki grup arasında sonuçların karşılaştırılması

	Cinsiyet[1] (K/E)	***İnflamatuar bel ağrısı[2]***	***Direk grafi/BT[3]***	***HLA-B27[4]***	***Aksiyel spondiloartropati[5]***
PSS grubu	83/85	21/85	9/21	2/14	9/85
Kontrol grubu	98/100	4/100	2/4	0/4	2/100

- 1-p=1(iki grup arasında istatistiksel fark yok)
- 2-p<0.001(iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı)
- 3-p=1(iki grup arasında istatistiksel fark yok)
- 4-p=1(iki grup arasında istatistiksel fark yok)
- 5-p=0.025(iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı)

6.TARTIŞMA

Sjögren sendromu ekzokrin organların lenfositik infiltrasyonu ile karakterize kronik, sistemik, inflamatuar bir hastalıktır(1). Prevelansı ülkeler arasında farklılık göstermekle beraber %0,1-4,8 arasında değişmektedir. Hastalık özellikle 4. ve 5. dekadlarda pik yapar. Kadın erkek oranı 9/1 dir(12-13). Tanı ağız ve göz kuruluğu şikayetleri, göz kuruluğunun objektif kriterlerinin varlığı, otoimmun marker (belirteçler), paratiroid sintigrafisi ve tükrük bezi biopsisini içeren revize Avrupa-Amerika konsensus kriterlerine göre konur(17). Sjögren sendromu klinik belirtileri arasında inflamatuar bel ağrısı yer almamaktadır. Yine de literatürde SpA ve SS birlikteliği sıklıkla bildirilmektedir. Bildirimler özellikle SpA ve/veya AS grubu hastalarda eşlik eden Sjögren sendromu olarak yapılmaktadır. Bu çalışmada ise inflamatuar bel ağrısı ve SpA sıklığının Sjögren sendromu içersindeki sıklığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Özellikle sicca semptomları olan hastaların periferik artrit ve inflamatuar bel ağrısı ile romatoloğa tanı öncesi başvurularında, Modifiye New York Kriterleri'ne göre Ankilozan spondilit tanısı konulamadığında, hastalığın yeni başlayan bir ayrımlaşmamış SpA' mı yoksa İBA semptomunun eşlik ettiği PSS mu olduğu ayırd edilememektedir. Marmara Üniversitesi Romatoloji Polikliniği'nde uzun süreli takibi olan PSS hastalarında, İBA sıklığının artmış olabileceği gözlemi bu araştırmanın planlanmasına neden olmuştur.

Çalışmamıza revize Avrupa-Amerika konsensus kriterlerine uygun 83' ü kadın 2' si erkek 85 olgu dahil edildi. Ortalama yaş 49,1'di.Sjögren sendromu prevelans çalışmalarıyla karşılaştırıldığında K/E oranında kadın hastalar lehine anlamlı farklılık olduğu gözlendi. Kontrol grubu olarak, hasta grubu ile yaş ve cinsiyet için eşleştirilmiş, demografik olarak benzer 100 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi.

Bu çalışmada PSS hastalarında inflamtuar bel ağrısı prevlansı(%24.7), genel toplumda bildirilen inflamatuar bel ağrısı sıklığından yüksek olarak saptanmıştır. Weisman ve ark. Amerika'da 5013 sağlıklı bireyin tarandığı çalışmalarında, İBA sıklığını %5.0 ile %6.0 arasında bildirmişlerdir(89). İnflamatuar bel ağrısı literatürde Sjögren sendromu'nun klasik bir belirtisi olarak yer almamaktadır. Özellikle SpA ve/veya AS tanılı hastalarda artmış SS prevalansı bildirilmektedir. Ancak yine de sınırlı

sayıda vaka bildiriminde, İBA ve Sjögren sendromu'nun birlikte ortaya çıktığı bildirilmektedir. Chang ve ark. 2006 yılında Chlamydia enfeksiyonu sonrasında reaktif artrit, IBA ve Sjögren sendromu'nun birlikte ortaya çıktığı bir vaka bildirmişler ve İBA varlığını, "alışılmamış bir semptom" olarak nitelendirmişlerdir(90). Golstein ve ark. 2000 yılında PSS ve AS birlikteliğini iki vaka da bildirmişler ancak bunun olasılıkla tesadüfi bir birliktelik olduğunu vurgulamışlardır(91).

Çalışmamızda ASAS sınıflama kriterlerine göre Aksiyel SpA tanısı alan hastaların oranı %10.58 olarak belirlenmiştir ve bu oran çeşitli toplumlarda bildirilen SpA sıklığından yüksektir(14). Sjögren sendomu pek çok romatizmal hastalık ile birlikte seyredebilir. En sık birlikte görülebildiği hastalıklar RA, SLE ve sklerodermadır(7). Sjögren sendromu ile Axial SpA arasında patobiyolojik olarak bir benzerlik olmamasına rağmen ilk olarak 1971 de Whaley ve arkadaşları Sjögren sendromunun psöriyatik artrit, AS ve Reiter sendromu ile berAber seyredebileceğini bildirmişlerdir(92). Di Fazano ve ark. 41 SpA hastası ve 102 kişilik kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada SpA grubundaki 13(%31.7) hastanın SS için Avrupa tanı kriterini karşıladığını, buna karşın kontrol grubunda bu oranın 3/102(%2,9) olduğunu saptamıştır(93). J.Brandt ve ark. yapmış oldukları 105 SpA hastası ve 150 sağlıklı kontrol grubunu içeren bir çalışmada 105 SpA hastasından 8(%7,6)'inin SS için Avrupa tanı kriterlerini karşıladığını saptamışlardır(94). Gusis ve arkadaşlarının 22 SpA hastasını içeren çalışmalarında 2(%9.6) hastada SS saptanmıştır(95). Tüm bu çalışmalarda SpA ve/veya AS grubu hastlarda SS'u varlığı araştırılmıştır. Bunun nedeni olasılıkla SS'nun sıklıkla diğer inflamatuar hastalıklara eşlik etmesidir. Bu çalışmalarda zamanlama olarak SS'nun SpA grubu hastalıktan önce mi yoksa daha sonra mı tabloya eklendiği net olarak bildirilmemektedir. Subjektif olan ve farklı inflamatuar/non-inflamatuar hastalıklar nedeni ile ortaya çıkabilen sicca semptomları nedeniyle SpA tanısı dikkate gelmiş olması olasıdır. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Polikliniği'nde PSS tanısı ile uzun süreli takibi olan hastalarda, rutin kontrol muayeneleri sırasında saptanan dönemsel (epizodik) İBA nedeni ile SS ve SpA arasındaki ilişkinin doğasını değerlendirmeyi amaçlayarak, PSS hastalarında İBA ve Aksiyel SpA sıklığını değerlendirmeyi planladık. Rastlantısal (co-incidental) bir birliktelikte, PSS hasta grubunda İBA ve Aksiyel SpA prevalansı toplum sıklığına yakın

olmalıydı. Bu nedenle polikliniğimizde takipli ve revize Avrupa-Amerika konsensus kriterlerine göre tanı almış Primer Sjögren sendromu tanısı ile takip edilen hastalarda, ASAS kriterleri kulanılarak inflamatuar bel ağrısı ve Aksiyel SpA prevalansları belirlendi. Çalışmamız, literatürde PSS grubunda SpA ve/veya AS sıklığını bildiren ilk çalışma olacaktır.

İnflamatuar bel ağrısı tanımlanmasında kronolojik olarak Calin, Berlin ve son olarak İBA uzmanları tarafından düzenlenen ASAS kriterleri kullanılmıştır. ASAS uzmanlar grubunun 3 kriteri karşılaştırdığı, 648 hastanın değerlendirildiği bir çalışmasında ASAS kriterlerinin performansı Calin ve Berlin kriterlerine üstün bulunmuştur. ASAS kriterlerinin en az 4'ünün bulunması durumunda duyarlılık %77,özgüllük %91.7 olarak hesaplanmıştır(84). Çalışmamızda inflamatuar bel ağrısını saptamak amacıyla en az 3 aydır bel ağrısı olan ve ağrısı 45 yaşından önce başlayan PSS hastalarında ve sağlıklı kontrol grubunda ASAS inflamatuar bel ağrısı kriterleri kullanıldı. Soru setinde yer alan 5 sorudan 4 veya üstünde soruya olumlu cevap veren hastalar inflamatuar bel ağrısı pozitif olarak kabul edildi. İnflamatuar bel ağrısını saptamak amacıyla ASAS inflamatuar bel ağrısı kriterlerine göre sorgulanan, 85 primer Sjögren Sendromlu hastanın 21(%24.7)'inde inflamatuar bel ağrısı saptandı. Kontrol grubunda aynı kriterlerle sorgulanan 100 kişiden 4(%4)'ünde inflamatuar bel ağrısı saptandı. Ülkemizde Edirne ve arkadaşlarının yapmış olduğu 15 ili kapsayan bir çalışmada bel ağrısı, ağrı nedenleri arasında ikinci sırada yer almıştır(81). Yaşam boyu kronik bel ağrısıprevalansının, kentsel yerleşim bolgelerinde %47, kırsal yerleşim bölgelerinde ise %80'e ulaştığı kesitsel çalışmalarla gösterilmiştir. En sık neden olarak %80-90 oranında mekanik nedenler, %5-15 ile nörojenik nedenler saptanmıştır. İnflamatuar bel ağrsı, neoplazi, enfeksiyon ve paget hastalığı ile beraber %1-2'lik kısmı oluşturduğu saptanmıştır(82-83). Genel literatür bilgisi ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında çalışmamızda yer alan PSS hastalarında inflamatuar bel ağrısı sıklığının anlamlı olarak fazla olduğu görülmektedir.

Ankilozan spondilit hastalığının tanısının geciktiği ve İBA'ndan yaklaşık 10 yıl sonra tanının konduğu farklı çalışmalarda daha önce bildirilmiştir. Bunun temel nedeni Modifiye New York Kriterleri'nde yer alan direkt grafide sakroiliit bulgularının varlığının olmazsa olmaz tanı kriteri olmasıdır. AS hastalarında direkt grafilerde

sakroiliit bulguları hastaların yaklaşık yarısında İBA başlangıcından 5 ila 10 yıl sonra ortaya çıkmaktadır(96). Bu nedenleASAS tanı kriterlerinde direk grafi ve MR görüntülemede sakroiliit saptanması amacıyla kullanılmaktadır. Sakroiliak eklemlerin oblik seyri, ondülan kenarlarının olması ve çevre oluşumların süperpozisyonu nedeniyle direk grafilerde eklem mesafesi net izlenememekte ve sakroiliitte erken evrede oluşan değişikliklerin saptanması güçleşmektedir. Bilgisayarlı tomografinin (BT) ile aksiyel veya koronal planda inceleme yapılarak, süperpozisyonlar olmadan eklem yüzeylerini ve eklem mesafesini değerlendirme imkanı ortaya çıkmıştır. Eklem mesafesinde daralma, subkondral sklerozis, erozyon veya ankilozu gösterebilen BT sakroiliitin radyolojik tanısında önemli rol oynamaya başlamıştır(85-86-87-88). Carrera ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada klinik olarak sakroiliit düşünülen 17 hastanın 12'sinde BT ile sakroiliit tanısı konarken direkt grafide bu oran 5 de kalmıştır. Sonuçta BT incelemenin direkt grafiye üstün olduğu belirtilmiştir(88). Kozin ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, klinik olarak sakroiliit tanıs almş 43 hastanın %56'sına BT inceleme ile sakroiliit tanısı konmuş, %21 oranında ise şüpheli bulgular saptanmıştır. Bu çalışmada direkt grafide şüpheli bulgular %7 oranında görülürken %35 oranında sakroiliit tanısı konmuştur (86). Klinik olarak sakroiliit düşünülen hastalara ilk olarak direk grafi çekilmesi gerekmektedir. Klinik olarak sakroiliit düşünülen, görüntülemesi normal hastalarda BT düşünülmelidir(97).

Çalışmamızda inflamatuar bel ağrısı olan hastalarda görüntüleme amacıyla Ferguson metoduyla direk grafi ve BT yönteleri kullanıldı. İBA olan 21 hastanın 9(%42)'unda direkt grafi ile bilateral evre 2 sakroiliit saptandı. Bu hastaların BT görüntülemelerinde de kronik değişikliklerin varlığı saptandı. Kontrol grubuna ait inflamatuar bel ağrısı olan 4 olgunun direk grafileri değerlendirildiğinde 2(%50) olguda bilateral evre 2 sakroiliit saptandı. Yapılan BT incelemeleri ile de bu olgularda kronik sakroiliitle uyumlu değişikliklerin varlığı saptandı. Primer Sjögren Sendromu hastalarında saptanan radyografik sakroiilit ve İBA'nın varlığı ile; ASAS kriterlerine göre Aksiyel SpA ya da Modifiye New York Kriterlerine göre AS olarak değerlendirilen bu hastaların oranı (%10.58) olarak saptandı. Bu oran, literatürde daha önce bildirilen AS ve/veya Aksiyel SpA sıklığının (≅ % 1) anlamlı olarak üzerindedir.

Bu oran, İBA'nda olduğu gibi, Aksiyel SpA veya AS ile PSS birlikteliğinin rastlantısal (co-incidental) olmadığını düşündürmektedir.

İnflamatuar bel ağrısının değerlendirilmesinde kullanılan bir diğer yöntem de sakroiliak eklemin MR ile görüntülenmesidir. Brandt ve arkadaşları, inflamatuar bel ağrısı olan ve direkt grafilerinde kesin sakroiliit bulunmayan 170 hastanın MR ile değerlendirilmesi durumunda görüntülemelerinin ≅2/3'ünde, sakroiliitin saptanabileceğini bildirmişlerdir(98). Ancak bu çalışmada MR ile sakroiliit belirlenen her hastada SpA veya AS tanısı, güncel sınıflama veya tanı kriterleri ile yapılamadığından MR ile sakroiliit saptanan bu hastaların önemli bir kısmını "Ayrımlaşmamış sakroiliit" olarak adlandırmışlardır. Çalışmamızda İBA olan hasta grubunda MR değerlendirmesi özgünlüğün düşük olması nedeni ile kullanılmamıştır.

Genel olarak Avrupa ve Kuzey Amerika literatüründe, Aksiel SpA'si olan hastaların %90-95 inde HLA-B27 pozitif saptanmaktadır(14). Ülkemizde yapılan çalışmalarda bu oran kadın ve erkek hastalar birlikte ≅%70 olarak saptanmıştır. HLA B27 pozitifliği farklı serilerde, sağlıklı popülasyonlarda ≅ %9 oranında saptanabildiğinden AS tanısında tek başına kullanılamamaktadır(14).

Araştırmamız dahilinde inflamatuar bel ağrısı olan 21 PSS hastasının 14'ünde ve inflamatuar bel ağrısı olan 4 kontrol grubu olguda flow sitometrik yöntem kullanarak HLA B-27 taşıyıcılığı araştırıldı. Hasta grubunda 2/14 hastada HLA-B27'nin varlığı saptandı. Kontrol grubundaki dört olgunun hiçbiri HLA-B27 taşımıyordu. İnflamatuar bel ağrısı olan 7 hastada HLA-B27 çalışılamaması nedeni ile HLA-B27, Aksiyel SpA tanısında ek kriter olarak değerlendirilemedi.

SpA ve/veya AS ile PSS birlikteliğini değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Kobak ve arkadaşları AS hastalarında SS sıklığını %10 olarak, Brandt ve arkadaşları da AS hastalarında SS sıklığını %7.6 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamız PSS hastalarında SpA sıklığını sistematik olarak değerlendiren ilk çalışma niteliğindedir. Radyografik ve klinik olarak Aksiyel SpA tanı kriterlerini dolduran hasta oranı PSS hasta grubu içerisinde %10.58 olarak belirlenmiştir. Bu oranlar her iki hastalık için bildirilen prevalanslardan yüksektir. Çalışmamız ve literatürde yer alan

diğer araştırmalar, SS ve Aksiyel SpA birlikteliğinin rastlantısal (co-incidental) olmaktan çok, en azından belli bir oranda ortak/benzer patogenetik mekanizmalar içerebileceklerini düşündürmektedir.

6.KAYNAKLAR

1- Mark L Francis: Sjögren's syndrome. www.emedicine.com

2-Robert B. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy.6th. Ed, Rahvay: Merc and Company, 1992:1307.

3-Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjögren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. Ann Rheum Dis 2005; 64:347.

4-Thomas E, Hay EM, Hajeer A, Silman AJ.Sjögren's sydrome:A Community-Based study of prevalence and impact. British J Rheumatol 1998;37:1069-1076.

5-Galvez J, Saiz E, Lopez P, et al. Diagnostic evaluation and classification criteria in Sjögren's syndrome. Joint Bone Spine 2009; 76:44-49.

6-Pertovaara M, Korpela M, Uusitalo H, et al. Clinical follow up study of 87 patients with sicca symptoms (dryness of eyes or mouth, or both). Ann Rheum Dis 1999; 58:423.

7- Harris ED. Approaches to the treatment of Sj.gren Sendrome. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. Eds. Textbook of Rheumatology, 4th Ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1993; 1027-1037.

8-Goldmans Cecil Textbook of Medicine 23th Edition

9-Beaten D. Etiology pathogenesis and pathophysiology of ankylosing spondylitis. Rheumatology 5.Edition 2011 s:1135-39

10-Manoussakis MN, Moutsopoulos HM:Sjögren's Syndrome epithelitis.Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol;14:73-95, 2000.

11-Vitali C,Bombardieri S,Jonsson R, et al.:Classification criteria for Sjögren's syndrome:A revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group.Ann Rheum Dis;in press,2001

12--Jacobsson LT, Axell TE, Hansen BU, et al. Dry eyes or mouth--an epidemiological study in Swedish adults, with special reference to primary Sjögren's syndrome. J Autoimmun 1989; 2:521.

13-Drosos AA, Andonopoulos AP, Costopoulos JS, et al. Prevalence of primary Sjögren's syndrome in an elderly population. Br J Rheumatol 1988; 27:123.

14-Peter H Schur: Sjögren's Syndrome. www.uptodate.com

15- Trioufas AG, Skopouli FN. Immunopathology of sjögren's syndrome. Rheumatology in Europe 1995; 24:57-59

16- Polihronis M, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: The signifiance of epithelial cells, Ann Rheum Dis 1997;348-351.

17-C Vitali, S Bombardieri, R Jonsson, H Moutsopoulos, E Alexander, S Carsons, T Daniels, P Fox, R Fox, S Kassan, S Pillemer, N Talal, M WeismanAnn Rheum Dis. 2002 June; 61(6): 554–558.

18- Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional tear syndrome: a Delphi approach to treatment recommendations. Cornea 2006; 25:900

19-Corrales RM, Stern ME, De Paiva CS, et al. Desiccating stress stimulates expression of matrix metalloproteinases by the corneal epithelium. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006; 47:3293.

20- Bowman SJ. Collaborative research into outcome measures in Sjögren syndrome Update on disease assessment. Scand J Rheumatol Suppl 2002; 116:23.

21-Begley CG, Himebaugh N, Renner D, et al. Tear breakup dynamics: a technique for quantifying tear film instability. Optom Vis Sci 2006; 83:15.

22-Nakamori K, Odawara M, Nakajima T, et al. Blinking is controlled primarily by ocular surface conditions. Am J Ophthalmol 1997; 124:24.

23-Peshori KR, Schicatano EJ, Gopalaswamy R, et al. Aging of the trigeminal blink system. Exp Brain Res 2001; 136:351.

24-Wolkoff P, Nøjgaard JK, Franck C, Skov P. The modern office environment desiccates the eyes? Indoor Air 2006; 16:258.

25-Sheedy JE, Gowrisankaran S, Hayes JR. Blink rate decreases with eyelid squint. Optom Vis Sci 2005; 82:905.

26-Erdem U, Ozdegirmenci O, Sobaci E, et al. Dry eye in post-menopausal women using hormone replacement therapy. Maturitas 2007; 56:257.

27-Uncu G, Avci R, Uncu Y, et al. The effects of different hormone replacement therapy regimens on tear function, intraocular pressure and lens opacity. Gynecol Endocrinol 2006; 22:501.

28-Hensher R, Bowerman J. Actinomycosis of the parotid gland. Br J Oral Maxillofac Surg 1985; 23:128.

29-Janmeja AK, Das SK, Kochhar S, Handa U. Tuberculosis of the parotid gland. Indian J Chest Dis Allied Sci 2003; 45:67.

30-Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, García-Carrasco M, Font J. Sarcoidosis or Sjögren syndrome? Clues to defining mimicry or coexistence in 59 cases. Medicine (Baltimore) 2004; 83:85.

31-Kim D, Uy C, Mandel L. Sialosis of unknown origin. N Y State Dent J 1998; 64:38.

32-Buchanan JA, Fortune F. Bilateral parotid enlargement as a presenting feature of bulimia nervosa in a post-adolescent male. Postgrad Med J 1994; 70:27.

33-Vavrina J, Müller W, Gebbers JO. Enlargement of salivary glands in bulimia. J Laryngol Otol 1994; 108:516.

34-Manetti L, Bogazzi F, Brogioni S, et al. Submandibular salivary gland volume is increased in patients with acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf) 2002; 57:97.

35-Thomson JA, McCrossan J, Mason DK. Salivary gland enlargement in acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf) 1974; 3:1.

36-Harrison's Principles of İnternal Medicine, 18th Edition

37-İç Hastalıkları.Kemalettin Büyüköztürk.1.Basım.2007

38-Kabasakal Y. Sjögren Sendromu. In: G.midiş G., Doğanavşargil E. eds. Klinik Romatoloji İstanbul: Deniz Matbaası, 1999:333-8.

39-Erden E, Kayhan . Sjögren Sendromu. In: Tuna N. ed. Romatizmal Hastalıklar. Ankara: HacettepeTaş Yayınevi, 1990: 329-337.

40-Whaley K, Alspaugh MA: Sjögren's syndrome. In: KelleyWN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. eds. Textbook of Rheumatology, 4th Ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1993; 999-1013.

41-Ergin S. Romatoid Artrit ve Sjögren Sendromu In: Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y eds. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Cilt 2, Ankara: Güneş Kitabevi 2000:1570-4.

42-Goules A, Masouridi S, Tzioufas AG,et al.:Clinically significant and biopsy-documented renal involvement in primary Sjögren syndrome.Medicine(Baltimore);79:241-9,2000

43-Kovasc L, Takacs R, Papos M, et al. The assessment of autonomic neuropaty in primary sjögren syndrome patients. Ann Rheum Dis 2002; vol1, (suppl 1)225.

44-Jochanan E, Naschitz EJ. Clues to occult neoplasia. Seminars in Artritis and Rheumatism, 1999; 29(1):43-55.

45-Voulgarelis M,Dafni UG,Isenberg DA,et al.: Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrme:a multicenter,retrospective ,clinical study by the European Concerted Action on Sjögren's syndrome.Semin Arthritis Rheum;42:1765-1772,1999.

46-Kassan S. Increased risk of lymphoma in sjögren syndrome.Ann Intern Med 1978; 89: 388-92.

47-Skoupoli FN,Dafni U, Ioannidis JP,et al.:Clinical evolution, morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome.Semin Arthritis Rheum; 29:296-304,2000

48-Gannot G, Lancester HE, Fox PC.Clinical course of primary Sjögren's syndrome:salivary, oral, and serologic aspects.J Rheumatology;27:1905-1909,2000

49-Martens PB, Pillemer SR,Jacobson LT et al.:Suvivorship in a population based cohort of patients with Sjögre's syndrome,1976-1992.J Rheumatol;26 1296-1300,1999

50-Moutsopoulos NM,Moutsopoulos HM;Therapy of Sjögren's syndrome. Springer Semin Immunopatho.;23:131-145,2001

51-Ramos-Casals, M, Tzioufas, AG, Stone JH, Siso A, Bosch X.Treatment of Primary Sjögren Syndrome A systemic Review.JAMA,2010,28(304):452-460

52-Fox PC ,Atkinson JC,Macynski AA,et al.: Pilocarpine treathment of salivary gland hypofunction and dry mouth (Xerostomia).Arch Intern Med;151:1149,1991

53-Iga Y,Arisawa H,Ogane N,et al.:(+/-)-cis-2- methylspiro(1,3-oxathiolane-5-3'-quinuclidine)hydrochloride, hemihydrate (SNI-2011, cevimeline hydrochloride) induces saliva and tear secretions in rats and mice:the role of muskarinic acetylcholine receptors.Jpn J Pharmacol;78:373-780,1998.

54-Vlachoxiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Therapy of sjögren syndrome. Rheumatology in Europe 1995; 24: 63-4.

55-JK Min, HJ Lee, WS Lee, et al. Hydroxychloroquıne inhibitsmatrix metalloproteinase 9 production in human salivary gland cell lines. Ann Rheum Dis 2002; vol1, (suppl1)222.

56- Healy PJ, Helliwell PS. Classification of the spondyloarthropathies. Curr Opin Rheumatol 2005; 17:395

57- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. Ann Rheum Dis 2011; 70:25

58- Zeidler H, Brandt J, Schnarr S. Undifferentiated spondyloarthritis. In: Ankylosing Spondylitis and the Spondyloarthropathies: A Companion to Rheumatology, 3rd, Weisman MH, Reveille JD, van der Heijde D (Eds), Elsevier, Philadelpha 2006. p.75.

59-Fan PT, Yu DT. Reiter's syndrome. In: Textbook of Rheumatology, 4th, Kelly WN, Harris ED Jr, Ruddy S, Sledge CB (Eds), Saunders, Philadelphia 1993. p.961

60-Oostveen J, Prevo R, den Boer J, van de Laar M. Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent development of sacroiliitis on plain radiography. A prospective, longitudinal study. J Rheumatol 1999;26(9):1953-8

61- Panush RS, Paraschiv D, Dorff RE. The tainted legacy of Hans Reiter. Semin Arthritis Rheum 2003; 32:231.

62-Maksymowych WP. Spondyloartropathies: Etiology and pathogenesis of ankylosing spondylitis. In: Hochberg M, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. Rheumatology. 3 ed. Philadelphia: Elsevier Limited; 2003. p. 1183-92.

63-Glant TT, Mikecz K, Arzoumanian A, Poole AR. Proteoglycan-induced arthritis in BALB/c mice. Clinical features

64-Arasıl T. Ankilozan Spondilit;Beyazova M, Kutsal Y. (editörler). Fiziksel tıp ve rehabilitasyon. Ankara: Güneş Kitabevi, 2000:1577-91.

65-Koehler L, Kuipers JG, Zeidler H. Managingseronegative spondyloarthritis. Rheumatology 2000;39:360-8.

66- Marzo-Ortega H, McGonagle D, Connor P, et al. Baseline and 1-year magnetic resonance imaging of the sacroiliac joint and lumbar spine in very early inflammatory back pain. Relationship between symptoms, HLA-B27 and disease extent and persistence. Ann Rheum Dis 2009; 68:1721.

67- Stewart-Jones GB, di Gleria K, Kollnberger S, et al. Crystal structures and KIR3DL1 recognition of three immunodominant viral peptides complexed to HLA-B*2705. Eur J Immunol 2005; 35:341.

68-Sieper J, Braun J. Pathogenesis of spondylarthropathies. Persistentbacterial antigen, autoimmunity, or both? Arthritis Rheum1995;38(11):1547-54.

69-Mear JP, Schreiber KL, Munz C, Zhu X, Stevanovic S, RammenseeHG, et al. Misfolding of HLA-B27 as a result of its B pocket suggestsa novel mechanism for its role in susceptibility to spondyloarthropathies.J Immunol 1999;163(12):6665-70.

70-. Luthra-Guptasarma M, Singh B. HLA-B27 lacking associated beta2-microglobulin rearranges to auto-display or cross-display residues169-181: a novel molecular mechanism for spondyloarthropathies.FEBS Lett 2004;575(1-3):1-8.

71- Mielants H, Veys EM, Goemaere S, Goethals K, Cuvelier C, De Vos M. Gut inflammation in the spondyloarthropathies: clinical, radiologic,biologic and genetic features in relation to the type of histology.A prospective study. J Rheumatol 1991;18(10):1542-51.

72- Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H, etal. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques inthe examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patientswith ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 1995;38(4):499-505.

73-Rudwaleit M, Siegert S, Yin Z, Eick J, Thiel A, Radbruch A, et al. Low T cell production of TNFalpha and IFNgamma in ankylosing spondylitis: its relation to HLA-B27 and influence of the TNF-308gene polymorphism. Ann Rheum Dis 2001;60(1):36-42.

74- Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. Arthritis Rheum 1991; 34:1218.

75- Agostino MA, Olivieri I. Enthesitis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2006; 20:473.

76-Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2003; 62:127.

77- Al-Amayreh IA, Zaidat BO. Ankylosing spondylitis in Northern Jordan. Saudi Med J .2000; 21:950.

78- Rosenbaum JT. Characterization of uveitis associated with spondyloarthritis. J Rheumatol 1989; 16:792.

79-Rudwaleit M, Khan MA,and Sieper(2005)The challenfe of diagnosis and classification in early ankylosing Spondilitis.Arthritis Rheum;52:1000-1008

80-Braun J,van der Berg R,Baraliakos X,ve ark.2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis.Ann Rheum Dis:70:896-904

81-Erdine S, Hamzaoğlu O, Ozkan O, Balta E, Domac M. Turkiye'de erişkinlerin ağrı prevalansı. Ağrı Dergisi 2001;14:22-30.

82-Gilgil E, Kacar C, Butun B, Tuncer T, Urhan S, Yildirim C, et al. Prevalence of low back pain in a developing urban setting. Spine (Phila Pa 1976) 2005;30:1093-8.

83-Dundar PE, Ozyurt BC, Ozmen D. Manisa'da kırsal bir bolgede kadınlarda bel ağrısı sıklığı;ev işleri ve diğer faktorlerle ilişkisi. Ağrı Dergisi 2006;18:51-6

84-Sieper J,van der Heijde D,Landewe R,ve ark.(2009)Ann Rheum Dis;68:784-8

85- Forrester DM. Imaging of th sacroiliac joints. Radiologic Clinics of North America 1990; 28:1055-72.

86- Kozin F, Carrera GF, Ryan L, Foley D, Lawson T. Computed tomography in the diagnosis of the sacroiliitis. Arthritis and Rheumatism 1981; 24:1479-85.

87-Fam AG, Rubenstein JD, Chin-Sang H, Leung FYK. Computed tomography in the diagnosis of early ankylosing spondylitis. Arthritis and Rheumatism 1985; 28:930-7.

88- Carrera GF, Foley WD, Kozin F, Ryan L, Lawson TL. CT of sacroiliitis. AJR 1981; 136:41-6.

89-Weisman MH, Witter JP, Reveille JD.The prevalence of inflammatory back pain: population-based estimates from the US National Health and Nutrition Examination Survey, 2009-10.Ann Rheum Dis. 2012 Jul 11.

90-Chang HK, Bang KT, Lee BH, Kim JH, Bae KW, Kim MJ, Kim SK.Concurrence of Sjögren's syndrome in a patient with Chlamydia-induced reactive arthritis; an unusual finding.Korean J Intern Med. 2006 Jun;21(2):116-9.

91-Golstein MA, Steinfeld S.Ankylosing spondylitis with primary Sjögren's syndrome: the first two case-reports.Rev Rhum Engl Ed. 1998 Jun;65(6):434-6.

92-Whaley K, Chisholm DM, Williamson J et al: Sjögren's syndrome in psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and Reiter's syndrome. Acta Rheumatol Scand. 1971;17(2);105-14

93- Di Fazano CS, Grilo RM, Vergne P et al: Is the relationship between spondyloarthropathy and Sjögren's syndrome in women coincidental? A study of 13 cases. Jt Bone Spine 2002; 69:383–387.

94- Brandt J, Rudwaleit M, Eggens U et al. Increased frequency of Sjögren's syndrome in patients with spondyloarthropathy. JRheumatol 1998 ;25(4):718-24.

95- Gusis SE, Villa NG, Maldonado Cocco JA et al. Sjögren's syndrome in seronegative spondyloarthropathies: an unusual finding. J Rheumatol 1994; 21:771–772.

96-Khan MA.Delay in the radiographic detection of sacroiliitis in ankylosing spondylitis.Arthritis Rheum. 1992 Jun;35(6):727.

97-7. Ryan LM, Carrera GF, Lightfoot RW, Hoofman RG, Kozin F. The radiographic diagnosis of sacroiliitus. Arthritis and Rheumatism 1983; 26:760-3.

98-Brandt J., Ballow M.,Haberle J.ve ark.Studying patients with inflammatory back pain and arthritis of the lower limbs clinically and by magnetic resonance imaging: many, but not all patients with sacroiliitis have spondyloarthropathy.Rheumatology 1999;38:831-836