T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

# PRİMER SJÖGREN SENDROMLU HASTALARDA PERİODONTAL DURUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Safiye KARADENİZ GÜDÜK**

**UZMANLIK TEZİ**

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**Danışman**

**Prof. Dr. Sema HAKKI**

**KONYA-2016**

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

# PRİMER SJÖGREN SENDROMLU HASTALARDA PERİODONTAL DURUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Safiye KARADENİZ GÜDÜK**

**UZMANLIK TEZİ**

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**Danışman**

**Prof. Dr. Sema HAKKI**

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 15102004 nolu proje ile desteklenmiştir.

**KONYA-2016**

## ÖNSÖZ

Hayatımın her döneminde ve her konuda maddi ve manevi hiçbir desteği benden esirgemeyen, her zaman yanımda ve her durumda arkamda olduklarını hep hissettiğim, yürekten iyi ki benim ailemsiniz diyebildiğim canım babam Erdal KARADENİZ'e, canım annem Aliye KARADENİZ'e ve biricik kardeşim Büşra KARADENİZ'e,

Tezimin planlanması ve yürütülmesinde olduğu kadar, eğitimim süresince benimle ilgilenen, yol gösteren, gelecekteki mesleki hayatımda bana yardımcı olacak deneyimleri kazanmamda çok büyük katkı ve emeği olan, hiçbir konuda desteğini benden esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Sema HAKKI'ya,

Asistanlığım süresince hoşgörüsünü benden esirgemeyen, bilimsel ve cerrahi alanlarda yetişmeme önderlik eden, akademik duruşuyla bana yol gösteren, kendimi geliştirmemde birçok katkısı olan Sayın Prof. Dr. Tamer ATAOĞLU'na,

Bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, mesleki eğitimime katkılarını unutmayacağım değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Mehtikar GÜRSEL'e, Sayın Prof. Dr. Nilgün Özlem ALPTEKİN'e, Sayın Prof. Dr. İsmail MARAKOĞLU'na,

Tezimin başlangıç aşamasından bugüne kadar yardımlarını benden hiç esirgemeyen, içten ve samimi tavrıyla hayatım boyunca örnek alacağım, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bölümü öğretim üyelerinden Sayın Doç.Dr. Sema YILMAZ'a,

Tez konumun belirlenme aşamasında ve tez sürecimde bana yardımcı olan Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Bölümü öğretim üyelerinden Sayın Doç. Dr. Uğur ARSLAN'a,

Tezimin istatistik analizlerinde bana yardımcı olan Sayın Doç. Dr. Seyit Ali KAYIŞ'a,

Tezimin laboratuvar incelemelerinde bana yardımcı olan Niyazi DÜNDAR'a,

Uzmanlık eğitimim süresince hayatıma renk katan, her türlü zorluğu birlikte atlattığım sevgili arkadaşlarım Pelin YAMALI, Elif İNÖNÜ, Gülşah SOYASLAN, Ata Nisa ÇOBAN KANYILMAZ'a,

Bölümdeki diğer tüm çalışma arkadaşlarıma,

Projemizi desteklediği için Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne,

Desteği, sabrı ve sonsuz anlayışı ile beni destekleyen ve yüreklendiren, uzmanlık eğitimim sürecince her türlü fedakarlıkta bulunan, hayatı birlikte paylaştığım sevgili eşim Ömer Faruk GÜDÜK'e,

Tüm içtenliğimle sonsuz teşekkürlerimi sunarım…

# İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... vi
1. GİRİŞ ..... 1
1.1. Sjögren Sendromu Tanım ..... 1
1.1.1. Sjögren Sendromu Epidemiyolojisi ..... 1
1.1.2. Sjögren Sendromunun Tarihçesi ..... 1
1.1.3. Sjögren Sendromu Etiyopatogenezi ..... 2
1.1.4. Sjögren Sendromu Klinik Belirti ve Bulguları ..... 4
1.1.5. Sjögren Sendromunun Tanısı ..... 7
1.1.6. Sjögren Sendromunun Ayırıcı Tanısı ..... 11
1.1.7. Sjögren Sendromunun Tedavisi ..... 12
1.1.8. Sjögren Sendromunda Alınacak Önlemler ..... 13
1.2. Periodontal Hastalık ..... 13
1.2.1. Gingivitis ..... 15
1.2.2. Kronik Periodontitis ..... 16
1.3. Periodontal Hastalık Etiyolojisi ve Patogenezi ..... 16
1.4. Oral Floranın Mikrobiyolojisi ..... 20
1.4.1. *Streptococcus mutans* ..... 21
1.4.2. *Porphyromonas gingivalis* ..... 22
1.4.3. *Treponema denticola* ..... 24
1.4.4. *Tannerella forsythia* ..... 27
1.5. Sitokinler ..... 27
1.5.1. Interlökin-1 (IL-1) ..... 28
1.5.2. Interlökin-6 (IL-6) ..... 30
1.5.3. Interlökin-8 (IL-8) ..... 31
1.5.4. Interlökin-10 (IL-10) ..... 32
1.5.5. Tümör Nekroz Faktör-α (TNF- α) ..... 33
1.6. C- reaktif Protein (CRP) ..... 35
1.6.1. Yüksek sensitiviteli C-reaktif Protein (hs-CRP, High Sensitivity C-reaktif Protein) ..... 37
1.7. Tükürük ..... 37
1.7.1. Tükürük Akış Hızı ..... 40
1.8. Dişeti Oluğu Sıvısı ..... 41
2. BİREYLER ve YÖNTEM ..... 44
2.1. Çalışma Grupları ..... 44
2.2. Klinik Periodontal Değerlendirme ..... 46
2.2.1. Klinik Ataçman Seviyesi (KAS) ..... 47

2.2.2. Plak İndeksi (Pİ) (Silness ve Löe 1964) ....47
2.2.3. Gingival İndeks (Gİ) (Löe ve Silness 1963) ....47
2.2.4. Sondlamada Kanama İndeksi (SKİ) ....48
2.3. DMFT İndeksinin Hesaplanması ....48
2.4. Vücut Kitle İndeksinin Hesaplanması ....48
2.5. Tükürük Örneklerinin Elde Edilmesi ....48
2.6. DOS Örneklerinin Elde Edilmesi ....49
2.7. Plak Örneklerinin Elde Edilmesi ....49
2.8. Tedavi ....50
2.9. Hasta Takibi ....50
2.10. Tükürük ve DOS IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α, Hs-CRP Düzeylerinin Belirlenmesi ....50
2.10.1. IL-1β Miktarının Belirlenmesi ....50
2.10.2. IL-6 Miktarının Belirlenmesi ....51
2.10.3. IL-8 Miktarının Belirlenmesi ....51
2.10.4. IL-10 Miktarının Belirlenmesi ....52
2.10.5. TNF-α Miktarının Belirlenmesi ....52
2.10.6. Hs-CRP Miktarının Belirlenmesi ....53
2.11. Supra ve Subgingival Plak Örneklerinin Analizi ....53
2.11.1. Toplanan Plan Örneklerinden DNA İzolasyonu ....53
2.11.2. Real-Time PCR Tekniği İle Bakteriyel DNA Kantitasyonu ....54
2.12. Verilerin İstatistiksel Analizi ....55
3. BULGULAR ....56
3.1. Demografik Bulgular ....56
3.2. Klinik Bulgular ....59
3.3. Tükürük Akış Hızı (TAH) Bulguları ....62
3.3.1. Alt Gruplar Oluşturulduktan Sonra TAH Bulguları ....63
3.3.2. İlaç Kullanım Sürelerine Göre Alt Grupların Oluşturulması Sonrası TAH Bulguları ....64
3.4. Tükürük Biyokimyasal Parametreleri ....65
3.4.1. Tükürük TNF-α Düzeyi (Total Miktar) ....65
3.4.2. Tükürük TNF-α Düzeyi (Konsantrasyon) ....67
3.4.3. Tükürük IL-1β Düzeyi (Total Miktar) ....70
3.4.4. Tükürük IL-1β Düzeyi (Konsantrasyon) ....72
3.4.5. Tükürük IL-6 Düzeyi (Total Miktar) ....75
3.4.6. Tükürük IL-6 Düzeyi (Konsantrasyon) ....77
3.4.7. Tükürük IL-8 Düzeyi (Total Miktar) ....80
3.4.8. Tükürük IL-8 Düzeyi (Konsantrasyon) ....82

3.4.9. Tükürük IL-10 Düzeyi (Total Miktar) ..... 84
3.4.10. Tükürük IL-10 Düzeyi (Konsantrasyon) ..... 86
3.4.11. Tükürük hs-CRP Düzeyi (Total Miktar) ..... 89
3.4.12. Tükürük hs-CRP Düzeyi (Konsantrasyon) ..... 91
3.5. Dişeti Oluğu Sıvısı Biyokimyasal Parametreleri ..... 93
3.5.1. DOS Hacmi Düzeyi ..... 93
3.5.2. DOS TNF-α Düzeyi (Total Miktar) ..... 94
3.5.3. DOS TNF-α Düzeyi (Konsantrasyon) ..... 95
3.5.4. DOS IL-1β Düzeyi (Total Miktar) ..... 96
3.5.5. DOS IL-1β Düzeyi (Konsantrasyon) ..... 97
3.5.6. DOS IL-6 Düzeyi (Total Miktar) ..... 98
3.5.7. DOS IL-6 Düzeyi (Konsantrasyon) ..... 99
3.5.8. DOS IL-8 Düzeyi (Total Miktar) ..... 100
3.5.9. DOS IL-8 Düzeyi (Konsantrasyon) ..... 101
3.5.10. DOS IL-10 Düzeyi (Total Miktar) ..... 102
3.5.11. DOS IL-10 Düzeyi (Konsantrasyon) ..... 103
3.5.12. DOS hs-CPR Düzeyi (Total Miktar) ..... 104
3.5.13. DOS hs-CRP Düzeyi (Konsantrasyon) ..... 105
3.6. Mikrobiyolojik Parametreler ..... 106
3.6.1. *S. mutans* Düzeyi ..... 106
3.6.2. *P. gingivalis* Düzeyi ..... 108
3.6.3. *T. forsythia* Düzeyi ..... 111
3.6.4. *T. denticola* Düzeyi ..... 113
4. TARTIŞMA ..... 116
5. SONUÇ ve ÖNERİLER ..... 130
6. KAYNAKLAR ..... 131
7. EKLER ..... 144
EK A: Etik Kurul Onayı ..... 144
8. ÖZGEÇMİŞ ..... 146

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

ºC: Santigrat Derece

µl: Mikrolitre

*A. actinomycetemcomitans*: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

*A. naeslundii*: *Actinomyces naeslundii*

*A. viscosus*: *Actinomyces viscosus*

AIDS: *Acquired Immune Deficiency Syndrome* / Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu

ANA: Anti Nükleer Antikor

BspA: *Bacteroides Surface Protein A* / Bakteri Yüzey Proteini A

*C. rectus*: *Campylobacter rectus*

CMV: *Cytomegalovirüs*

CRP: C-reaktif Protein

DILS: Diffüz İnfiltratif Lenfositoz Sendromu

dk: Dakika

DM: Diyabetus Mellitus

DMFT: *Decayed, Missed, Filled Teeth*

DNA: Deoksiribonükleik Asit

DOS: Dişeti Oluğu Sıvısı

*E. corrodens*: *Eikenella corrodens*

EBV: *Epstein-Barr Virüs*

ELISA: *Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay*

*F. nucleatum*: *Fusobacterium nucleatum*

g: Gram

Gİ: Gingival İndeks

GF: Gingival Fibroblast

HCV: *Hepatitis C Virüs*

HDL: *High Density Lipoprotein* / Yüksek Densiteli Lipoprotein

HHV-6: *Human Herpes Virüs-6* / İnsan Herpes Virüsü-6

HIV: *Human Immunodeficiency Virus* / İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü

HLA: *Human Leukocyte Antigen* / İnsan Lökosit Antijeni

HRP: *Horseradish Peroksidase*

Hs: Hiposalivasyon

hs-CRP: *High Sensitivity C-reaktive Protein* / Yüksek Sensitiviteli C-Reaktif Protein

Ig: İmmünglobülin

IKS: İlaç Kullanım Süresi

IL: İnterlökin

INF: İnterferon

iNOS: İndüklenebilen Nitrik Oksit Sentetaz

K: Kontrol

KAS: Klinik Ataçman Seviyesi

kg: Kilogram

l: Litre

LPS: Lipopolisakkarit

Maks: Maksimum

MDS: Mevcut Diş Sayısı

mg: Miligram

Min: Minimum

ml: Mililitre

mm: Milimetre

MMP: Matriks Metalloproteinaz

MS: Multipl Skleroz

Msp: *Major Surface Protein*

NAP-I: Nötrofil Aktive Edici Peptid-I

ng: Nanogram

nm: Nanometre

NO: Nitrik Oksit

Ns: Normal Salivasyon

OLP: Oral Liken Planus

OPG: Osteoprotegrin

Ort: Ortalama

*P. gingivalis*: *Porphyromonas gingivalis*

*P. intermedia*: *Prevotella intermedia*

*P. micros*: *Peptostreptococcus micros*

PBS: *Phosphate Buffer Saline*

PCR: *Polymerase Chain Reaction* / Polimeraz Zincir Reaksiyonu

$PGE_2$: Prostaglandin $E_2$

Pİ: Plak İndeksi

PMNL: Polimorfonükleer Lökosit

pmol: Pikomol

pSS: Primer Sjögren Sendromu

RA: Romatoid Artrit

RF: Romatoid Faktör

RNA: Ribonükleik Asit

rpm: Revolution Per Minute (Dakikadaki Devir Sayısı)

*S. aureus*: *Stafilococcus aureus*

*S. mitis*: *Streptococcus mitis*

*S. mutans*: *Streptococcus mutans*

*S. pneumoniae*: *Streptococcus pneumoniae*

*S. sangius*: *Streptococcus sanguis*

SCD: Sondlama Cep Derinliği

sIgA: Salgısal İmmünglobülin A

SKİ: Sondlamada Kanama İndeksi

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

sn: Saniye

Ss: Standart Sapma

SS: Sjögren Sendromu

SSA: *Soluble Substance A*

SSB: *Soluble Substance B*

sSS: Sekonder Sjögren Sendromu

*T. denticola*: *Treponema denticola*

*T. forsythia*: *Tannerella forsythia*

TAH: Tükürük Akış Hızı

TG: Trigliserid

TGF: *Transforming growth faktör*/ Transforme Edici Büyüme Faktörü

TNF-α: Tümör Nekroz Faktör-Alfa

TNFR1: TNF Reseptör-1

TNFR2: TNF Reseptör-2

*V. parvula*: *Veillonella parvula*

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

# ÖZET

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

## PRİMER SJÖGREN SENDROMLU HASTALARDA PERİODONTAL DURUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Safiye KARADENİZ GÜDÜK, Periodontoloji Anabilim Dalı**

**UZMANLIK TEZİ / KONYA-2016**

Sjögren sendromu (SS) tükürük bezlerinin, lenfositik infiltrasyona bağlı yıkımı sonucunda tükürük salgısının azalmasıyla karakterize, sistemik otoimmün bir hastalıktır. Bu çalışmanın amacı, primer SS (pSS)'li hastalar ile sistemik olarak sağlıklı bireyleri klinik parametreler, DOS ve tükürükte bulunan pro/antienflamatuvar sitokinler, çürük ve periodontal hastalıkla ilişkili patojen mikroorganizmalar açısından kıyaslanmasıdır.

Çalışmaya 17 pSS'li hasta ve yaş/cinsiyet uyumlu sistemik olarak sağlıklı 16 birey kontrol olarak dahil edildi. Klinik parametreler; plak indeksi (Pİ), gingival indeks (Gİ), sondlama cep derinliği (SCD), sondlamada kanama indeksi (SKİ), klinik ataçman seviyesi (KAS), vücut kitle indeksi (VKİ), çürük, kayıp, dolgulu diş (DMTF) indeksi kaydedildi. DOS ve tükürük örneklerindeki interlökin (IL)-1β, IL-6, IL-8, IL-10, tümör nekroz faktör (TNF)-α ve yüksek sensitiviteli C-reaktif protein (hs-CRP) seviyeleri ELISA yöntemiyle analiz edildi. Supragingival plak örneklerinde *Streptococcus mutans* ve subgingival plak örneklerinde *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* miktarı kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile tespit edildi. Uyarılmamış tükürük akış hızı gruplar arasında karşılaştırıldı. İstatistiksel analizlerde normal dağılım gösteren veriler için t-testi ve normal dağılım göstermeyen veriler için Mann Whitney U testi kullanıldı.

Çalışmanın sonucunda SCD, KAS, Pİ, Gİ, SKY, VKİ ve DMFT indeksleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Uyarılmamış tükürük akış hızı pSS'li grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük tespit edildi. Dişeti oluğu sıvısındaki pro/antienflamatuvar sitokin seviyeleri açısından gruplar arasında önemli bir farklılık saptanmadı. Sitokinlerin uyarılmamış tükürük örneklerindeki total miktarları gruplar arasında farklılık göstermezken, konsantrasyon miktarları, hs-CRP hariç, pSS'li grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildi. İki grup arasında *Streptococcus mutans* seviyeleri benzerlik gösterirken, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* seviyelerinin pSS'li grupta, kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu izlendi.

Bu çalışmanın bulguları, DOS'taki sitokin profilleri arasında fark izlenmezken, tükürükteki sitokin konsantrasyon seviyelerinin, pSS'li grupta kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu gösterdi. Sitokinlerin konsantrasyon düzeyindeki artışının, pSS'li hastalardaki azalmış tükürük akış hızına bağlı olduğu düşünülmektedir. Primer SS'li hastalarda subgingival periodontopatojen miktarının yüksek seviyede olması, bu hastaların mikroorganizmaların uzaklaştırılması için düzenli kontrol altında tutulması gerektiğini düşündürmektedir.



**Anahtar Kelimler:** Primer Sjögren sendromu, Tükürük, Dişeti oluğu sıvısı, Sitokin, Mikroorganizma

## SUMMARY

T.C.

REPUBLIC of TURKEY

SELÇUK UNIVERSITY

FACULTY OF DENTISTRY

**EVALUATION OF PERIODONTAL CONDITION IN PRIMARY SJOGREN'S SYNDROME**

**Safiye KARADENİZ GÜDÜK, Department of Periodontology**

**THESIS / KONYA-2016**

Sjögren's syndrome (SS) is a systemic autoimmune disease which is characterized by the destruction of salivary glands with the lymphocytes infiltration and consequently the decrease of saliva production. The aim of this study was to compare the clinical parameters, pro/anti-inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid (GCF)/saliva and caries related and periodontopathogen microorganisms of the primary SS (pSS) patients and systemically healthy controls.

Seventeen pSS patients and 16 systemically healthy gender and age matched-control patients were included into this study. Clinical parameters including plaque index (PI), gingival index (GI), bleeding on probing (BOP), probing depth (PD), clinical attachment level (CAL), Decayed, Missed, Filled Teeth (DMFT) index and body mass index (BMI) were recorded. Interleukin (IL)-1β, IL-6, IL-8, IL-10, Tumor Necrosis Factor (TNF)-α and high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels were evaluated in GCF and unstimulated whole saliva (UWS) with ELISA. Amount of *Streptococcus mutans* in supragingival plaque samples and *Porphyromonas gingivalis*, *Tanneralla forsythia* and *Treponema denticola* in subgingival plaque samples were measured using quantitative Polymerase Chain Reaction (PCR). Flow rate of UWS was compared. Statistical analysis was performed conducting t-test for parametric and Mann Whitney U tests for non-parametric analysis.

Results demonstrated that there was no statistically significant difference for PI, GI, PD, CAL, BOP, BMI, DMFT index between pSS and systemically healthy individuals. Flow rate of saliva was significantly lower in patients with pSS than controls. No significant difference was noted for pro/anti inflammatory cytokines in GCF. While, total amounts of the cytokines were not different in groups; the concentrations of cytokines in UWS were remarkably higher in pSS patients when compared to systemically healthy controls except for hs-CRP. Whereas, no significant difference was found in *S. mutans* levels, higher *P.gingivalis*, *T.forsythia* and *T.denticola* levels were observed in primary SS patients in comparison to control group.

The findings of this study revealed that however cytokine profiles of pSS and control groups were not different in GCF, concentrations of these cytokines in saliva were higher in pSS group. Lower saliva flow rate of pSS might be the reason of higher levels cytokines concentrations. Increased level of subgingival periodontopathogens suggested that pSS patients should be followed regularly to eliminate these microorganisms from periodontal tissues.



**Key words**: Primary Sjögren's syndrome, Saliva, Gingival crevicular fluid, Cytokines, Microorganism

# 1. GİRİŞ

## 1.1. Sjögren Sendromu

Sjögren sendromu özellikle gözyaşı ve tükürük bezlerinin lenfositik infiltrasyonu ile seyreden kronik, otoimmün bir hastalıktır (Kabasakal ve ark 2006). Sjögren sendromu esas olarak ağız ve göz kuruluğu bulguları ile seyretmektedir. Bu iki bulguya sikka semptomları denilmektedir. Sjögren sendromu ile birlikte diğer bir otoimmün hastalık yoksa primer SS (pSS), diğer otoimmün hastalıkla birlikte görülüyor ise sekonder SS (sSS) adı verilmektedir. Romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus (SLE), skleroderma bu birlikteliğin en sık olduğu hastalıklardır. Sjögren sendromu vakalarının %50'si pSS'dir (Fox 2005).

### 1.1.1. Sjögren Sendromu Epidemiyolojisi

Hastalığın biri 20'li yaşlarda diğeri menopoz sonrası 50'li yaşlarda olmak üzere iki kez pik yaptığı dönem mevcuttur. Prevalansı %0,5 ile %3 arasında değişmekte olan SS, toplumda en sık görülen 3. otoimmün hastalıktır. Ülkemizden yapılan bir prevalans çalışmasında da toplumumuzdaki sıklığı %0,72 olarak saptanmıştır (Kabasakal ve ark 2006). Hastalığın kadınlarda görülme sıklığı erkeklerde görülme sıklığına göre daha yüksektir. Kadın erkek görülme sıklığı oranı 9/1 dir (Delaleu ve ark 2008).

Sjögren sendromunda, diğer bireylere oranla daha fazla lenfoma riski mevcuttur. Böylece SS'de lenfoproliferatif hastalıklar ciddi bir sorun oluşturmaktadır. Mortalitesi normal popülasyondaki ile benzerdir ancak lenfoproliferatif hastalık gelişimine bağlı olarak morbiditede artış olabilmektedir (Theander ve ark 2004).

### 1.1.2. Sjögren Sendromunun Tarihçesi

Sjögren sendromunun ilk tanınması 1892 yılında, Polonyalı bir cerrah olan Jan Mikulicz Radecki tarafından bir hastanın parotis bezlerinde çift taraflı şişlik ve lakrimal bezlerinde hücre infiltrasyonu olduğunu göstermesi ile başlanmıştır. Yapılan biyopsilerde glandüler bezlerde yoğun, küçük, yuvarlak hücre infiltrasyonu olduğu gösterilmiştir (Mikulicz 1892). İsveçli oftalmolog Henrik Sjögren 1933 yılında yaptığı bir çalışmada ağız ve göz kuruluğu bulgusu olan 19 kadında klinik ve

histolojik bulguları tanımlamış, vitamin A eksikliği nedeniyle gelişen kuru gözden ayırmak amacıyla tanımladığı bu bulgular için keratokonjoktivitis sikka terimini kullanmıştır (Fox ve Liu 2006). Morgan ve Castleman adlı iki araştırmacı tarafından 1953 yılında sunulan bir vaka çalışmasında da 'Sjögren sendromu' terimi kullanılmıştır (Morgan ve Castleman 1953).

### 1.1.3. Sjögren Sendromu Etiyopatogenezi

Hastalığın etiyolojik nedeni ve patogenezi halen tam olarak belirlenememiştir (Romero-Sánchez ve ark 2008). Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi SS'nin etiyopatogenezinde de genetik, endokrin, enfeksiyöz ve psikoimmünolojik faktörlerin neden olduğu düşünülmektedir. Genetik yatkınlığı olan kişilerde çevresel faktörlerin enflamatuvar süreci tetiklediği düşünülmektedir. Hastalığın kadınlarda daha yüksek prevalansa sahip olması da, östrojen hormonunun etiyopatogeneze etkisinin olduğunu düşündürmektedir (Johansson ve ark 2002). Etkisi olduğu düşünülen çevresel faktörlerden birisi de silikondur. Silikonun meme implantlarında kullanımasıyla da hastalığın gelişebildiği ileri sürülmüştür (Hennekens ve ark 1996).

**Viral etkenler**

Çevresel faktörler arasında en başta gelen neden virüslerdir. Kesin ilişki gösterilmemiş olmakla birlikte virüslerin hastalığın oluşmasında tetikleyici faktör olduğu düşünülmektedir. Tükürük bezlerinin latent virüs enfeksiyonlarının lokalize olduğu alanlardan biri olması, hastalığın patogenezinde virüslerin rolünün olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle tükürük ve lenf bezi yerleşimli virüslerin etiyolojide etkisi olduğu düşünülmektedir. Bunlar herpes virüsler ''Epstein-Barr virüsü (EBV), sitomegalovirüs (CMV), insan herpes virüsü 6 (HHV-6), hepatit C virüsü (HCV)'' ve retrovirüslerdir.

İnsanlarda, SS'de en sık tanımlanan enfeksiyon ajanları EBV ve HCV'dir. Lakrimal bezlerde artmış EBV gen dizileri SS hastalarının %88'inde, normal kişilerin %36'sında saptanmıştır. Akut mononükleozis tablosu sonrası SS gelişiminin bildirildiği olgular ve tükürük bezlerinin latent EBV enfeksiyon bölgesi olduğuna dair kanıtlar, SS patogenezinde EBV'nin rolünün olduğunu göstermiştir (Gaston ve ark 1990, Aceti ve ark 1992). Hepatit C virüs enfeksiyonu olanlarda saptanan SS benzeri histoloji, SS ile HCV enfeksiyonu arasında ilişki olabileceği fikrini güçlendirmiştir. Ayrıca, HCV'li hastalarda görülen sialadenit, HCV'nin

ekstrahepatik tutulumu olarak değerlendirilmiştir. Yeni düzenlenmiş Amerika Avrupa Konsensus Grubu kriterlerine göre HCV klinik araştırmalarda bir SS kriteri olarak yer almaktadır (Aceti ve ark 1992, Vitali ve ark 2002).

**Genetik etkenler**

Yapılan daha önceki çalışmalarda otoimmün sialadenite yatkınlığı tanımlayan genlerin 1, 4 ve 10. kromozomlar üzerinde yer aldığı rapor edilmiştir (Chisholm ve Mason 1968). Multifaktöriyel bir hastalık olan SS'da, hastalığa sebep olan genlerin yanı sıra, hastalığa yatkınlığa neden olan genetik polimorfizmler de araştırılmaktadır. Bunlar arasında insan lökosit antijeni (HLA) ve non-HLA ile ilişkili genlerin polimorfizmleri yer almaktadır. Bazı spesifik HLA alelleri ile pSS'nin ilişkisinin gösterildiği çalışmalarda anti-Ro/SSA (Sjögren Sendromuyla İlişkili Antijen A) ve anti-La/SSB (Sjögren Sendromuyla İlişkili Antijen B) yanıtının daha güçlü olduğu tespit edilmiştir (Ramos-Casals ve Font 2005).

**Hormonal etkenler**

Sjögren sendromu, kadınlarda erkeklere oranla daha sık saptanan bir hastalıktır ve kadın/erkek oranı 9/1 olarak bulunmuştur. Sjögren sendromunda kadınlarda görülme sıklığının daha fazla oluşu hastalığın gelişiminde hormonal nedenlerin de yer alabileceğini uzun zamandır düşündürmektedir. Östrojen, sikka belirtilerinin ortaya çıkması açısından risk oluşturmaktadır. Postmenapozal 25.665 hastayı içeren gözlemsel bir çalışmada, östrojen veya östrojen-progesteron kullanan bireylerde kullanmayan bireylere göre kuru göz riskinin arttığı saptanmıştır (Schaumberg ve ark 2001). Bu sonuçlar östrojenin gözyaşı üretimi üzerine etkisini göstermiştir.

Genel olarak androjenik hormonların bireyi otoimmüniteden koruduğu ve bu nedenle SS'li kadın hastalarda androjenik hormonların eksikliğinin olabileceği düşünülmüştür (Laine ve ark 2007).

Sjögren sendromu için tanı koydurucu histolojik bulgu, tükürük bezlerindeki lenfositten zengin fokal mononükleer hücre artışıdır. Fokal yığınlar oluşturan bu enflamatuvar hücre birikimleri ilerleyici olup zamanla fonksiyon gören glandüler dokunun yerini almaktadır. Sjögren sendromunda gözyaşı ve tükürük bezlerinin hipofonksiyonel olmalarının asıl nedeni, lenfositik infiltrasyon sonrası, asiner ve duktal epitelin yıkıma uğrayarak işlevini kaybetmesidir (Jonsson ve ark 2002).

Etkilenen salgı bezlerinde dominant infiltrasyon T hücrelerinden oluşur. B lenfositlerin az olması, monosit ve makrofajların yok denecek kadar az sayıda olması, asiner ve duktal epitel hücrelerinin antijen sunucu hücre görevi gördüğünü düşündürmektedir. Kronik lezyonlarda lenfoid folikül benzeri oluşumlar içerisinde az sayıda dendritik hücreler bulunur. Asiner ve duktal epitel hücreleri ile T hücreleri arasındaki etkileşim daha fazla sitokin üretilmesine, B hücre proliferasyonuna ve farklılaşmasına yol açmaktadır. Asiner ve duktal epitel hücrelerinde class II HLA molekülleri eksprese olmaktadır. Bu moleküllerin ekspresyonu aktif T lenfositler tarafından bölgesel interferon-γ (INF-γ) salınımına bağlı olarak gelişmektedir. Sonuç olarak, bu etkileşimler ekzokrin gland destrüksiyonuna yol açan bir dizi reaksiyonun başlamasına neden olmaktadır (Cauli ve ark 1995, Fox 2005, García-Carrasco ve ark 2006).

Anti-Ro ve anti-La otoantikorları SS ile kuvvetli birliktelik göstermektedir. Bu otoantikorların SS tanısı ve sınıflandırmasında büyük bir önemi vardır. Hastaların %60-80'inin serumunda anti-Ro, %40-60'ının serumunda anti-La otoantikoru bulunmaktadır. Ro/SS-A ve La/SS-B antijenlerine karşı gelişen otoantikorlar genellikle tanı anında saptanmakta ve tükürük bezi büyümesi, minör tükürük bezlerinin lenfosit infitrasyonunun belirgin olması ve ekstraglandüler bulgularla birliktelik göstermektedir.

Romatoid Faktör (RF), SS'li hastaların %60-95'inde pozitiftir. Sjögren sendromunun en önemli özelliklerinden biri serumda immünglobülin (Ig)-RF, tükürükte IgA-RF pozitifliği olmasıdır. Sjögren sendromu hastalarında saptanan diğer antikorlar anti-alfafodrin ve anti-fosfolipid antikorlarıdır. Ancak bu antikorlar SS'nin tipik bulguları olarak değerlendirilemez (Cervera ve ark 1996, Reichlin 1998, Nordmark ve ark 2002).

### 1.1.4. Sjögren Sendromu Klinik Belirti ve Bulguları

Sjögren sendromunun klinik bulguları genel olarak glandüler ve ekstraglandüler tutulum olmak üzere iki ana bölüme ayrılmaktadır. Glandüler tutulum, oküler tutulum ve orofaringeal tutulum olarak ikiye ayrılmaktadır. Oküler tutulumda göz kuruluğu, lakrimal bezlerde büyüme asıl bulgudur. Orofaringeal tutulumda ise ağız kuruluğu ve parotis veya minör tükürük bezi büyümesi görülmektedir. Ekstraglandüler tutulumda sistemik semptomlar olan yorgunluk,

subfebril ateş, miyalji ve artralji görülebilmektedir. Ekstraglandüler bulgular pSS'de iki ana gruba ayrılmaktadır. Bunlar periepitelyal ve ekstraepitelyal tutulumdur. Periepitelyal organ tutulumları intertisyel nefrit, karaciğer tutulumu ve obstrüktif bronşiolittir. Periepitelyal tutulum hastalığın erken döneminde görülmekte ve daha yavaş seyirli bir ilerleyiş göstermektedir. Diğer yandan, ekstraepitelyal tutulumlar palpabl purpura, glomerülonefrit ve periferal nöropatidir. Bu bulgular B hücre aktivasyonu sonucu olan immün kompleks birikimi sonucu gelişmektedir. Bu tutulum şekilleri artmış morbidite ve lenfoma gelişimiyle ilişkilidir (Lemp ve Foulks 2007).

**Glandüler belirtiler**

Daniels ve arkadaşlarının 1994 yılında 618 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada pSS'li hastaların %85'inde, sSS'li hastaların ise %74'ünda ağız kuruluğu şikayeti saptanmıştır (Daniels ve Whitcher 1994, Kassan ve Moutsopoulos 2004). Al-Hashimi ve arkadaşlarının 2001 yılında 169 SS'li hastada yaptıkları çalışmada ise %93,5'inde ağız kuruluğu, %67,5'inde göz kuruluğu şikayeti olduğu bildirilmiştir (Al-Hashimi ve ark 2001).

**Oküler belirtiler**

Göz kuruluğu SS'nin en belirgin oküler belirtisidir. Hastalar tarafından genellikle kaşıntı hissi, kum batma hissi olarak tarif edilmektedir. Hastalarda ayrıca fotofobi, kızarıklık, göz yorgunluğu, görme keskinliğinde azalma, gözlerde akıntı gibi yakınmalar da olabilmektedir. Şikayetler nem oranı düşük yerlerde, sigara içilen ortamlarda ve klimalı yerlerde artmaktadır. Fizik muayenede, konjunktivada hiperemi saptanabilmektedir. Gözyaşı miktarında azalma ve anormal müköz komponent nedeniyle iç kantusta ipliksi sekresyonlara rastlanabilmektedir. *Stafilococcus aureus (S. aureus)* konjunktiviti ve lakrimal bezlerde şişlik nadir de olsa görülebilmektedir (Kassan ve Moutsopoulos 2004).

Gözyaşı salgısının kantitatif ölçümü Schirmer testi ile yapılmaktadır. Alt konjunktival torbacık içerisine konan filtre kağıdında 5 dakikada 5 mm'den daha az bir ıslaklık oluşursa test pozitif kabul edilmektedir. Yarık lamba *(slit lamp)* muayenesi ise kornea hasarını belirlemek için uygulanmaktadır. Yarık lamba ile mukus filamentlerinin korneadaki hasarlı bölgelere yapışarak filamenter keratit oluşturması ciddi vakalarda rastlanan bir bulgudur. Rose Bengal boyası ile

korneadaki ölü doku tespiti yapılırken, floresan boyama tekniği ile de epitel defektleri tespit edilmektedir. Gözyaşı kırılma zamanı (break up time) diğer bir ölçüm metodudur. Göze bir damla floresan boya damlatılarak son göz kırpma ile gözyaşında koyu floresan olmayan alanların oluşması arasındaki süre ölçülmektedir. Kırılma zamanının çok kısa olması da müsin ya da lipid tabakada anormallik olduğunu göstermektedir (Tzioufas ve Voulgarelis 2007).

**Oral belirtiler**

Ağız kuruluğu (kserostomi), SS'nin diğer bir ana semptomudur. Hastalar bazen ağızda hoş olmayan bir tat hissettiklerini, konuşmakta ve kuru gıdaları su yardımı olmadan yutmakta zorlandıklarını, diş çürüklerinin kontrol altına alınamadığını bildirmektedir. Fiziksel muayenede oral mukoza kuru, eritematöz ve yapışkan görünümde olabilmektedir. Dil yüzeyinde papillerin kaybı ile birlikte kırmızı ve lobüler bir görünümle karşılaşılabilmektedir. Tükürük salgısının azalması ile birlikte mikroorganizmalara karşı koruyucu fonksiyonlar da kaybedilmekte ve bu durum yaygın diş çürüklerine neden olmaktadır. Ciddi tükürük azlığı olan SS'li hastalarda, *S. mutans, Lactobacillus* ve *Candida* sıklığı artmıştır. Çoğu hastada aralıklı olarak tükürük bezlerinde şişlik görülmektedir. En sık olarak parotis bezleri etkilenmektedir. Sjögren sendromu, akut bakteriyel sialadenitin altta yatan en sık nedenidir. Hastalar genellikle akut başlangıçlı ağrı, trismus ve tükürük bezlerinde hassas şişlik şikayeti ile kliniğe başvurmaktadır. Bazı hastalarda bölgesel lenf bezlerinde de şişlik meydana gelebilmektedir. Tükürük salgısındaki azalmaya bağlı olarak normalde tükürük ile nötralize edilen gastrik asit gastrotrakeal ve gastroözefageal reflü oluşturmaya açık hale gelmektedir. Gastrotrakeal reflü, üst solunum yolu enfeksiyonuna benzer bir tablo oluşturmaktadır (Kassan ve Moutsopoulos 2004, Tzioufas ve Voulgarelis 2007).

**Diğer ekzokrin glandüler tutulumlar**

Solunum yollarındaki sekresyonların azalması sonucu burunda, boğazda ve trakeada kuruluk meydana gelmektedir. Seste kabalaşma, kronik kuru öksürük, sık bronşit atakları ve pnömoni görülebilmektedir. Pankreasta ekzokrin fonksiyonda azalma sonucu malabsorpsiyon meydana gelebilmektedir. Ayrıca hastalar ciltte kuruluk ve vajinal sekresyonların azalması nedeniyle ilişki sırasında ağrı (disparoni) şikayetlerinde de bulunabilmektedir (Firestein ve ark 2008).

**Ekstraglandüler belirtiler**

Sjögren sendromunda sistemik belirtiler (çabuk yorulma, subfebril ateş, miyalji gibi genel fonksiyonel semptomlar) %50 hastada mevcuttur. Bu belirtiler ekstraglandüler organ tutulumlarına bağlı ortaya çıkmaktadır (Tzioufas ve Voulgarelis 2007).

Ekstraglandüler organ tutulumlarına ait belirtiler 2 grupta incelenebilmektedir. Periepitelyal organ tutulumu (interstisyel nefrit, karaciğer tutulumu, obstrüktif bronşiyolit) ekstraglandüler organların lenfosit infiltrasyonu sonucu ortaya çıkmakta, ekstraepitelyal tutuluma bağlı belirtiler (ele gelen purpura, glomerulonefrit, periferal nöropati) süregelen B hücre hiperaktivitesi sonucu immün kompleks depolanmalarına bağlı olarak gelişmektedir (Tzioufas ve Voulgarelis 2007).

### 1.1.5. Sjögren Sendromunun Tanısı

Sjögren sendromu tanısı için çeşitli tanı kriterleri mevcuttur. Son olarak uluslararası bir çalışma ile yüksek özgünlük ve duyarlılık gösteren sınıflama kriterleri geliştirilmiştir. Amerika-Avrupa uzlaşı grubu SS sınıflama kriterleri aşağıda verilmiştir (Vitali ve ark 2002).

**Sjögren sendromu için düzenlenmiş uluslararası sınıflandırma kriterleri**

**1. Göz Semptomları:** Aşağıdaki sorulardan en az birine olumlu yanıt verilmesi;

1. 3 aydan uzun süredir hergün, sürekli ve rahatsızlık verici kuru göz problemi yaşıyor musunuz?

2. Gözlerinizde sık sık tekrarlayan, kum veya çakıl taşı varlığı hissi oluyor mu?

3. Günde 3 defadan fazla suni gözyaşı oluşturan preparatlar kullanıyor musunuz?

**2. Oral Semptomlar:** Aşağıdaki sorulardan en az birine olumlu yanıt verilmesi;

1. 3 aydan uzun süredir her gün ağız kuruluğu hissediyor musunuz?

2. Bir yetişkin olarak, tekrarlayıcı veya sürekli tükürük bezi şişliği yaşıyor musunuz?

3. Kuru gıdaları yutmak için sıklıkla sıvı almak zorunda kalıyor musunuz?

**3. Göz Bulguları:** Aşağıdaki 2 testten en az birinin pozitif olması göz kuruluğunun objektif kanıtı olarak kabul edilir;

1. Schirmer testi: Anestezisiz uygulanarak (≤ 5 mm/5 dk)

2. Rose Bengal testi veya diğer göz kuruluğu testleri

**4. Histopatoloji**: Deneyimli bir histopatoloji uzmanı tarafından, minör tükürük bezlerindeki lokal lenfosittik sialadenit fokus skoruna göre değerlendirilmelidir. Tükürük bezlerindeki her 4 $mm^{2}$'lik alandaki 50'den fazla lenfosit içeren bölgelerin sayısı kaydedilmelidir.

**5. Tükürük Bezi Tutulumu:** Aşağıdaki testlerden en az 1 tanesinin pozitif olması ağız kuruluğunun objektif kanıtı olarak kabul edilir;

1. Uyarılmamış tükürük akış hızı (≤1,5 ml/15 dk)

2.Parotis sialografisi sonucunda majör tükürük bezlerinde tıkanıklık olmaksızın yaygın siyalektazinin varlığı

3. Parotis sintigrafisi sonucunda azalmış konsantrasyon ve gecikmiş atılım varlığı,

**6. Otoantikorlar**: Aşağıdaki antikorların serumda varlığı;

Anti Ro (SS-A), Anti La (SS-B) veya her ikisi (Vitali ve ark 2002).

**Primer SS**:

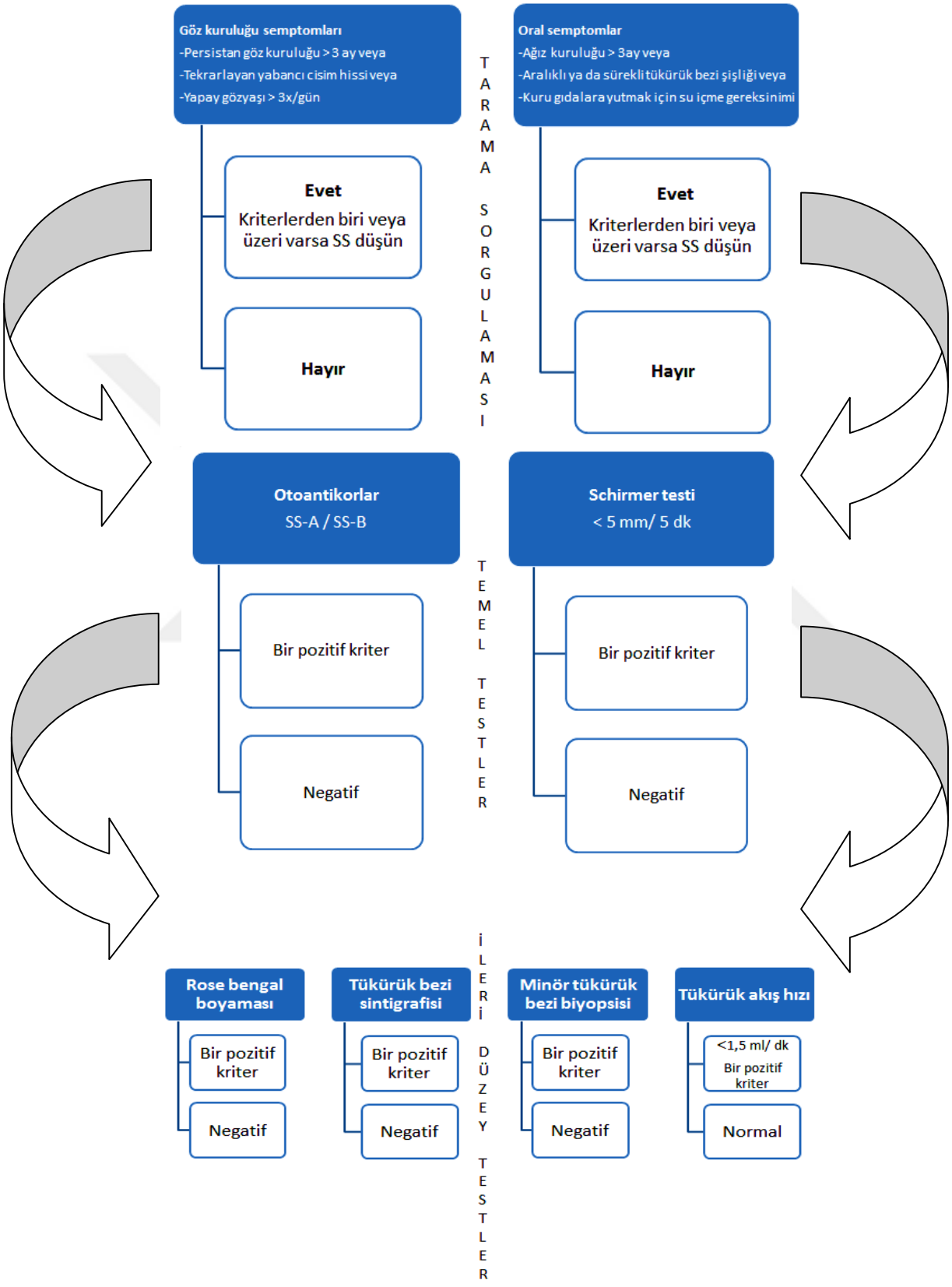
1) Histopatoloji veya seroloji bulgularının pozitif olması koşuluyla 6 kriterden 4'ünün pozitif olması

2) 4 objektif tanı kriterinden 3'ünün pozitif olması (III, IV, V, VI)

**Sekonder SS**: Başka bir tanımlanmış bağ dokusu hastalığı olan bir kişide I veya II ile birlikte III, IV ve V'ten ikisinin pozitifliği

Hepatit C virüs enfeksiyonu öyküsü, Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu (Acquired Immune Deficiency Syndrome/ AIDS), geçmişte baş-boyun bölgesine radyasyon alma öyküsü, daha önce tanı almış lenfoma, sarkoidoz, graft versus host hastalığı, antikolinerjik ilaç kullanımı hastalığın ayırıcı tanısında önemlidir (Vitali ve ark 2002).

**Şekil 1.1** Amerika Avrupa konsensus grubu (AECG) kriterlerinin SS'de teşhis koymadaki kullanımı (Firestein ve ark 2008).



**Oftalmolojik testler**

**Schirmer testi:** Schirmer testi ile gözyaşı üretim miktarı ölçülmektedir. Küçük bir steril filtre kağıdı, alt göz kapağının 1/3 lateraline yerleştirilmekte ve ıslanmanın ne kadar olduğu ölçülmektedir (Afonso ve ark 1999). İşlemden 5 dakika sonra kağıttaki ıslaklık ölçülmekte, ıslaklığın 5 mm'den az olması gözyaşı sekresyonunun azaldığına kuvvetle işaret etmektedir. Ancak bu test SS'ye özgün değildir (Tzioufas AG 2003).

**Rose Bengal testi:** Konjunktival epitelyal lezyonları saptamak için kullanılmaktadır (Whaley K 1993). 10 mikrolitre Rose Bengal solüsyonu alt forniks içine yerleştirilmektedir. Hastadan sıvının tüm konjunktiva ve kornea yüzeyine yayılması için iki kez göz kırpması istenmektedir. Biomikroskop yardımı ile boyanmanın miktarına bakılmaktadır (Kassan ve Moutsopoulos 2004). Kırmızı noktalar seyrek dağılmışsa 1 pozitif, yoğun serpilmiş ise 2 pozitif, farklı alanlarda birleşmiş, büyük boyanmalar varsa 3 pozitif olarak değerlendirilmektedir. Kalitatif bir test olmasına karşın özgünlüğü schirmer testinden daha fazladır. Bu testin %5 oranında yalancı pozitiflik ve negatiflik verme ihtimali vardır (Sánchez-Guerrero ve ark 2005).

**Oral testler**

**Tükürük bezi sintigrafisi:** Kalitatif tükürük bezi sintigrafisi, tüm majör tükürük bezlerinin fonksiyonel değerlendirilmesinde dinamik bir görüntü ortaya koymaktadır (Aung ve ark 2000). Testte $^{99m}$Technetium isimli radyodiagnostik madde kullanılmakta olup, ven içi enjeksiyonundan sonraki 60 dakika boyunca ağız içindeki dağılımına bakılmaktadır. Sjögren sendromlu hastalarda etken maddenin beze alınımı ve tükürüğe salınımı gecikmiştir veya yoktur. Anormal sintigrafi azalmış tükürük akımı ve minor tükürük bezlerinin lenfositik infiltrasyonunun yoğunluğu ile koreledir. Sintigrafik anormallikler yüksek duyarlı ancak hastalığa özgü değildir (Arrago ve ark 1987).

**Parotis bezi siyalografisi:** Parotis bezi siyalografisi bez kanalının, yağ bazlı kontrast materyal ile kanülasyonu sayesinde yapılmaktadır. Bu yöntem ile kanalların mükemmel görünümü sağlanmasına rağmen kanal rüptürü riski nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Akut parotit esnasında yapılmamalıdır (Daniels ve Benn 1996, Kalk ve ark 2001).

Sintigrafi ile parotis bez siyalografisi karşılaştırıldığında, sintigrafinin tanısal değeri daha iyi bulunmuştur (Font ve ark 2003). Ayrıca siyalografinin bir diğer dezavantajı da deneyim gerektirmesidir (Youinou 1995).

**Tükürük bezi biyopsisi**

Dudaktan alınan tükürük bezi biyopsisi, SS'den şüphesi olan hastalarda önemli bir tanısal yöntemdir. Sjögren sendromu tanısını doğrulamak veya kuru ağız ve bilateral tükürük bezi büyümesine yol açan diğer durumları ekarte etmek amacıyla uygulanmaktadır (Lee ve ark 1998).

Biyopsi, alt dudağın makroskopik olarak normal, travmatize olmamış kısmından alınmalıdır. Alınan dokunun değerlendirmeye uygun olması için en az 4 lobül içermesi gerekmektedir (Daniels ve Fox 1992). Anahtar histolojik görünüm, sıklıkla lobülün merkezinden başlayıp perifere uzanan, fokal lenfosit birikimi veya birikimleridir. En yaygın kabul gören derecelendirme sistemi, her 4 $mm^2$'de 50 veya daha fazla lenfosit içeren fokus sayısıdır (Greenspan ve ark 1974, Daniels ve Whitcher 1994).

Bir çok kriter sistemine göre SS tanısı için bir fokustan daha fazlası gerekmektedir. Biriken lenfositlerin çoğu CD4+ T lenfositlerdir. Biyopsinin doğru değerlendirilmesinde patoloğun deneyimi de önemli yer turmaktadır (Vivino ve ark 2002).

### 1.1.6. Sjögren Sendromunun Ayırıcı Tanısı

Ayırıcı tanıda göz kuruluğu, ağız kuruluğu ve parotis bezinde büyüme yapabilecek diğer nedenler yer almaktadır. Amiloidoz, diyabetus mellitus (DM), sarkoidoz, viral enfeksiyonlar, travma, radyasyon, psikolojik nedenler ve ilaç kullanımı (antihipertansifler, parasempatolitikler, antideprasanlar) mevcudiyeti de ağız kuruluğuna sebep olabilmektedır. Amiloidoz, enflamasyon (konjuntivit, pemfigoid, Stevens- Johnson sendromu), gözyaşı bezlerinin ve gözkapağının fonksiyonunu engelleyen nörolojik durumlar, toksisite (yanık ya da ilaç), korneal anestezi, göz kırpma bozukluğu, A vitamini eksikliği, gözkapağı skarı, travma gibi nedenler de göz kuruluğuna sebep olmaktadır. Çift taraflı parotis bezi büyümesine ise endokrin hastalıklar (akromegali, üreme hücreleri hipofonksiyonu), metabolik hastalıklar (kronik pankreatit, DM, hepatik siroz, hiperlipidemi), viral enfeksiyonlar

[HIV (*Human Immunodeficiency Virus* / İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü), HCV, kabakulak] sebep olabilmektedir (Kassan ve Moutsopoulos 2004).

Ayırıcı tanıyla ilgili vurgulanması gereken noktalardan biri HIV enfeksiyonunun yarattığı diffüz infiltratif lenfositoz sendromu (DILS) olarak adlandırılan tablodur. Bu sendrom HIV'li hastaların %3-8'inde görülmektedir. Bu hastalarda SS'deki semptomların neredeyse hepsi (göz ve ağız kuruluğu, tükürük bezlerinde şişlik, lenfomaya eğilim gibi) mevcuttur. Ancak hastaların çoğunluğu erkektir ve serumlarında spesifik SS-A, SS-B antikorlarını taşımamaktadır. Bu 2 sendromun ayrımında zorluk olduğu durumlarda minör tükürük bezi biyopsisinde immünhistokimyasal çalışma yapılarak CD4+/CD8+ oranına bakılmaktadır. Bu oran DILS'te yaklasık 0,6 iken SS'de 3'ün üzerindedir.

Graft versus host hastalığında da tükürük bezlerinde lenfosit infiltrasyonu görülmektedir. İnfiltrasyon transplantasyon sonrası 12. haftada başlayarak 26-52. haftalar arası pik yapmaktadır. Göz ve ağız kuruluğu 12-24. aylar arasında ortaya çıkmaktadır. Anti nükleer antikor (ANA) ve düz kas antikorları genelde pozitiftir fakat SS-A ve SS-B antikorları negatif saptanmaktadır. İnfiltrattaki CD4+/CD8+ T hücre oranı tanıda yardımcıdır. Sarkoidozda da gözyaşı ve tükürük bezlerinde şişlik, hipergamaglobulinemi, artralji, miyalji ve pulmoner infiltrasyonlar gibi bulgular mevcuttur. Minör tükürük bezi biyopsisinde nonkazeifiye granülomlar saptanmaktadır. Amiloid birikimi de tükürük bezlerinde ve dilde büyüme, ağız kuruluğu, eklem ağrısı ve böbrek yetmezliği meydana getirebilmektedir (Firestein ve ark 2008).

Ayrıca göz ve ağız kuruluğunun normal yaşlanma süreciyle ilişkili olabileceği de unutulmamalıdır.

### 1.1.7. Sjögren Sendromunun Tedavisi

Sjögren sendromu tedavisi semptomatiktir. Azalmış sekresyonların yerine koyularak, başlıca kronik ağız ve göz kuruluğu gibi semptomların giderilmesine yönelik tedaviler uygulanmaktadır. Yapay gözyaşı kullanımı ve bazen de yapay tükürük preperatlarının kullanımı dışında, ekzokrin bezlerin uyarımı ile semptomatik fayda sağlayan ilaçlar da kullanılabilmektedir. Örneğin muskarinik agonistler olan pilokarpin ve cemiveline kullanılabilmektedir.

Günümüzde SS'de hastalığın tedavisini sağlayan ya da ilerleyişini önleyen bir tedavi henüz bulunamamıştır. Hastalığın tedavisinde sıklıkla kullanılan

hidroksiklorokin ile ilgili veriler çelişkilidir. Hidroksiklorokin tedavisiyle eritrosit sedimentasyon hızı, IgA, IgG ve RF düzeylerinde anlamlı düşüş sağlayarak lenfoproliferasyon süreç üzerinde olumlu etki sağlanabileceği öne sürülmüş olsa da klinik olarak etkinliği henüz gösterilememiştir. Sistemik steroid, azotioprin, siklosporin-A ve siklofosfamid tedavileri daha çok vaskülit, pulmoner ve renal tutulum gibi ciddi ekstraglandüler komplikasyonları olan hastalarda immünsüpresif etkileri nedeniyle uygulanmaktadır (Soto-Rojas ve Kraus 2002, Kassan ve Moutsopoulos 2004).

### 1.1.8. Sjögren Sendromunda Alınacak Önlemler

Ağız kuruluğu yakınması olan hastalara gün içerisinde bol miktarda su, öğün aralarında ise süt tüketmeleri önerilmelidir (Herod 1994).

Sjögren sendromlu bireyler diş çürüğü açısından yüksek risk grubunda olmaları sebebiyle rutin olarak 3–4 ay aralıklarla dişhekimleri tarafından kontrol edilmeli ve bu hastalara çürük önleyici programlar uygulanmalıdır. Hastalar için uygun fırçalama teknikleri belirlenmeli ve plak temizliği için arayüz fırçaları, elektrikli fırçalar önerilmelidir. Hastalar diş ipi kullanımı konusunda eğitilmelidir. Özellikle flor içeren antibakteriyal özelliği olan ve ağız kuruluğu oluşturmayan diş macunları tercih edilmelidir (Al-Hashimi 2001).

Kuru göz semptomlarını daha da ağırlaştıran ilaçların (antihistaminik, diüretik, antikolinerjik, antidepresan) kullanımlarından mümkün olduğunca uzaklaşılmalı, oküler yüzeylerde buharlaşmaya sebep olan nemsiz ortamlardan uzaklaşılmalı ve ortam nemi arttırılmalıdır. Bilgisayar başındaki çalışma programının ve çalışma pozisyonunun düzenlenmesi oldukça önemlidir. Bu amaçla 45 dakikada bir 15 dakika süreyle gözü yormayan başka uğraşlara yönelinmesi, ekran üst seviyesinin ise göz seviyesinde olacak şekilde tutulması gerekmektedir (Tsifetaki ve ark 2003).

## 1.2. Periodontal Hastalık

Amerikan Periodontoloji Akademisi tarafından 1999'da düzenlenen, periodontal hastalıkların sınıflandırılması için yapılan Uluslararası Çalıştay (*International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions*)'da, sınıflandırma şu şekilde yapılmıştır (Armitage 1999).

1. Dişeti Hastalıkları

- Plağa bağlı dişeti hastalıkları

- Plağa bağlı olmayan dişeti hastalıkları

2. Kronik Periodontitis

- Lokalize

- Generalize

3. Agresif Periodontitis

- Lokalize

- Generalize

4. Sistemik Hastalıklarla Birlikte Görülen Periodontitis

5. Nekrotizan Periodontal Hastalıklar

- Nekrotizan ülseratif gingivitis

- Nekrotizan ülseratif periodontitis

6. Apseler

- Gingival apse

- Periodontal apse

- Perikoronal apse

7. Endodontik Lezyonlarla İlişkili Periodontitis

- Endodontik-periodontal lezyonlar

- Periodontal-endodontik lezyonlar

8. Gelişimsel veya Kazanılmış Deformite ve Durumlar

- Gingival veya periodontal hastalığa karşı modifiye veya predispoze eden lokalize dişsel faktörler

- Dişler çevresindeki mukogingival deformite ve durumlar

- Dişssiz bölgelerdeki mukogingival deformite ve durumlar

- Okluzal travma

İnsanlarda görülen en yaygın periodontal hastalıklar, gingivitis ve periodontitistir (Kirkwood ve ark 2007).

### 1.2.1. Gingivitis

Gingivitis mikrobiyal dental plağa karşı bağışık yanıtın oluşması sonucunda, dişi çevreleyen yumuşak dokularda gelişen enflamatuvar bir hastalıktır. Sigara ve ilaç kullanımı gibi çevresel, ergenlik ve hamilelik gibi hormal durumlar gingivitis oluşumunu etkilemektedir (Kinane 2001).

Dişetlerinde kanama, kızarıklık, ödem ve yüzey pürtüklülüğünde azalma gingivitisin karakteristik klinik tablolarındandır. Gingivitis mevcudiyetinde dişeti oluğu sıvısında (DOS) artış ve sondlamada kanama mevcuttur. Dişeti kanaması, gingivitiste erken dönemde gözlenmekte ve hastalığın teşhisinde önemli bir yer tutmaktadır (Genco ve ark 1990).

Löe ve ark.'larının yetişkin erkek bireylerde yaptıkları deneysel çalışmada, gingivitisin başlaması ve ilerlemesi ile mikrobiyal dental plağın direkt ilişkisinin olduğunu gösterilmiştir. Bireylere fırçalama bıraktırılmış ve 10-20. günlerde gingivitis meydana geldiği görülmüştür (Löe ve ark 1965). Gingivitisin ilerleyişi, aşamalar şeklinde gözlemlenmektedir. Aşamalar arasında kesin ayrım yapılamamaktadır. Dental plak birikimiyle birlikte, dişetinde damarlar genişleme olmakta böylece kan akışı artmaktadır. Ayrıca DOS miktarı da artmaktadır. Mikrobiyal uyaranlar tarafından lökositler ve endotel hücreleri uyarılmaktadır. Erken lezyonda klinik olarak eritem bulgusu, damar geçirgenliğinde artış, retepeg oluşumu gözlenmektedir. Mikroskobik olarak birleşim epiteline yakın bağ dokusunda baskın olarak lenfosit birikimi ve kollajen yıkımı mevcuttur. Yerleşmiş lezyonda ise plazma hücreleri baskın olup, kan damarlarında akış ve venöz dönüş bozulmuştur. Bu durum ilerlemiş gingivitiste, dişetlerinde koyu mavi görüntü oluşmasına neden olmaktadır (Page ve Schroeder 1976).

Gingivitiste, gram pozitif fakültatif ve gram negatif anaerobik bakteriler yaklaşık eşit oranlarda görülmektedir. Gram (+) bakteriler arasında *Streptococcus sanguis (S. sangius), Streptococcus mitis (S.mitis), Actinomyces viscosus (A.*

*viscosus), Actinomyces naeslundii (A. naeslundii) ve Peptostreptococcus micros (P. micros*); gram (-) ler arasında ise *Fusobacterium nucleatum (F. nucleatum), Prevotella intermedia (P. intermedia), Veillonella parvula (V. parvula), haemaphilus* ve *campylobacter* türleri yer almaktadır (Slots 1979).

### 1.2.2. Kronik Periodontitis

Periodontitis, kişinin immün ve enflamatuvar tepkisi sonucunda, gingivitisin ilerlemesiyle meydana gelmektedir. Periodontitis periodontal ligament, kemik ve dişi çevreleyen yumuşak dokuların tahribi sonucu diş desteğinin kaybedilmesiyle karakterize enflamatuvar bir dişeti hastalığıdır. Bu durumda desteğini yitiren dişin kaybı söz konusudur. Bu da periodontitisin önemini arttırmaktadır (Kinane 2001).

Kronik periodontitis, periodontal cep oluşumu ve dişeti çekilmesi ile karakterizedir. Periodontitisin en sık görülen formu olarak kabul edilmektedir. Eski sınıflamada erişkin periodontitis olarak adlandırılmasının nedeni 35 yaş sonrasında görüldüğünün kabul edilmiş olmasıdır ancak 1999 Uluslararası Çalıştay'ında her yaşta hatta hem primer hem de sekonder dentisyonda görüldüğünün kabul edilmesiyle ismi kronik periodontitis olarak değiştirilmiştir. Hastalığın başlangıcı her yaşta olabilirken, en fazla erişkinlerde tespit edilmektedir. Hastalığın prevelans ve şiddeti yaşla beraber artmaktadır (Armitage 1999).

Kronik periodontitisli hastaların periodontal dokularında kronik iltihabi hücreler artış göstermekte olup, iltihabi hücre infiltrasyonu birleşim epitelinin apikal ve lateralinde, bağ dokusunda artmıştır. Periodontal dokularda plazma hücreleri dominanttır (Liljenberg ve Lindhe 1980, Berglundh ve Donati 2005).

*Porphyromonas gingivalis (P. gingivalis), Tannerella forsythia (T. forsythia), P. intermedia, Campylobacter rectus (C. rectus), Eikenella corrodens (E. corrodens), F. nucleatum, Aggregatibacter actinomycetemcomitans (A. actinoycetemcomitans), P. micros* ve *Treponema denticola (T. denticola)* kronik periodontitiste yüksek oranda tespit edilen bakterilerdir (Moore ve Moore 1994). *Fusobacterium nucleatum,* ataçman kaybının devam ettiği aktif alanlarda, aktif olmayanlara göre daha fazladır (Dzink ve ark 1988).

## 1.3. Periodontal Hastalık Etiyolojisi ve Patogenezi

Periodontitisin etiyolojisini aydınlatmaya yönelik çalışmalar mikrobiyolojinin gelişmeye başladığı 1880-1920'li yıllara kadar uzanmaktadır. Periodontal

hastalıkların bakteriler tarafından oluşturulduğu fikri ilk kez 1882 yılında Witzel tarafından ileri sürülmüş ve 1890 yılında Miller '*Micro-organisms of the human mouth*' isimli yayınında ağız boşluğundaki bakterileri sınıflara ayırmış ve bu bakterilerin çürüklere ve periodontal hastalıklara yol açtığını bildirmiştir (Gold 1985).

Ondokuzuncu yüzyılın sonlarında, periodontal hastalığa dental plaktaki bakterilerin aşırı artışının sebep olduğu fikri yaygın olarak kabul edilmiştir. Bu fikir Black ve Miller adlı araştırıcılar tarafından 'Non-Spesifik Plak Hipotezi' olarak adlandırılmıştır. Non-spesifik plak hipotezinde plağı oluşturan bakterilerin virülans düzeyleri arasında ayrım yapılmaksızın, patojenite için esas önemli olan faktörün diş yüzeyinde biriken dental plak miktarı olduğu öne sürülmüştür. Bu inanca göre, periodontal hastalık için belli bir plak miktarı eşiği mevcuttur ve ancak bu eşik aşıldığı takdirde hastalık meydana gelmektedir. Yirminci yüzyılın ortalarında bakterilerin tanımlanması için tekniklerin geliştirilmesiyle non-spesifik plak hipotezi terk edilmiştir ve 1976 yılında 'Spesifik Plak Hipotezi' (*Specific Plaque Hypothesis*) gündeme gelmiştir. Spesifik plak hipotezine göre mevcut dental plağın miktarındansa, bu plağın içerdiği bazı özel mikroorganizmaların, bu mikroorganizmaların alt tiplerinin ve bazı virülans faktörlerinin periodontal hastalık patofizyolojisini açıklamada etkili olabileceği düşünülmüştür. Daha sonra 1994 yılında Philip D. Marsh, bu spesifik mikroorganizmaların herkeste var olmasına rağmen her bireyde hastalık görülmemesi sonucuna dayanarak çevresel etkenlerin ve konağa bağlı faktörlerin de etkisi ile hastalığın geliştiğini ortaya koyan 'Ekolojik Plak Hipotezi' (*Ecological Plaque Hypothesis*) gündeme getirmiştir. Daha sonra, 2012 yılında konak ile mikroorganizmalar arasındaki dengenin, plakta bulunan kırmızı kompleks bakteriler lehine bozulması ile hastalığın oluştuğunu kabul eden 'Anahtar-Patojen Plak Hipotezi' (*Keystone-Pathogen Hypothesis*) gündeme gelmiştir (Rosier ve ark 2014).

Periodontal hastalık patogenezi periodontal sağlıktan periodontal hastalığa doğru ilerleyen olayların tümünü içermektedir. Mikroorganizmalar gingivitis ve periodontitis oluşumu için primer etken ajanlardır. Subgingival plak örneklerinde 400-500 farklı tür bakteri mevcuttur fakat bunlardan 10-20 tanesi periodontal hastalık yıkımında önemli rol oynamaktadır (Socransky ve Haffajee 1994, Kinane 2001).

*Porphyromonas gingivalis, A. actinomycetemcomitans, T. forsythia, C. rectus* periodontitis oluşumu ve ilerlemesinde rol alan başlıca periodontopatojenlerdir (Page ve Kornman 1997). Bu mikroorganizmaların virülan özellikleri nedeniyle periodontitisin enfeksiyöz yapısı önem kazanmaktadır. Bu mikroorganizmaların enzimleri ve hücre duvarlarının içerikleri, dişetinin ekstrasellüler matriksini yıkmakta ve alveol kemiğin rezorbsiyonunu aktive etmektedir. Ancak dental plakta bu patojen mikroorganizmaların bulunmasının, periodontal hastalığın varlığını ve şiddetini açıklamada tek başına yeterli olmadığı gözlenmiştir. Bu noktada konağın mikroorganizmalara karşı verdiği yanıt, hastalığın oluşumu ve ilerlemesinde çok önemli rol oynamaktadır (Baker 2000, Madianos ve ark 2005). Konak yanıtına bağlı olarak immün mekanizmanın aktive olması ile ortama konak kaynaklı enzimler, sitokinler ve diğer mediatörler eklenmektedir (Genco ve Slots 1984, Laine ve ark 2001). Ayrıca konak cevabını etkileyen genetik faktörler ve sigara kullanımı gibi çevresel faktörler de hastalığın oluşumunda ve şiddetinin belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır (Page ve Kornman 1997).

Mikrobiyal birikimin artmasıyla marjinal dişetinde klinik olarak görülebilen enflamasyon başlamaktadır (Schroeder ve Listgarten 1997). Bakteri veya bakteri ürünleri epitel bariyerini aşarak alttaki bağ dokusuna penetre olmakta ve birleşim epitelinin hemen altındaki küçük kan damarlarında enflamasyon başlamaktadır. Kan damarlarındaki enflamasyon sebebiyle artmış permeabilite sonucu damarlardan birleşim epiteline oradan da dişeti oluğuna göç eden nötrofillerin sayısında artış görülmektedir. Bu olay meydana gelirken küçük miktarlarda kollajen ve diğer perivasküler ekstraselüler matriks elemanları hasara uğramaktadır. Bu mikrobiyal birikim devam ederse birkaç gün içinde gingivitis tablosu meydana gelmektedir. Bu aşamada ya konak savunmasının aktivitesi ile oluşan enflamasyon konağa zarar vermeden mikrobiyal birikimi yenecek ya da mikrobiyal birikim konak savunmasını yenip durumu daha da kötüleştirecektir. Bu olay gerçekleşirken subgingival plak dişeti oluğu yoluyla daha derine inmektedir. Bunun sonucu olarak cep epiteli ile birlikte sığ bir dişeti cebi oluşmaktadır. Bu aşamada periodontal cep, ataçman ve kemik kaybı henüz görülmemektedir.

Cep epitelinin varlığı sürecin periodontitise doğru ilerlediğini göstermektedir. Cep epiteli ülsere olarak, bakteri ürünlerinin bağ dokusuna ulaşmasını sağlamaktadır. Aynı zamanda epitel hücrelerini aktive ederek interlökin-8 (IL-8) salınmasına, enflame küçük damarların endotel hücrelerini aktive ederek adezyon

moleküllerininin salgılanmasının artmasına neden olmaktadır. Böylece lökosit göçü artmakta, enflamatuvar hücre infiltrasyonu ve ödem meydana gelmektedir. Bu infiltrasyonun içeriği monositler, B hücreleri, T hücreleri ve nötrofillerden oluşmaktadır. Bu hücrelerden üretilen sitokinler ve bakterilerin antijenleri, B hücrelerinin spesifik antikor üreten plazma hücrelerine farklılaşmasını sağlamaktadır.

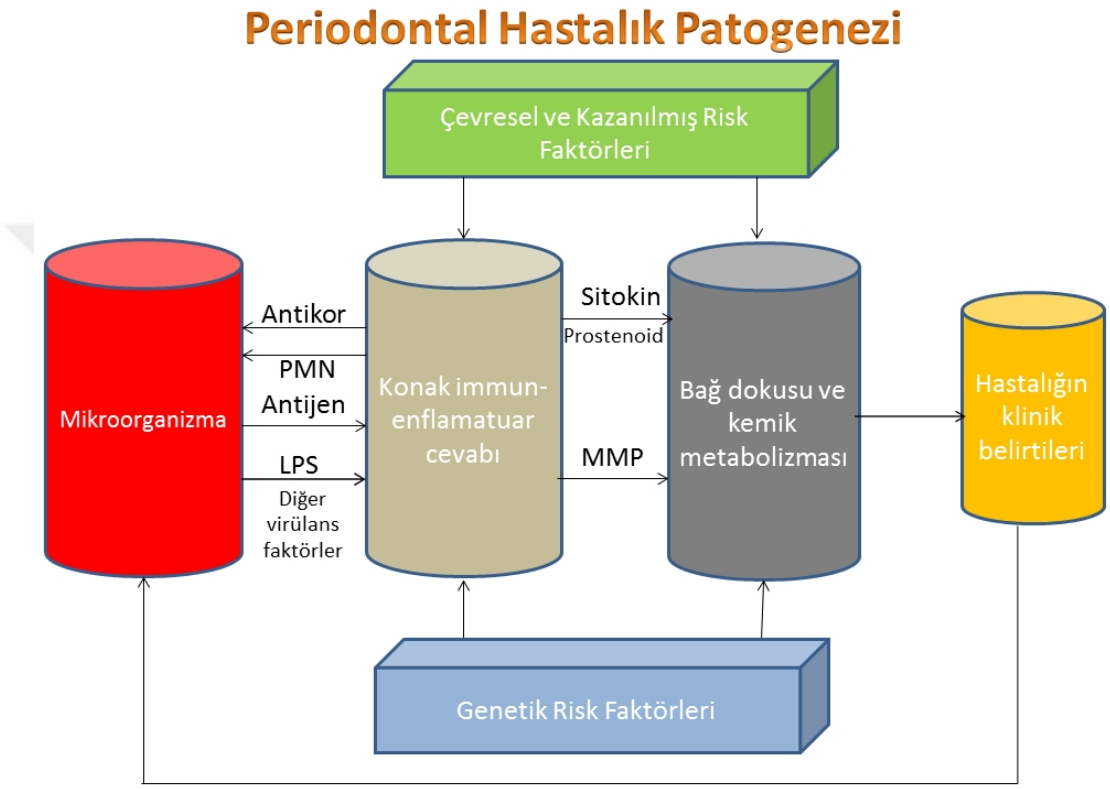
Hümoral immün cevap ile bakteriye karşı yanıt alınırsa süreç geri dönmektedir. Eğer bu aşamadaki enflamasyon kontrol altına alınamazsa, durum kötüleşerek bağ dokusu ve kemikte doku yıkımı görülmeye başlamaktadır. Bakteri lipopolisakkarit (LPS) leri tarafından aktive edilen makrofajlar tarafından interlökin-1β (IL-1β), tümör nekroz faktör-α (TNF-α), matriks metalloproteinazlar (MMP) ve prostaglandin $E_2$ ($PGE_2$) üretilmektedir. IL-1β ve TNF-α, yerleşik fibroblastları da $PGE_2$ ve MMP'leri üretmek için aktive etmektedir. Aktive olmuş hücre tipleri MMP'nin doku inhibitörlerinin üretimini azaltmakta ve bunun sonucunda büyük ölçüde artmış MMP seviyelerine rastlanmaktadır. Bu artış ekstraselüler matriks bileşenlerinin yıkımına neden olarak genişleyen enflamatuvar hücre infiltrasyonuna zemin oluşturmaktadır. Böylece mikrobiyal biyofilm apikal ve lateral olarak genişleyebilmektedir. Lipopolisakkarit ile aktive olan epitel hücreleri birleşim epitelinin apikal ucunda bulunan kollajen lifleri yıkan MMP'leri üretmektedir. Sonuçta epitel apikale doğru genişlemekte ve cep derinleşmektedir. Bu gerçekleşirken MMP'ler klinik ataçman kaybına, $PGE_2$ de alveolar kemik rezorbsiyonuna neden olmakta ve sığ dişeti cebi periodontal cebe dönüşmektedir (Page ve ark 1997).

Patojen bakteriler ve konak savunmasının yanında kazanılmış ve kalıtımsal çevresel risk faktörleri de bireylerin periodontal hastalığa olan yatkınlıklarını açıklamaktadır. Son yıllarda bu çevresel faktörlerin yanında konak yatkınlığını artıran genetik faktörlerin de periodontal hastalık gelişiminde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Periodontitis patogenezi bütün bu gelişmeler ve bilinen tüm süreçler ışığında 1997 yılında yeniden oluşturulmuştur (Page ve Kornman 1997) (Şekil 1.2).

Mikroorganizmaların doku yıkımına etkisi, büyük oranda konak savunma sisteminin çesitli bileşenlerini harekete geçirmek suretiyle dolaylı yol ile oluşmaktadır (Kornman ve ark 1997).

Mikrobiyal dental plak içindeki bakteriler ile konak savunma sistemi arasında dinamik bir denge bulunmaktadır. Dental plak bakterileri hayatta kalabilmek için çevreye adapte olurken, konak bunların gelişimini doğal ve kazanılmış immün

yanıtla sınırlandırmaktadır. Bu süreç gelişi güzel bir süreç olmayıp, bakteri ve konak arasındaki oldukça gelişmiş bir etkileşimi temsil etmektedir. Dengenin bakteri lehine bozulması ile periodontal hastalık ve diş kaybı ortaya çıkmaktadır (Darveau ve ark 1997). Konak cevabını yönlendiren genetik, çevresel ve kazanılmış faktörler mevcuttur. Bu faktörlerden birisi de otoimmün hastalıklardır ki; Sjögren sendromu (SS) bu hastalıklardan birisidir.




**Şekil 1.2** Periodontal hastalığın patogenezi (Page ve Kornman 1997).

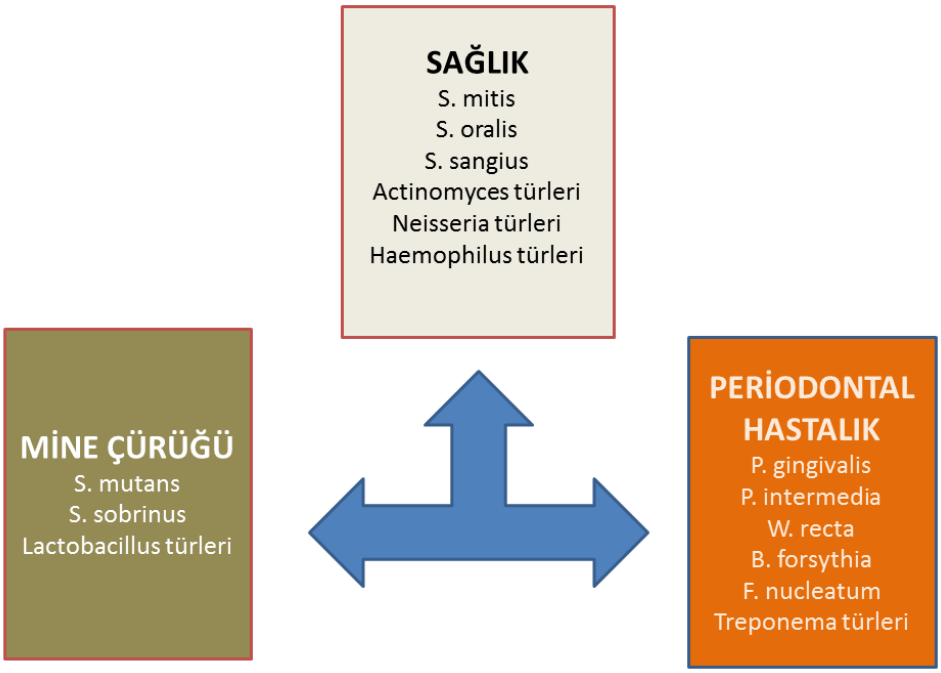
## 1.4. Oral Floranın Mikrobiyolojisi

Sağlıklı bireylerin ağız boşluklarında da yüzlerce farklı bakteri, virüs, mantar türü bulunmaktadır. Ağızda bulunan bu mikroorganizmaların çoğu mekanik temizlik ve antibiyotik tedavisine karşı dirençli biyofilmler oluşturmak için birleşmektedir (Avila ve ark 2009). Biyofilm içindeki bu mikroorganizmalardan bazıları, insanlarda dişeti hastalığına ve çürüğe sebep olmaktadır (Aas ve ark 2005).

Ağız boşluğunda, mikroorganizmaların kolonizasyonunu sağlayan faktörler; doğru zamanda ortamda mevcut olması, çeşitli koşullarda hayatta kalabilme yeteğinin olması, tüm besinlerini ekosistemden elde edebilmesi, çevresel faktörleri (pH, sıcaklık, ozmotik basınç) tolere edebilmesi, konak direnciyle ve ekosistemdeki

diğer türlerle başa çıkabilmesi, hızlı büyüyebilme özelliğinin olması, uygun yüzeylere yapışabilme yeteneğinin olmasıdır (Socransky ve Haffajee 2005).

İnsanda normal vücut mikrofloralarının sağlık ve hastalık durumundaki rolünü aydınlatmak amacıyla Amerika Birleşik Devletleri'nde *National Institutes of Health* tarafından desteklenen *'Human Microbiome Project'* (İnsan Mikrobiyom Projesi) çalışması başlatılmıştır (Turnbaugh ve ark 2007). Proje kapsamında ilk ele alınan mikroflora ağız mikroflorasıdır. *'Human Oral Microbiome Database'* (İnsan Ağız Mikrobiyom Veritabanı) projesinde ağız boşluğunda kültüre edilebilen ve edilemeyen bakteri profili saptanmaktadır. Böylece sağlık ve hastalıkla ilişkili türler karşılaştırılabilecek, tedavinin ağız ekolojisi üzerine etkisi izlenebilecek ve ayrıca ağız mikroflorasının sistemik sağlıkla ilişkisi daha iyi anlaşılabilecektir (Dewhirst ve ark 2008).




**Şekil 1.3** Periodontal sağlık ve hastalıkta dental plak mikroorganizmaları (Marsh 1992).

### 1.4.1. *Streptococcus mutans*

Streptokoklar ağız mikroflorasının büyük bir kısmını oluşturmakta ve ağızda her bölgeden izole edilebilmektedir (Marsh 1992). Streptokoklar içinde dental plaktan en sık izole edilen grup, *Streptococcus mutans (S. mutans)* grubudur. (Marsh ve ark 2009). Çürüğe, genellikle diş yüzeyindeki biofilmde bulunan içinde *S. mutans*'ın da bulunduğu karyojenik bakterilerin neden olduğu bilinmektedir (Wang ve ark 2012).

*Streptococcus mutans*'ın hastalık başlatmak için dişeti, tükürük, dil, diş minesi gibi ağız boşluğu bileşenlerine tutunması gerekmektedir (Kolenbrander ve London 1993, Wang ve ark 2013). *Streptococcus mutans*, diş çürüğünün primer etiyolojik ajanı olup, biyofilm oluşumunda güçlü bir role sahiptir. Ayrıca *S. mutans* sahip olduğu asidojenik özellik sayesinde mine demineralizasyonuna sebep olmaktadır (Wang ve ark 2012).

*Streptococcus mutans* biyofilm oluşturmak için diş yüzeyine tutunması, mayalanabilir karbonhidratları asitlere dönüştürmesi ve düşük pH'lı bir ortamda karbonhidrat metabolizmasını devam ettirmesi sebebiyle diş demineralizasyonuna neden olarak diş çürüklerinden sorumlu esas etkenlerden biridir. Diş plak biyofilminde *S.mutans*'ın bulunması, çürük oluşumuna sebep olan biyofilmin indikatörü olarak değerlendirilmektedir. Diş çürüklerinin önlenmesi ise plak biyofilminin kontrolüyle mümkündür (Wang ve ark 2012).

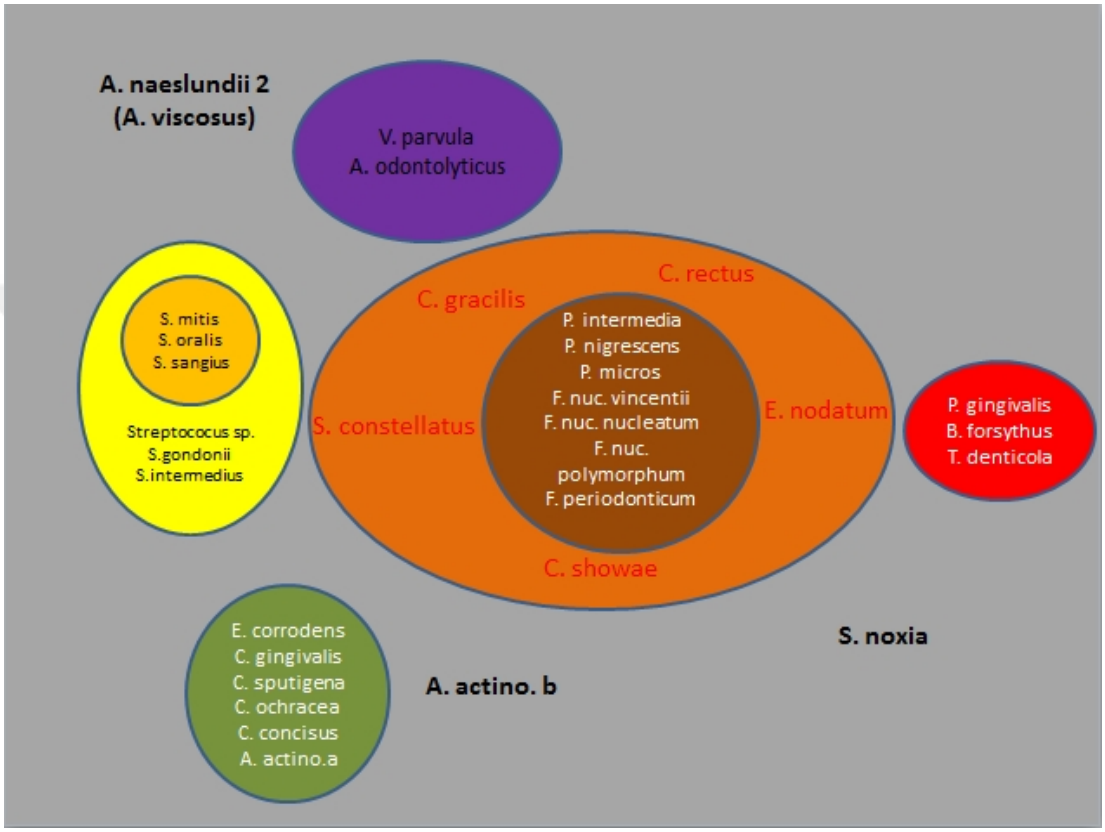
Sjögren sendromlu bireylerde sistemik olarak sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, sendromun belirtisi olan ağız kuruluğuna bağlı olarak meydana gelen diş çürüğü miktarının sayıca fazla olduğu saptanmıştır. Çeşitli çalışmalarda *S. mutans*'ın da dahil olduğu streptokok ailesi mikroorganizmaların SS'li bireylerde yüksek miktarda mevcut olduğu rapor edilmiştir (AlmståhI ve ark 2003).

### 1.4.2. *Porphyromonas gingivalis*

Periodontal hastalığın oluşması ve ilerleyebilmesi, subgingival plakta bulunan gram (-) bakterilerin (*T. forsythia, T. denticola ve P. gingivalis*) virülans faktörleri ile ilişkilidir (O'Brien-Simpson ve ark 2005, Boutaga ve ark 2007). Bu mikroorganizmalardan *P. gingivalis*; gram (-), anaerob ve siyah pigmentlidir. Bakteri sahip olduğu virülans faktörleri ile periodontal hastalığın başlaması ve ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır (Lindhe ve ark 2003).

Bir bakterinin hastalık oluşturabilmesini sağlayan özelliklerine virülans faktörleri denilmektedir. Bu özellikler bakterinin yığılımını, konağa girişini (invazyon), yayılmasını, konaktan kaçışını (evazyon) ve bakterinin konak dokularında direk ya da dolaylı olarak hasar oluşturabilmesini sağlamaktadır (Newman ve ark 2011). Önemli periodontopatojenlerden olan *P. gingivalis*'in virülans faktörleri kapsül, endotoksin (LPS), fimbria (pili), tripsin benzeri enzim ve sistein benzeri proteinaz (gingipain) ve enzimlerdir (kollajenaz, fibrinolizin, fosfolipaz A, fosfataz) (Laine ve ark 1996).

Periodontal hastalık patojenitesindeki rolü açısından, Socransky'nin yaptığı sınıflamada *P. gingivalis* en patojen bakterilerin yer aldığı kırmızı komplekste bulunmaktadır. Bakterinin kırmızı komplekste yer alması çevresel koşullara olan direncinin yanı sıra kolonizasyon, invazyon ve evazyon aşamalarında güçlü virülans faktörlere sahip olmasından kaynaklanmaktadır (Socransky ve ark 1998, Reife ve ark 2006).




**Şekil 1.4** Subgingival biyofilmdeki mikrobiyal kompleksler (Socransky ve ark 1998).

*Porphyromonas gingivalis'*in kapsülü önemli bir virülans faktörüdür ve kapsüllü *P.gingivalis* suşlarının kapsülsüz suşlara göre daha virülan olduğu bilinmektedir. Kapsüllü suşlar kapsülsüz suşlara göre epitel hücrelerine daha iyi tutunmaktadır. Kapsül insan gingival fibroblast (GF) hücreleri üzerinde immünsupresif etki oluşturabilmektedir (Irshad ve ark 2012).

İçerisinde *P. gingivalis, P. intermedia, A. actinomycetemcomitans, T. forsythia, T. denticola, E. corrodens*'in bulunduğu subgingival plak ürünleri, periodontal hastalık için anahtar bir rol oynamaktadır. Bu bakterileri diğerlerinden ayıran enfeksiyon yapıcı özellikleri bulunmaktadır. Bu özellikler subgingival bölgede kolonize olabilmeleri, doku içerisine yayılabilmeleri, sahip oldukları proteaz ve endotoksinlerinin özgünlüğü, immün cevabı kontrol edebilme ve baskılayabilme

yeteneğine sahip olmalarıdır (Feng ve Weinberg 2006). Periodontal hastalıkta dental plakta bulunan *P. gingivalis*'ten salınan proteinazlar doku yıkımına neden olduğu gibi bakteriyal ürünlerin de bu mekanizmayı harekete geçirebildiği bilinmektedir. Bakteriyal ürünlerden *P. gingivalis*'in hücre duvar yapısında bulunan LPS'nin immün hücrelerden yüksek oranda sitokin salınmasına neden olduğu bilinmektedir (Pattamapun ve ark 2003).

Periodontal hastalıkta enflamatuvar olayların başlamasına ve ilerlemesine neden olan sitokinler, bağ dokusu yıkımından kemik kaybına kadar pek çok patolojik olaydan sorumlu tutulmaktadır (Erdemir ve ark 2007).

### 1.4.3. *Treponema denticola*

Mikroskobik olarak incelendiğinde, dental plaktaki mikroorganizmaların yaklaşık yarısını spiroket (treponema) lerin oluşturduğu belirtilmiştir (Dahle ve ark 2003). Spiroketler, insan vücudunun birçok bölgesindeki enfeksiyonlarla ilişkili bulunmaktadır. Son yıllarda, spiroketlerin oral kavitede görülen hasarların gelişimindeki önemi ve patojenik potansiyeli üzerinde durulmuştur. Çoğu spiroket türünün besin ve çevresel gereksinimlerinin sağlanması zordur, bu nedenle kültüre edilmelerinin çok zor hatta bazen olanaksız olabileceği rapor edilmiştir. (Siqueira ve ark 2001). Bu bakteriler karanlık alan veya elektron mikroskobu kullanılarak tespit edilebilmektedir. Laboratuvar ortamında kültüre edilemeyen bu bakterilerin tanımlanmalarında, kültürden bağımsız moleküler yöntemler (16S rRNA analizleri) kullanılmaktadır (Marsh ve ark 2009).

Spiroketler hareketlilik özelliği yüksek, helezonik kıvrım gösteren asakkarolitik, anaerobik gram negatif bakterilerdir (Beikler ve ark 2003). Üretilebilen oral spiroket türlerinin en iyi karakterize edilebileni *T. denticola*'dır. *Treponema denticola* fibroblastlara, epitel hücrelerine, eritrositlere, fibronektine, serum ve dişeti sıvısına bağlanabilme yeteneğine sahiptir (Siqueira ve ark 2001). *Treponema denticola*'nın patojenitesine katkıda bulunan birçok virülans faktör bulunmaktadır (Rôças ve ark 2001).

#### *Treponema denticola*' nın virülans faktörleri

Oral treponamaların insan vücudunun dış yüzeylerine bağlanabildiği, konakçı savunma mekanizmalarından kaçabildiği ve doku yıkıcı enzimleri üretebildiği belirtilmektedir (Dahle ve ark 1993).

**Adezyon yeteneği**

Oral treponema türleri için öncelikli kolonizasyon bölgesi gingival epiteldir. Bu bakterilerin hastalığa neden olabilmeleri için bir substrata bağlanabilmeleri gerekmektedir. Eğer bakteri substrata bağlanamaz ise DOS ile ortamdan uzaklaştırılır. *Treponema denticola*'nın hem aerobik hem de anaerobik koşullar altında GF'lere bağlanabildiği gösterilmiştir (Weinberg ve Holt 1990). Bu bakterinin GF'lere bağlanmasında protein-protein ve protein-karbonhidrat etkileşiminin rol oynadığı düşünülmektedir.

Gram pozitif ve gram negatif mikroorganizmaların neden olduğu önemli bakteriyel enfeksiyonlarda, fibronektin aracılığıyla bağlanmanın etkin bir rol oynadığı belirtilmektedir (Charon ve Goldstein 2002). Fibronektin, GF'ler tarafından sentezlenen ve fibroblastların plazma membranlarında bulunan bir proteindir (Ellen ve ark 1994). Bu glikoprotein hücre adezyonu, migrasyonu, tamiri ve kan pıhtılaşmasında görev yapmaktadır (Ellen ve ark 1994). *Treponema denticola*'nın fibronektin gibi ekstrasellüler proteinlere bağlanabilme özelliği bulunmaktadır. Fibronektin antikorlarının varlığında *T. denticola*'nın fibroblastlara bağlanması azalmakta ancak tamamen inhibe olmamaktadır (Ellen ve ark 1994).

*Treponema denticola*'nın majör yüzey proteini (Msp) ve antijeni 53-kDa proteinidir. Majör yüzey proteini, hem hücre yüzeyindeki reseptörlere hem de sitoplazmik proteinlere bağlanmaktadır. Ayrıca epitel hücrelerinin sitoplazmik membranlarında iyon kanalları oluşturmakta böylece diğer yüzey proteinleriyle benzer şekilde adezyonda rol almaktadır (Haapasalo ve ark 1992). *Treponema denticola*'nın majör yüzey proteininin lokalizasyonu ve oligomerizasyonunda, kimotripsin-benzeri proteinaz kompleksi görev yapmaktadır. Proteinlerden oluşan bu kompleks dentisilin olarak adlandırılmıştır. Dentisilinin, fibronektin ve konakçı hücre proteinaz inhibitörlerinin parçalanması reaksiyonlarına katıldığı belirtilmektedir (Fenno ve ark 1997). Ayrıca bu protein kompleksinin, spiroketlerin konakçı dokulara invazyonunda ve enfeksiyon hastalığının konakçı içerisinde yayılmasında rol oynadığı da ifade edilmektedir (Ellen ve ark 2000).

**Sitotoksik etkileri**

Ellen ve arkadaşları, *T. denticola*'nın insan dişeti fibroblastlarında oluşturduğu sitopatik reaksiyonları incelemiştir. Aynı araştırıcılar fibroblastlarda görülen değişikliklerin plazma membranında kabarcık oluşması, daha sonra kabarcığın

kıvrım oluşturarak plazma membranını sarması, hücrenin alt tabakadan ayrılması, hücre proliferasyonunun azalması ve sonuçta hücre ölümü olduğunu belirtmiştir (Ellen ve ark 1994).

*Treponema denticola*'nın dış zarı diğer gram negatif bakterilere benzerken, dış membranındaki lipit kompozisyonu ve lipoteikoik asit tabakasının bulunması nedeniyle gram pozitif bakterilere benzemektedir. *Treponema denticola*'nın dış membran lipidi ve dış membran lipoproteininin makrofajlardan IL-1, TNF-α ve nitrik oksit (NO) salınımını indüklediği bildirilmiştir (Schultz ve ark 1998). Gopalsami ve arkadaşları, 19 günlük ratlarda yaptıkları çalışmada; *T. denticola*'nın dış membran lipitlerinin kemik rezorbsiyonunu indüklediğini bildirmektedir (Rosen ve ark 1999).

**Demiri ayrıştırma ve hareket yetenekleri**

Periodontal cep içerisindeki kolonizasyonda en önemli basamaklardan birisi, bakterinin ihtiyacı olan demiri kazanabilmesidir (Chan ve McLaughlin 2000). *Treponema denticola*'nın sistalsin adı verilen antijenik proteininin demir alışverişinde önemli rol oynadığı, hemoglobinin oksidasyon ve sülfürasyonuna sebep olduğu düşünülmektedir (Kurzban ve ark 1999).

Patojenik spiroketlerin hareket yetenekleri de virülans faktörleri içerisinde yer almaktadır. Hareket yetenekleri bu bakterilerin mukozal yüzeylerdeki sıvılarda ve konakçı vücudunun intrasellüler boşluklarında bulunmalarına neden olmaktadır (Saglie ve ark 1982). *Treponema denticola*'nın sahip olduğu kamçı, bakterinin yüksek viskositeye sahip DOS'ta hareket etmesine olanak sağlamaktadır. *Treponema denticola*'nın dişetine penetrasyon yeteneği diğer treponema türlerine göre daha fazladır (Stamm ve Bergen 1999).

Sinerji, birden fazla mikroorganizmanın aynı ortamda bulunduklarında birbirlerinin etkilerini güçlendirmelerine verilen addır. Bakteri türleri arasındaki sinerji, bakterilerin yaşama şanslarını ve konak dokudaki zararlı etkilerini arttırmaktadır. Kırmızı kompleksin iki üyesi olan *P. gingivalis* ve *T. denticola*'nın arasındaki sinerji birçok çalışmada gösterilmiştir (Rôças ve ark 2001). Hatta bu sinerjinin bu bakterilerin sahip oldukları virülans faktörlerinden kaynaklanıyor olabileceği ileri sürülmektedir (Grenier 1992).

### 1.4.4. *Tannerella forsythia*

Daha önceden *Bacteroides forsythus* günümüzde *Tannerella forsythia* olarak adlandırılan bakteri; gram negatif, anaerobik, fusiform şekilli bir mikroorganizmadır (Lindhe ve ark 2003, Cengiz ve ark 2004).

*Tannerella forsythia*'nın virülans faktörleri; kapsül, endotoksin (LPS), tripsin-benzeri proteinaz, apoptotizisi indükleyen faktör, bakteri yüzey proteini (*bacteroides surface protein A* / BspA) proteini ve betalaktam enzimidir (Marakoğlu ve Özdemir 2004).

*Tannerella forsythia*'nın kapsülünün polimorfonükleer lökosit (PMNL) fagositozundan bakteriyi koruduğu bildirilmiştir. Ayrıca kapsülün, bakterinin epitel hücrelerine invazyonunda önemli rol oynadığını gösterilmiştir (Cengiz ve ark 2004).

*Tannerella forsythia*, hücre yüzeyinde molekül ağırlıkları 70 ve 81 kDa olan tripsin-benzeri proteinaz üretmektedir. Bu enzim *T. forsythia*'nın eritrositlere, PMNL ve fibroblastlara bağlanmasında önemli rol oynamaktadır (Munemasa ve ark 1999). *Tannerella forsythia*'nın majör yüzey antijeni 98 kDa ağırlığında BspA'dır (Sharma ve ark 1998). Bu antijen mononükleer hücrelerden pro-enflamatuvar sitokin üretimini stimüle etmektedir (Hajishengallis ve ark 2002). *Tannerella forsythia* sahip olduğu β-laktamaz enzimini salgılayarak betalaktam antibiyotiklerine karşı direnç oluşturmaktadır (Lindhe ve ark 2003).

## 1.5. Sitokinler

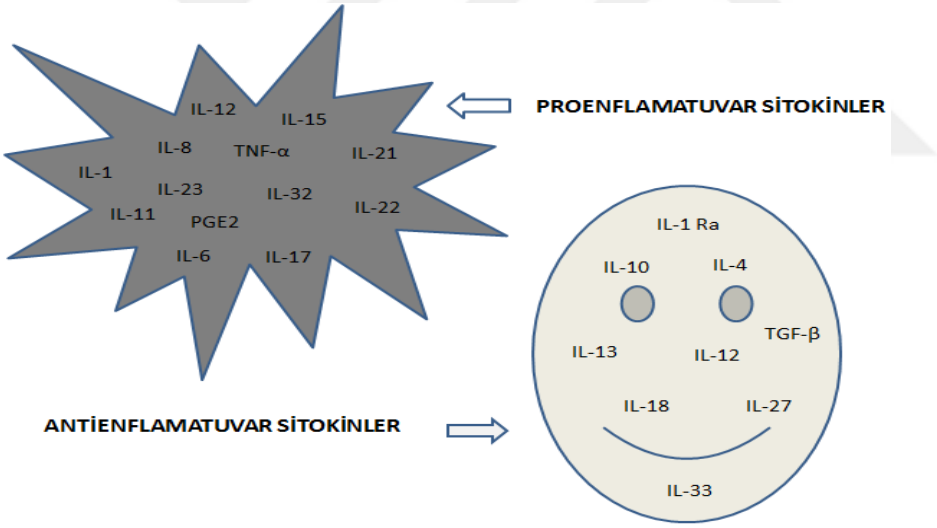
Sitokinler hücresel büyüme, immünite, enflamasyon, hematopoez ve doku onarımı gibi önemli biyolojik olaylarda rol alan, düşük molekül ağırlıklı glikoproteinlerdir (Sezgin ve ark 2004). Lenfositler tarafından üretilen sitokinler lenfokin, lökositler tarafından üretilen sitokinler interlökin, monositler tarafından üretilen sitokinler ise monokin olarak adlandırılmıştır. Daha sonra sadece bu hücrelerden salınmadığı anlaşılınca günümüzde sitokin kelimesi daha çok kullanılır olmuştur (Güner ve ark 1997).

Sitokinler immün sistem hücrelerinin (lenfositler, makrofajlar, granülositler ve nötrofiller gibi) yanı sıra endotel, epitel hücreleri ve fibroblastlar tarafından da üretilmektedir (Fisman ve ark 2003, Taylor ve ark 2004). Sitokinler birçok hücrenin yapım ve aktivasyonu üzerinde büyük etkiye sahip hücre düzenleyici glikoproteinlerdir. Sentezlendikleri hücreler üzerine etki etmelerine otokrin etki,

çevrelendikleri hücrelere etki etmelerine parakrin etki veya hormonlar gibi dolaşıma karışarak diğer doku ve organlara etki etmelerine endokrin etki denilmektedir (Fisman ve ark 2003).

Sitokinler gingivitis ile ilgili iltihabi cevapta, periodontitiste doku yıkımında ve adaptif immün cevabın düzenlenmesinde önemli role sahiptir. Periodonsiyumdaki hücresel enflamatuvar cevabı, sitokin ağının diğer üyeleri ile birlikte IL-1β, IL-4, IL-6 ve IL-8 düzenlemektedirler. Bakteriyel enfeksiyona cevap olarak oluşan doku reaksiyonu pro-enflamatuvar sitokinler tarafından yürütülmekteyken, anti-enflamatuvar sitokinler bu süreci kontrol etmeye çalışmaktadır (Seymour ve Gemmell 2001, Giannopoulou ve ark 2003).

Periodontal hastalık patogenezinde rol oynadığı bilinen pro-enflamatuvar sitokinler; IL-1, IL-6, IL-8, IL-11, IL-12, IL-15, IL17, IL-21, IL-22, IL-23, IL-32, TNF-□ ve $PGE_2$, anti-enflamatuvar sitokinler ise IL-1Ra, IL-4, IL-10, IL-12, IL-13, IL-18, IL-27, IL-33, IFN-□, IFN-β ve transforme edici büyüme faktörü-β (TGF-β)'dır (Dinarello 2000, Takashiba ve ark 2003) (Şekil 1.4).




**Şekil 1.5** Periodontal hastalık patogenezinde rol oynayan sitokinler (Dinarello 2000, Takashiba ve ark 2003).

### 1.5.1. İnterlökin-1 (IL-1)

IL-1, pro-enflamatuvar bir sitokin olup enflamasyonla ilgili birçok genin ekspresyonunu stimüle etmektedir (Liu ve ark 2010). IL-1'in periodontal doku yıkımındaki ana mediyatörlerden biri olduğu konusunda ortak görüş mevcuttur (Seymour ve Gemmell 2001). IL-1 esas olarak aktif makrofajlar ya da lenfositler tarafından üretilmekte olup ayrıca mast hücreleri, fibroblastlar, periodontal ligament hücreleri, osteoblastlar, keratinositler, endotel hücreleri, epitel hücreleri, B hücreleri,

düz kas hücreleri gibi diğer hücreler tarafından da üretilebilmektedir (Page 1991). Kortikosteroidlerin ve anti-enflamatuvar ajanların ise makrofaj kaynaklı IL-1 salınımını inhibe etme etkisi bulunmaktadır (Ebersole ve Cappelli 2000).

IL-1'in hücre metabolizmasında, immün ve enflamatuvar reaksiyonlarda lokal ve sistemik etkileri bulunmaktadır. IL-1 ailesinde IL-1α, IL-1β, IL-1Ra olmak üzere üç ligand, tip I ve II olmak üzere iki reseptör mevcuttur. IL-1α ve IL-1β güçlü agonist etkiye sahipken IL-1Ra ise bunlara karşı antagonist etki sağlamaktadır. Bu üç ligandın hücrelerdeki IL-1 reseptörlerine karşı benzer affinitesi mevcuttur. IL-1α biyolojik olarak aktiftir ve hücre bütünlüğü ile ilişkilidir. Hücre bütünlüğünün bozulduğu nekroz, apopitoz veya hücre geçirgenliği gibi durumlarında salınmaktadır. IL-1β inaktif formda salınmakta ve IL-1 dönüştürücü enzim ile aktifleşmektedir (Ebersole ve Cappelli 2000). IL-1 salındığında lenfositleri aktive etmekte, makrofaj kemotaksisini ve prostaglandin üretimini başlatmakta, osteoklastik kemik rezorbsiyonuna neden olmaktadır. IL-1 mezenşimal hücrelerde matriks metalloproteinazlar gibi proteinaz üretimini arttırarak bağ dokusu yıkımına katılmaktadır (Gupta 2013).

IL-1'in hedef hücre ve dokular üzerine etkisi şöyle sıralanmıştır:

1. Makrofajları etkiler, onları kemotaktik hale getirir, hücre öldürücü aktivitelerini ve prostaglandin üretimini arttırır.
2. Nötrofiller için kemotaktiktir, nötrofilleri metabolik olarak aktive eder ve nötrofiliye (nötrofillerin yüzde oranının artışına) sebep olur.
3. B hücrelerini prolifere olmaları ve antikor üretmeleri için uyarır.
4. T hücrelerini uyararak lenfokin üretimini arttırır.
5. Fibroblast proliferasyonuna, kollajenaz ve prostaglandin üretimine sebep olur.
6. Osteoklastların oluşumu üzerinden kemik ve kıkırdak rezorbsiyonuna yol açar.
7. Hepatositleri amiloid, fibrinojen, C-reaktif protein (CRP), haptoglobin, alfa-1 antitripsin ve seruloplazmin üretmeleri için uyarır.
8. Endotelyal hücreleri prolifere olmaları ve prostaglandin üretmeleri için uyarır.
9. Beyni stimüle ederek ateş, uyku hali ve anoreksiye neden olur.
10. Epitel hücrelerinin proliferasyonunu ve kollajen sentezini artırır (Genco 1992).

Bu sayılan etkileşimlerin çoğu birbirleriyle ilişkilidir. Örneğin IL-1 tarafından uyarılan B hücreleri tarafından salınan INF-α, makrofajları stimüle ederek daha fazla IL-1 üretimine yol açmaktadır (Genco 1992). IL-1α, IL-1β ve IL-1Ra arası denge

önemli görünmekte ve periodontitis gibi enflamatuvar hastalıkların patogenezinde derin etkilere sahip olduğu düşünülmektedir (Ebersole ve Cappelli 2000).

Sitokinler gelecekte pSS'nin tedavisi için umut vadetmektedir (Roescher ve ark 2010). Pro-enflamatuvar sitokinler arasında IL-1β, doğal ve kazanılmış immun cevapta başlıca rol oynamaktadır (Dinarello 2009). Pek çok kronik enflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda rapor edildiği gibi IL-1β'nın uzun süre salınımı ciddi doku ve organ hasarına sebep olmaktadır (Dinarello 2011).

IL-1β, güçlü bir B lenfosit aktivatörüdür ve SS immünopatolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. IL-1β, TNF-α ile birlikte direkt olarak nöral aktiviteyi inhibe edebilmektedir. Bunu, lakrimal ve tükürük bezlerinin bozulmuş salgısına neden olan, nörotransmitter salınımını inhibe ederek yapmaktadır. Ayrıca TNF-α ve IL-1β, immün aktivasyonu ve venüllerin yüksek endotelyal venüller şekline dönüşümünü uyararak, daha fazla lenfositin salgı bezi içine çekilmesi sağlamaktadır. Böylece T hücreleri klonal ekspansiyona uğrarken, B hücreleri de bez içinde anti-Ro, anti-La ve RF içeren otoantikorlar üretmektedirr. IL-1β'nin, adrenerjist agonist ile indüklenen protein sekresyonunu %66 inhibe ettiği bulunmuştur. Sjögren sendromunun süresi ile IL-1 salgılayan hücre sayısı arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Ayrıca, makrofajlar tarafından üretilen IL-1β, indüklenebilen nitrik oksit sentetaz (iNOS), ve takibinde fazla nitrik oksit (NO) üretimini uyarmaktadır. Nitrik oksitin fazla sentezi ile ilişkili peroksinitrat ve diğer radikal son ürünleri, glandüler bezin normal fonksiyonuna zarar verici olabilmektedir (Utine ve Akpek 2010).

### 1.5.2. İnterlökin-6 (IL-6)

IL-6, B lenfositlerinin farklılaşmasını ve olgunlaşmasını sağlayarak Ig sekresyonunu artırmaktadır. Sitotoksik T lenfositlerin farklılaşması, akut faz proteinlerin üretimi, kompleman basamaklarının aktivasyonu, osteoklast gelişimininin stimülasyonu, IL-1β ile sinerjik etki yaparak kemik rezorbsiyonunun indüklenmesi IL-6'nın görevlerindendir. Ayrıca makrofaj ve monositlerin fonksiyonunda da önemli role sahip olan IL-6 multifonksiyonel bir sitokindir (Fonseca ve ark 2009, Jureti ve ark 2013).

Farklı hücre tipleri tarafından sentezlenen IL-6'nın esas kaynağı monosit, fibroblast ve endotel hücreleridir. Ancak bu sitokin bakteriyel ya da toksik bir uyaran karşısında veya doku yaralanması sonucunda immün cevabı oluşturmak amacıyla

makrofaj, T ve B lenfosit hücreleri tarafından da sentezlenmektedir (Okada ve Murakami 1998, Barkhordar ve ark 1999).

Enfeksiyon, travma, neoplazi ve kronik enflamatuvar hastalıklar (RA, periodontitis) gibi faktörler çeşitli biyolojik sıvılarda ve kanda IL-6 seviyesinin artışına sebep olabilmektedir (Bozkurt ve ark 2000) . Periodontal hastalıkta ortama salınan IL-6 seviyesinin artması dokudaki GF'lerin çoğalmasını yavaşlatmakta, osteoblast alkalen fosfataz aktivitesini ve kollajen sentezini inhibe ederek osteoklast sayısının artmasına sebep olmakta ve böylece kemikte rezorbsiyona yol açmaktadır (Erdemir ve ark 2007). Yapılan çalışmalarda enflamatuvar dişeti dokusundaki IL-6 seviyesinin sağlıklı dişeti dokusundaki miktarına oranla daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Bartold ve Haynes 1991). Periodontal yıkım bölgelerinde, sağlıklı bölgelere göre IL-6 seviyelerinin arttığı görülmüştür (Bozkurt ve ark 2000). Kono ve ark.'ları tarafından IL-6' nın enflame dişeti dokusunda gözlenen IgG miktarındaki artıştan da sorumlu olduğunu ortaya koyulmuştur (Kono ve ark 1991).

IL-6, SS'li hastaların gözyaşlarında ve tükürüklerinde artmış seviyede bulunmaktadır ve bu artış hastalığın şiddeti ile korelasyon göstermektedir. IL-6, TNF-α ve IL-1β ile birlikte, sağlıklı bireylerde çok düşük seviyelerde iken, pSS hastalarında bariz bir biçimde yüksek seviyede saptanmıştır (Katsifis ve ark 2007).

IL-6, ağız içi enflamatuvar ve kötü huylu hastalıklarda anahtar rol oynamaktadır. Dental ve periodontal hastalıklarda, oral kanserlerde ve prekanseröz lezyonlarda, SS ve oral liken planus (OLP) hastalarında makrafaj, nötrofil, endotel hücresi ve fibroblastlardan kaynak alan IL-6'nın miktarı lokal (dokuda, tükürükte) olarak arttığı gözlenmiştir (Barkhordar ve ark 1999, Shimada ve ark 2010, Sharma ve ark 2011). Sjögren sendromunun da içinde bulunduğu oral hastalıkların tedavisinde ve uzun dönem prognozunda, IL-6'nin sinyal nötralizasyonunu sağlayarak miktarını azaltılabileceği düşünülmektedir (Trikha ve ark 2003, Hong ve ark 2007, Nibali ve ark 2012).

### 1.5.3. İnterlökin-8 (IL-8)

Nötrofil aktive edici peptid-I (NAP-I) olarak bilinen IL-8, lökositler için güçlü bir kemotaktik faktördür (Okada ve Murakami 1998). IL-8 nötrofil fonksiyonlarının düzenlenmesinde majör etkiye sahiptir ve nötrofillerin hem aktivasyonunu hem de kemotaksisini yöneterek enflamasyonun patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Ağız ortamında IL-8; periodontal ligament, pulpa, gingival epitel, gingival sulkus ve

oral mukozada tespit edilebilmektedir (Tsai ve ark 1995, Yu ve ark 2013). Bu sitokin monosit, fibroblast, lenfosit ve endotel hücreleri tarafından üretilmektedir. Enflame dişeti dokusunda epitel hücrelerinde ve makrofajlarda da sentezlenmektedir. Bununla birlikte IL-1α ve TNF-α' nın GF'lerden IL-8 salınımını indüklediği bildirilmiştir. Yapılmış olan araştırmalar sonucunda pro-enflamatuvar bir sitokin ve kemotaktik faktör olan IL-8' in, periodontal hastalık patogenezinde önemli bir yere sahip olduğu gösterilmiştir (Okada ve Murakami 1998).

### 1.5.4. İnterlökin-10 (IL-10)

İmmün ve enflamatuvar cevabın baskılanmasında önemli rol oynayan IL-10'un başlangıçta sadece makrofajlardan sitokin sentezini inhibe ettiği düşünülmekte olup günümüzde monosit ve makrofaj fonksiyonlarını da etkili bir şekilde baskıladığı gösterilmiştir (Fiorentino ve ark 1991). IL-10, T ve B hücrelerinden salınmasının yanında aktivasyon sonrası monosit ve makrofajlardan da enflamasyona cevap olarak salınmaktadır.

*In vivo* olarak yapılan çalışmalarda IL-10'un birçok hücre tipi üzerinde anti-enflamatuvar veya immünosupresif etkisi olduğu gösterilmektedir (Rosenbaum ve Angell 1995).

IL-10'un hedef hücre ve dokular üzerindeki biyolojik etkileri şu şekilde sıralanabilmektedir:

1. T hücrelerinden sitokin salınmasını baskılamak.
2. Makrofaj fonksiyonunu ve IL-12 üretimini baskılamak.
3. Yine makrofaj kaynaklı IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi pro-enflamatuvar sitokin üretimini baskılamak.
4. Nitrik oksit ve prostaglandin sentezini baskılamak.
5. IFN-γ üretiminin baskılamak.
6. B hücrelerinin farklılaşmasını ve proliferasyonunu arttırmak.
7. IL-1Ra üretiminin arttırıp, preosteoklastların proliferasyonunu azaltarak kemik kaybını inhibe etmek (Gazzinelli ve ark 1992, Gemmell ve Seymour 1998, Asadullah ve ark 2002).

IL-10 pro-enflamatuvar ve anti-enflamatuvar sitokinler arasındaki dengenin sağlanmasındaki kritik rolü nedeniyle sepsis, hepatit, tüberküloz, hemolitik anemi gibi hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır (Asadullah ve ark 2002).

Periodontitisli bireylerde, gingival makrofaj ve T hücrelerinden artmış IL-10 sentezi mevcuttur (Gemmell ve Seymour 1998). Bu T hücre cevabı ilerleyen periodontal hastalıkla beraber görülmektedir. IL-10, pro-enflamatuvar sitokin üretimini inhibe etmesi nedeniyle periodontitis hastalarında lokal immün cevabın düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Enflame dişeti dokusundaki otoreaktif B hücreleri, IL-6 ve IL-10 seviyeleri sağlıklı bireylerin periferal kan örneklerindeki seviyelerinden yüksek bulunmuştur (Lappin ve ark 2001).

IL-10 gen polimorfizmi ve şiddetli periodontitis ile ilişkisini inceleyen çok sayıda çalışma yapılmış olmakla birlikte elde edilen sonuçlar birbiriyle çelişmektedir. İsveç ve Brezilya populasyonunda gen polimorfizmi ve periodontal yıkım arasında ilişki saptanırken, Japonlarda herhangi bir ilişki saptanamamıştır (Yamazaki ve ark 2001, Al-Rasheed ve ark 2003, Nikolopoulos ve ark 2008). Sonuçlardaki bu farklılıklar, etnik gruplar arasında birçok genetik alelde çeşitlilik olmasına bağlanmaktadır.

Fareler üzerinde yapılan bir dizi çalışmada, IL-10 eksikliğinde daha fazla alveoler kemik kaybı meydana geldiği gözlenmiştir. Erken dönemde, IL-10 eksikliği olan ve olmayan hayvanlar arasında kemik kaybı açısından bariz bir fark bulunmazken ileri dönemlerde IL-10 eksikliği bulunan hayvanlarda kemik kaybı belirgin oranda artmıştır. Sonuç olarak, IL-10 eksikliği olan farelerin geç başlayan spontan alveoler kemik kaybına daha duyarlı olduğu ve kemik rezorbsiyonunun sistemik bir belirleyicisi olan tip-1 kollajen C-telopeptid'in farelerin serumunda artmış seviyede mevcut olduğu belirtilmiştir. Bu sonuçlar IL-10'un, alveoler kemik kaybı patogenezinde konağa bağlı önemli bir faktör olabileceğini göstermektedir (Al-Rasheed ve ark 2003, Al-Rasheed ve ark 2004).

IL-10'un otoimmün hastalıkların ''SLE, RA, SS, multipl skleroz (MS)'' başlamasında ve gelişmesinde etkili olduğu, B hücre proliferasyonunu ve otoantikor salınımını arttırdığı düşünülmekte olup fakat bu mekanizma halen net olarak aydınlatılamamıştır (Tian ve ark 2014).

### 1.5.5. Tümör Nekroz Faktör-α (TNF- α)

TNF, enflamasyonun ve immün cevabın düzenlenmesinde önemli rol oynayan, nonglikolize bir transmembran proteinidir (Güner ve ark 1997). TNF, TNF-α (kaşektin) ve TNF-β (lenfotoksin) olmak üzere iki alt gruba ayrılmaktadır (Graves ve Cochran 2003). TNF'nin yapısal olarak benzer iki ayrı hücre yüzey reseptörü

vardır; TNF reseptör-1 (TNFR1) ve TNF reseptör-2 (TNFR2). Bu reseptörlerin sitoplazmada farklı etki alanları mevcuttur. Bu yüzden bu reseptörler farklı sinyal yollarını aktive etmektedir. Enflamatuvar etkilerin çoğunluğu TNFR1'e bağlıdır, TNFR2 ise TNF stimülasyonuna hassasiyeti arttırmakta ve TNFR1 tarafından verilen cevabı geliştirmektedir (Amar ve ark 1994, Peschon ve ark 1998).

TNF-α, periodontal dokulardaki birçok hücre tarafından salınmaktadır. Bu hücreler arasında; monosit, PMNL, GF ve periodontal ligament fibroblastı, epitel hücresi, endotel hücresi ve osteoblastlar sayılabilmektedir (Ridderstad ve ark 1991, Matsumoto ve ark 1996). TNF- α, durağan makrofajlar tarafından üretilmemekte veya depolanmamaktadır. Ancak bakteri LPS'si ile uyarılma sonrası üretilmekte ve salınmaktadır. TNF-α çok sayıda hücreden salındığı gibi yine çok sayıda hücreyi etkileyebilmektedir.

TNF-α' nın genel olarak biyolojik etkileri şunlardır:

1. Fibroblastları kollejenaz salınması için uyarıp, vasküler permeabiliteyi arttırmak.
2. IL-1α ve β, IL-6, IL-8 gibi sitokinlerin ve MMP'lerin salınımını indüklemek.
3. Adezyon moleküllerinin üretimini arttırmak.
4. Osteoprotegrin (OPG) gibi osteoklast farklılaşmasında görevli faktörlerin üretimini etkilemek.
5. IL-1'le sinerjik etki göstererek kemik rezorbsiyonunu artırmak (Erdemir ve ark 2004).

TNF-α, matriks üreten hücrelerin apoptozisini indükleyerek periodontal yara iyileşmesini kötü etkilemektedir (Amin ve ark 2000, Hock ve ark 2001). Ayrıca Takemura ve arkadaşları tarafından TNF-α'nin periodontal ligament hücreleri üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, fokal adezyon ve stres formasyonunu arttırarak hücresel adezyon yeteneğini arttırdığı böylelikle hücre migrasyonunu geciktirdiği gösterilmiştir. Çalışmada bu etkilerinin doza bağımlı olduğu ve TNF-α'nin önemli etkilerini 10 ng/ml konsantrasyonda gösterdiği belirtilmiştir (Takemura ve ark 2006).

İmmün sistemdeki çeşitli işlevlerinden dolayı TNF-α' nın kaşeksi, otoimmün hastalıklar, organ transplantının reddi, ateroskleroz gibi pek çok hastalığın patogenezinde rol oynadığı öne sürülmüştür (Remick ve Friedland 1997). TNF-α, eklemlerin ve diğer dokuların enflamatuvar hastalıklarının patogenezinde de önemli roller oynayabilmektedir (Takashiba ve ark 2003).

Sjögren sendromu patogenezinde T helper 1/T helper 2 sitokin dengesizliğinin rol oynadığına dair kanıtlar mevcuttur. Sjögren sendromunda enflamatuvar sitokinlerin artmış salınımı, sadece lakrimal ve tükürük bezlerine karşı immun atağı sürekli kılarak değil, ayrıca fonksiyonlarını da bozarak önemli bir rol oynamaktadır. Bu sitokinler arasında; TNF-α, IL-1β, ve IL-6'nın tükürük ve gözyaşı bezi hasarında asıl rolü oynadığı bilinmektedir. Sjögren sendromlu hastalarda kendiliğinden TNF-α, IL-1β, ve IL-6 salgılayan periferik kan mononükleer hücre sayısı, kontrol grubuna göre belirgin derecede yüksek bulunmuştur. Artmış TNF-α miktarının, pSS'deki ekzokrin dokulardaki enflamasyon, epitel saldırısı ve doku hasarının temel nedeni olduğu kabul edilmektedir. TNF-α'nın, apoptozisi uyarma yeteneği vardır. Ayrıca TNF-α apoptotik hücrelerin hücre zarlarındaki çeşitli otoaktikorların (nükleer proteinler Ro/La ve sitoplazmik protein α-fodrin gibi) yeniden salınımına neden olmakta ve bu özellikleriyle patogenezde hayati rol oynadığı görülmektedir (Katsifis ve ark 2007). TNF-α, SS'li bireylerde glandüler bez hasarının potansiyel bir mediyatörüdür (Jabs ve ark 2004). TNF-α'nin inhibisyonu, glandüler bezlerdeki doku hasarının baskılanması ile ilişkilendirilmiştir (Katsifis ve ark 2007).

### 1.6. C- reaktif Protein (CRP)

CRP, 1930 yılında Tillet ve Francis tarafından Rockefeller Üniversitesi'nde pnömonili hastaların kanlarında bulunan bir akut faz proteini olarak tanımlanmıştır (Tillett ve Francis 1930). CRP, oldukça hassas olmakla beraber enflamasyonun spesifik olmayan bir akut faz proteinidir (Glurich ve ark 2002). *Streptococcus pneumoniae (S. pneumoniae)'nin* C-polisakkariti ile reaksiyona girmesi sebebiyle bu adı almıştır. CRP, 25.106 Da ağırlığında olup CRP geni 1. kromozomda (1q21-q23) lokalize olarak bulunmaktadır (Burtis ve ark 2012). Pentaxrin yapısında olup 5 alt gruptan oluşmaktadır. Esas olarak karaciğerden sentezlenmektedir. Doğal bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır (Kones 2010).

Bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlar, romatizmal ve diğer enflamatuvar hastalıklar, kanser, doku zedelenmesi ve nekroz gibi etkenler sebebiyle damar duvarında enflamatuvar yanıt gerçekleşmekte ve bu yanıt neticesinde makrofajlardan sitokinler salınmaktadır. Özellikle IL-6, karaciğerde CRP reseptörlerine bağlanarak CRP sentezini uyarmaktadır. Ayrıca IL-1,TNF-α ve prostoglandinler tarafından da CRP sentezi uyarılmaktadır (Hansson ve Libby 2006, Kones 2010). Akuz faz cevabı sırasında 2 saat içerisinde CRP düzeyinde akut hızlı artış izlenip, 48. saatte pik

düzeye erişmektedir. Ortalama yarı ömrü ise yaklaşık 19 saattir. Akut faz cevabı sırasında CRP düzeyi kısa sürede 50.000 katına yükselebilmektedir (Gabay ve Kushner 1999).

CRP normal düzeyi ≤ 3 mg/l olup, bunun üzerindeki değerler artış olarak kabul edilmektedir (Currie ve ark 2008). Dolaşımdaki CRP seviyesi, çeşitli enflamatuvar uyaranlara yanıt olarak artmakta fakat özellikle bakteriyel enfeksiyonlar ve SLE gibi kronik enflamatuvar durumlarda bariz artış göstermektedir. Vasküler sistemdeki düşük dereceli enflamasyon durumlarında da küçük artışlar sergilemektedir (Burtis ve ark 2012). İleri yaş, yüksek kan basıncı, artmış body mass indeks (VKİ, vücut kitle indeksi) sigara veya kahve kullanımı, metabolik sendrom, DM, kronik yorgunluk, depresif sendromlar, yüksek densiteli lipoprotein (high density lipoprotein/ HDL) düşüklüğü, trigliserid (TG) yüksekliği, hormon replasman tedavisi, oral kontraseptif kullanımı, kronik enfeksiyon, yüksek proteinli diyet alışkanlığı, kronik enflamatuvar hastalıklar ve malignite mevcudiyeti CRP düzeyinde artışa neden olmaktadır. Fiziksel aktivite, kilo vermek, sigarayı bırakmak ve statinler ise CRP düzeyinde düşüşe neden olmaktadır (Goi ve ark 2006).

Subgingival biyofilmdeki mikroorganizmalara maruz kalma kronik düşük seviyeli enflamasyona sebep olmaktadır. Periodontal tedavi sonrası sistemik enflamatuvar belirteçlerin seviyesinin azaldığını rapor eden çalışmalara dayanarak, Amerikan Kalp Birliği periodontal tedavinin sistemik enflamasyonu azalttığına bilimsel raporlarında yer vermektedir (Lockhart ve ark 2012).

Şiddetli periodontitisli bireylerde periodontal olarak sağlıklı bireylere oranla artmış serum CRP seviyesi mevcuttur (Gomes-Filho ve ark 2011). Bruce Dye ve ark'ları tarafından yapılan çalışmada, periodontal hastalıklı bireylerdeki *P.gingivalis* varlığının yüksek CRP seviyesi ile ilişkili olduğunu rapor edilmiştir (Dye ve ark 2005). Ayrıca, periodontitis varlığında IL-1, IL-6, TNF-α gibi enflamatuvar belirteçler artmakta, bu artış sonucunda hepatositlerden üretilen CRP miktarı yükselmektedir (Slade ve ark 2003). Birçok araştırıcı periodontitisteki enflamasyonun sistemik enflamatuvar yanıtı tetikleyebileceğini göstermiştir (Ebersole ve ark 2002). Bu çalışmalar periodontal hastalıkla CRP arasındaki ilişkiyi biyolojik olarak kanıtlamaktadır (Slade ve ark 2003). Periodontal tedavi CRP'nin seviyesinde azalmaya neden olmaktadır. Periodontal tedavi ister sadece mekanik yöntemlerle ister ilaç destekli yapılmış olsun, CRP seviyesini önemli oranda düşürmektedir (Montebugnoli ve ark 2005).

### 1.6.1. Yüksek sensitiviteli C-reaktif Protein (hs-CRP, High Sensitivity C-reaktive Protein )

CRP'yle ilgili yapılan çalışmalarda standart ve yüksek sensitiviteli CRP (hs-CRP, high sensitivity CRP)'nin ayırt edilmesi gerekmektedir. Standart CRP ölçümü, akut enflamatuvar olaylarda ve CRP düzeyinin oldukça yükseldiği kronik enflamasyon durumlarında faydalıdır. Yüksek sensitiviteli CRP ölçümü, standart CRP ölçümüne göre yaklaşık 20 kat daha hassas sonuç vermektedir (sensitivite ~0,2 mg/dl, standart ölçümde ise ~5 mg/dl). Kardiyovasküler risk değerlendirilmesinde ve vasküler enflamasyonda markır olarak kullanılan değer hs-CRP değeridir (Ridker 2001, Nesto 2004).

CRP'den daha hassas olarak çalışılan hs-CRP, 3 mg/l ve altındaki değerleri tespit etmeye olanak sağlamaktadır (Camhi ve ark 2010). Çoklu prospektif epidemiyolojik çalışmalar hs-CRP'nin kronik düşük dereceli enflamasyonu gösteren bir markır olduğunu göstermektedir (Ridker 2003).

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) ile Amerikan Kalp Derneği (AHA) tarafından 2003 yılında, hs-CRP ölçümünün enflamasyonun sensitif bir göstergesi olduğu ve kardiyovasküler risk değerlendirmesinde diğer kanıtlanmış risk faktörlerine ilave edilebileceği açıklanmıştır.

Hs-CRP için standart bir referans aralığı mevcut değildir. Ancak *American Society for Reproductive Medicine* (AHA/CDC) risk gruplarını şu şekilde belirlemiştir; 1 mg/l'nin altındaki değerler: düşük risk, 1-3 mg/l arasındaki değerler: orta risk ve 3 mg/l'nin üstündeki değerler: yüksek risk olarak sınıflandırılmıştır (Pearson ve ark 2003).

## 1.7. Tükürük

Tükürük bezlerinden ve mukozal bezlerden salgılanan tükürüğün görevleri arasında nemlendirme, mukozal bütünlüğün sağlanması, antimikrobiyal etkinlik, tamponlama, temizleme, remineralizasyon, besinlerin hazırlanması, sindirim, tad alma ve konuşmanın sağlanması yer almaktadır (Kaufman ve Lamster 2000).

Tükürük içeriğindeki müsinler, prolinden zengin glikoproteinler ve su aracılığıyla nemlendirme; müsinler, elektrolitler ve su yardımıyla mukozal bütünlük; lizozim, laktoferin, laktoperoksidaz, müsinler, statinler, histatinler, salgısal IgA (sIgA), prolinden zengin glikoproteinler ile antimikrobiyal etki; su aracılığı ile temizlik fonksiyonlarını sağlamaktadır. Ayrıca tükürüğün bikarbonat ve fosfat

iyonları ile tamponlama; kalsiyum, fosfat, staterin, anyonik prolinden zengin glikoproteinler aracılığı ile remineralizasyon sağladığı görülmektedir. Buna ek olarak, içeriğindeki su ve müsinlerle besinlerin hazırlanması; amilaz, lipaz, ribonükleaz, proteaz, su ve müsinlerle sindirim; su ve gustinlerle tad alma; su ve müsinlerle konuşma fonksiyonlarına yardımcı olduğu bilinmektedir (Kaufman ve Lamster 2000).

Diğer biyolojik sıvılar gibi tükürük de diagnostik açıdan önem taşımaktadır. Kan analizinde olduğu gibi, tükürük analizinde de hastalıklı bireylerin teşhis edilmesi ve hastalıktan etkilenmiş tedavi gören bireylerin gidişatlarının takip edilmesi sağlanabilmektedir (Streckfus ve Bigler 2002). Tıpta kistik fibrozis, çölyak, SS gibi hastalıkların ve skuamoz hücreli karsinom gibi malignitelerin teşhis ve takibinde, ilaç monitorizasyonunda tükürük testleri kullanılmaktadır (Kaufman ve Lamster 2002).

Periodontal hastalığın teşhisinde periodontal cep derinliği, ataçman seviyesi, plak indeksi, sondalamada kanama gibi geleneksel klinik tanı yöntemlerinin yanı sıra radyografik olarak kemik kaybı değerlendirmesinden de yararlanılmaktadır. Bu parametreler, bize hastalığın şiddetiyle ilgili bilgi verirken, hastalık aktivitesi hakkında kesin bir fikir vermemektedir (Lang ve Tonetti 1996). Sondlamada kanama, hastalık aktivitesinin klinik göstergesi olsa da spesifik olmadığı için bir çok hatalı pozitif değer verebilmektedir. Oysa kanamanın yokluğu, hastalığın çok daha belirgin negatif göstergesidir (Lang ve ark 1990). Bu sebeplerden dolayı hastalık aktivitesininin belirlenmesinde, tükürükteki bir takım biyomarkerların varlığı incelenmiştir. Bu biyomarkerların en önemlileri arasında TNF, IL-1, MMP-8, CRP, IgA seviyeleri sayılabilmektedir (Bachrach ve ark 2008).

Tükürük, kolay elde edilebilir ve girişimsel olmayan bir toplama yöntemine sahip olması açısından önemlidir. Lokal olarak üretilen mikrobiyal ürünleri ve konak mediatörlerini içermektedir. Geçen 20 yılda teşhis sıvısı olarak tükürüğe olan ilgi kan ile kıyaslandığında artmıştır. Bunun nedeni tükürüğün daha kolay ve daha az girişimsel bir toplama yöntemine sahip olmasıdır (Sahingur ve Cohen 2004).

Toplama yöntemleri açısından değerlendirildiğinde herhangi bir uyaran olmadan veya parafin mum, lastik bant ve sitrik asit gibi bir uyaran yardımıyla çiğneme ve tad alma duyusuna yanıt olarak oluşturulması gibi farklı yöntemler kullanılarak tükürük elde edilebilmektedir (Sreebny 2000, Sahingur ve Cohen 2004). Toplanan tükürük, kaynak açısından da total (karışık) veya beze özgü olarak gruplandırılmaktadır. Uyarılmamış total tükürük parotis, submandibular, sublingual

ve minör tükürük bezlerinin salgıları, dişeti oluğu sıvısı, epitel hücre döküntüleri, mikroorganizmalar, lökosit hücreleri, besin kalıntıları ve kanın birleşiminden oluşmaktadır. Tükürüğün kompozisyonu ve kıvamı kaynak aldığı bez, bireyin diyeti, kullanılan farmakolojik ajanlar, bireyin sistemik ve oral sağlığı gibi birçok faktörden etkilenmektedir (Mandel ve Wotman 1975, Sahingur ve Cohen 2004).

Tükürük çürüğe yatkınlığın, periodontitisin, oral kanserlerin, tükürük bezi hastalıklarının, hepatit, HIV gibi enfeksiyon hastalıklarının belirlenmesinde teşhis sıvısı olarak kullanılabilmekte ve bu konuya olan ilgi son yıllarda artmaktadır (Zhang ve ark 2009, Zhang ve ark 2010). Tükürük biyokimyasal yöntemle analizi yapılarak hastalığın başlama riski ve şiddetinin öngörülmesi, hastalığın seyrinin takibi, orofarengial lezyonların tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi mümkündür (Zhang ve ark 2009).

Plak bakterileri ve metabolitlerinin uzun süreli lokal uyarıları sonucu meydana gelen ve periodontal dokuların kronik enflamatuvar bir reaksiyonu olan periodontal hastalıkların başlangıcında, enflamasyonun ilerlemesinde ve ağız boşluğunu ilgilendiren çeşitli enfeksiyonların gelişiminde tükürüğün önemli rol oynadığı bilinmektedir (Shinohara ve ark 1994).

Geniş popülasyonlarda periodontal hastalığın değerlendirilmesi açısından düşük maliyetli ve etkin bir yöntem olan tükürük analizi, lokal ve sistemik belirteçleri içermesi nedeniyle periodontitisin belirlenmesinde hastaya özel bir test olma potansiyeli taşımaktadır. Periodontal hastalığın teşhisi ve takibi amacıyla kullanılan ölçümler zaman alan, hastanın tolere edebilmesinin zor olabildiği, hata yapılma olasılığı taşıyan ve temel olarak hastalık aktivitesi yerine hastalığın şiddeti ile ilgili bilgi veren yöntemler olmaları nedeniyle dezavantaj oluşturmaktadır (Lang ve Brägger 1991, Kaufman ve Lamster 2000).

Tükürüğün teşhis sıvısı olarak kullanımı, farklı tükürük bezleri, DOS, epitel hücre döküntüleri, besin artıkları gibi farklı ve kompleks kaynaklara sahip olması nedeniyle risk taşısa da, geniş popülasyonlara ait bilgi sağlaması, araşidonik asit metabolitleri, sitokinler ve bazı enzimler gibi konak enflamatuvar mediyatörlerinin tükürük analizlerinde daha kolay saptanabilmesi nedeniyle önemlidir (Sahingur ve Cohen 2004).

### 1.7.1. Tükürük Akış Hızı

Tükürüğün gerek salgılanma miktarı gerekse kimyasal ve fiziksel özellikleri yönünden çeşitli farklılıkları olabilmektedir. İstirahat halinde tükürük ancak ağız mukozasını nemli tutacak miktarda salgılanmaktadır. Tükürük akış hızı tüm yaş grupları değerlendirildiğinde 6-14 yaşları arası dönemde en fazladır. Ayrıca kadınlarla kıyaslandığında erkeklerde tükürük akış hızı daha fazladır. Diyabette, gebelikte ve postmenopozal dönemde ise akış hızı azalmaktadır (Kaya 1997).

Tükürük akış hızı değeri, tükürük salgılanmasının uyarılmış veya uyarılmamış şartlarda ölçülmesi ile elde edilmektedir. Uyarılmamış tükürük, çiğneme ve tat alma gibi herhangi bir dış etken veya farmakolojik bir ajan gibi uyaranlar olmaksızın biriken sekresyondur. Uyarılmamış tükürük salgısının büyük çoğunluğu submandibular ve sublingual bezler tarafından salgılanmaktadır (Wong ve Segal 2008).

Tükürüğün akış hızı ve yapısı yaş, cinsiyet, uyku, dehidratasyon, diyet, emosyonel etkenler, kullanılan ilaçlar, enfeksiyon, sinir sistemi hastalıkları, uyaranların cinsi gibi faktörlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir (Tenovuo 1989, Kaya 1997).

Hiposalivasyon objektif ölçümlere dayanarak, tükürük miktarındaki normal sınırlarda olmayan azalma durumunu tarif etmek için kullanılan bir terimdir. Bireyin hayat kalitesini düşüren kserostomia ise, subjektif oral kuruluk hissi olarak tanımlanmaktadır. Bu nedenle hiposalivasyon tanısı ancak bireyin tükürük akış hızı ölçülerek anormal oranda düşük bulunduğunda konulmaktadır. Hiposalivasyon durumunda uyarılmamış tükürük akış hızı için eşik değer $\leq$ 0,1 ml/dk ve parafinle uyarılmış tükürük akış hızı için eşik değer $\leq$ 0,5-0,7 ml/dk'dır. Tükürük akış hızı %50'ye yakın azaldığında, ağız kuruluğuna ait belirtiler artmaya başlamaktadır. Azalmış tükürük akışına bağlı komplikasyonlar; yutma, konuşma ve çiğneme güçlüğü, ağız kokusu, tat almada azalma, ağız florasının bozulması ile ortaya çıkan fırsatçı organizmaların artması, çürüklerin ve periodontal sorunların ortaya çıkmasıdır. Tükürük bezlerinin benign ve malign tümörleri, mikrobiyal enfeksiyonları, tükürük bezi taşları, anti-kolinerjik, anti-histaminik, anti-hipertansif, antiparkinson, anti-epileptik, sedatif, trankilizan, anti-depresan grubu bazı ilaçlar, kemoterapi ilaçları, radyoterapi ve radyoizotop tedavisi, amiloidozis, Bell's palsy, kistik fibrozis, diyabet, graft-versus-host hastalığı, granülomatöz hastalıklar

(sarkoidoz, tüberküloz), AIDS, RA, son evre karaciğer hastalığı, malnütrisyon (anoreksia, bulimia, dehidratasyon), SS, tiroid bezi hastalıkları, psikolojik hastalıklar tükürük salgısını azalmasına neden olurlar (Fejerskov ve Kidd 2009). Ayrıca korku, heyecan, stres, depresyon gibi psişik durumlar, ortam ısısının artması, egzersiz ve yorgunluk gibi fiziksel hallerde de tükürük akış hızı azalmaktadır (Kaya 1997).

İlaç kullanımı, kserostomianın en sık görülen sebebidir. Günde en az bir ilaç alan yetişkinlerin %70'inde, SS olan ve baş-boyun bölgesine radyoterapi uygulanmış olan hastaların %100'üne yakınında ağız kuruluğu saptanmıştır. Daha önceki dönemlerde tükürük miktarının yaşla birlikte önemli ölçüde azaldığı belirtilirken, yeni çalışmaların sonuçları sağlıklı bireylerde yaş ilerledikçe majör bezlerden salgılanan tükürük miktarının klinik olarak önemli ölçüde azalmadığını göstermektedir. Yaşlı bireylerde görülen kserostomianın ana nedeninin bazı sistemik hastalıklar (SS, DM, Alzheimer, dehidratasyon) ve uygulanan tedaviler (ilaçlar, radyasyon, kemoterapi) sonucunda oluştuğu ileri sürülmektedir (Wong ve Segal 2008).

### 1.8. Dişeti Oluğu Sıvısı

Dişeti oluğu sıvısı, periodontal dokuların önemli bir savunma mekanizmasıdır. DOS'un normalden fazla üretimi, dişeti bağ dokusundaki kan damarlarının permeabilitesinin artışı ve genişlemesi ile doğrudan ilişkili bulunmaktadır. Sağlıklı durumda DOS serum kaynaklı bir eksudadır ve az miktarda salgılanmaktadır. Periodontal enflamasyon şiddetinin artması ile anlamlı olarak artmaktadır (Armitage 1995). Şeffaf bir sıvı olmasına karşın nötrofil gibi çeşitli enflamatuvar hücrelerin bulunmasına bağlı olarak bulanıklaşabilmektedir. İlk defa 1960'ta periodontal dokuların enflamasyon derecesini nicelik olarak değerlendirmek amacıyla DOS'un kullanılabileceğinin ileri sürülmesini takiben, DOS'un periodontal hastalık tanısına yönelik potansiyeli üzerine ilgi artmıştır (Brill 1960). Birçok klinik periodontal belirtilerin kısmen öznel olması nedeniyle, DOS hacminin ölçümü periodontal doku enflamasyonunun nesnel ölçümü olarak ve periodontal dokuların enflamatuvar durumunu değerlendirmek amacıyla bilimsel araştırmalarda kullanılmaktadır. Enflame dişetindeki DOS, başta serumdan olmak üzere bağ dokusu ve epitelden de kaynaklanmaktadır. Bu nedenle DOS enflame dokunun enzimlerini, konak ve bakterilerin doku şekillendirici veya yıkıcı ürünleri gibi diğer moleküllerini de taşımaktadır (Champagne ve ark 2003).

DOS içeriğindeki hücresel bileşenler (epitel, bakteri, lökositler, eritrositler, virüsler ve yan ürünleri), elektrolitler, sitokinler, bakteriyel-metabolik ürünler, konak ve bakteri kaynaklı enzim ve enzim ürünleri-inhibitörleri (asit fosfataz, alkalen fosfataz, aspartat aminotransferaz, laktat dehidrogenaz, aril sülfataz vb.), ve immünoglobülinler, sıvının karakteristik özelliklerini oluşturarak bu sıvının periodontal hastalık açısından önemini ortaya koymaktadır (Bartold ve Narayanan 2006). DOS'un hücresel bileşeninin % 70-80'i nötrofillerden, % 10-20'si monosit ve makrofajlardan, % 5'i mast hücrelerinden ve % 5'i T-lenfositlerden oluşmaktadır. DOS içerisindeki geniş hücresel ve biyokimyasal mediyatörler periodontal dokuların metabolik durumunu yansıtmaktadır. DOS, periodonsiyumun spesifik bir bölgesindeki periodontal durum hakkında serumdan daha ayrıntılı bilgi vermektedir. Periodontitis bölgeye özgü bir hastalıktır (Brill 1960). Bu nedenle DOS, yıkıcı periodontitis lezyonlarının alana özgü patolojik ilerleyişini gösterebilmekte ve geleneksel klinik parametrelerden çok tanısal bilgi sağlayabilmektedir (Lamster ve ark 1985). Periodontal hastalık ilerleme riski bulunan alanların tanımlanması için olası biyokimyasal parametre veya parametrelerin belirlenmesi amacıyla 65'ten fazla bileşen incelenmiştir (Armitage 2004).

DOS örneklerinin toplanması, invaziv olmamakla birlikte detaylı ve dikkat gerektiren bir şekilde elde edilmesi gereken bir yöntemdir. DOS elde etme sürecinde, DOS'u etkileme potansiyeline sahip seks hormonları, sirkadyen ritim, DM gibi birçok faktör mevcuttur. Ayrıca ortamın ısısı, nemi, buharlaşma gibi çevresel faktörler de DOS'a etki edebilmektedir. Bu etkenler doğrultusunda gerekli önlemler alınarak DOS örneklemesi yapılabilmektedir (Cimasoni 1982). Diğer bir yandan sistemik olarak alınan ilaçların da DOS'a geçtiği ve sıvıyı etkilediği görülmüştür (Sakellari ve ark 2000).

DOS; dişeti yıkama yöntemi, kapiller tüp yöntemi veya kağıt şerit yöntemi gibi farklı yöntemler kullanılarak elde edilebilmektedir. Kağıt şerit ile DOS toplama metodu sıklıkla kullanılan atravmatik ve hızlı bir yöntemdir. DOS; kağıt şerit aracılığıyla oluk dışı, oluk içi yüzeyel ve oluk içi derin olmak üzere üç farklı şekilde elde edilebilmektedir. Elde edilen DOS, farklı parametreler değerlendirilerek lokal yanıtla ilgili birçok veriye erişmeyi sağlayabilmektedir (Champagne ve ark 2003).

Bu çalışmada, Primer Sjögren sendromu olan bireylerde, genel ve klinik periodontal durum, tükürük akış hızı, dişeti oluğu sıvısı ve tükürükte, pro-enflamatuvar/anti-enflamatuvar sitokinler ve çürük/periodontal hastalık

etiyolojisinde rol oyanayan mikroorganizmalar değerlendirildi. Yaş ve cinsiyet olarak benzer olan kontrol grubu ile kıyaslandı. Bu çalışma 'Primer Sjögren sendromuna sahip bireyler, tükürük ve dişetioluğu sıvısında yer alan pro/anti-enflamatuvar sitokinler, ağız mikroflorası açısından, sistemik olarak sağlıklı bireylerden farklıdır' hipotezine dayandırılmıştır.

## 2. BİREYLER ve YÖNTEM

### 2.1. Çalışma Grupları

Bu çalışmanın deney grubu, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji kliniğinde Primer Sjögren sendromu tanısı konmuş olan, Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD'na yönlendirilen 17 bireyden oluşturuldu. Çalışmanın kontrol grubu ise Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji kliniğine gelen, deney grubundaki bireylerle periodontal durum, yaş, cinsiyet olarak eşleşen sistemik olarak sağlıklı 16 bireyden oluşturuldu. Kontrol grubunu oluşturan bireylerin sistemik ve romatolojik yönden sağlıklı olduklarının kesin tanısı için hastalar Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji kliniğine konsültasyon için yönlendirilip, konsültasyon sonucuna göre çalışmaya dahil edildi.

Sjögren sendromlu hastaya ait ağız içi klinik görüntüleri Şekil 2.1'de verildi.



**Şekil 2.1** Sjögren sendromlu hastaya ait ağız içi klinik görüntüleri

Primer Sjögren sendromlu hastaların yaş, ilaş kullanım süresi, kullandıkları ilaçlar ve tükürük akış hızı sınıflandırılması verileri Çizelge 2.1'de verildi (Çizelge 2.1).

**Çizelge 2.1** Primer Sjögren sendromlu hastaların yaş, ilaş kullanım süresi, kullandıkları ilaçlar ve tükürük akış hızı sınıflandırılması verileri.

| | Yaş (yıl) | İlaç Kullanım Süresi | Kullanılan İlaçlar | Tükürük Akış Hızı |
|---|---|---|---|---|
| Sjögren-1 | 41 | 2 YIL | HS, K | H |
| Sjögren-2 | 44 | 2 AY | AS+K, HS, KK+K, MP, M, P, S | H |
| Sjögren-3 | 69 | 9 AY | HS | N |
| Sjögren-4 | 51 | 5 AY | HS, KK+K | N |
| Sjögren-5 | 42 | 1 YIL | HS, KK+K, MP, P | N |
| Sjögren-6 | 49 | 8 YIL | HS, KK+K, MP, M, P | N |
| Sjögren-7 | 39 | 6 AY | HS, KK+K, MP, M, P, S | N |
| Sjögren-8 | 54 | 2 YIL | HS, KK+K, MP, M, P, PH | H |
| Sjögren-9 | 37 | 4 YIL | HS | N |
| Sjögren-10 | 42 | YENİ REÇETE EDİLDİ | - | N |
| Sjögren-11 | 35 | YENİ REÇETE EDİLDİ | - | N |
| Sjögren-12 | 21 | 6 YIL | HS, KK+K, MP, M, P, PH | H |
| Sjögren-13 | 57 | 9 AY | HS, KK+K, MP, M, P, S | H |
| Sjögren-14 | 31 | 8 GÜN | HS, KK+K, MP, M, P, S | H |
| Sjögren-15 | 59 | 5 YIL | KK+K, MP, M, P | H |
| Sjögren-16 | 36 | 5 YIL | HS, KK+K, M, P, S | N |
| Sjögren-17 | 58 | 1,5 AY | HS, KK+K, MP, M, P | H |

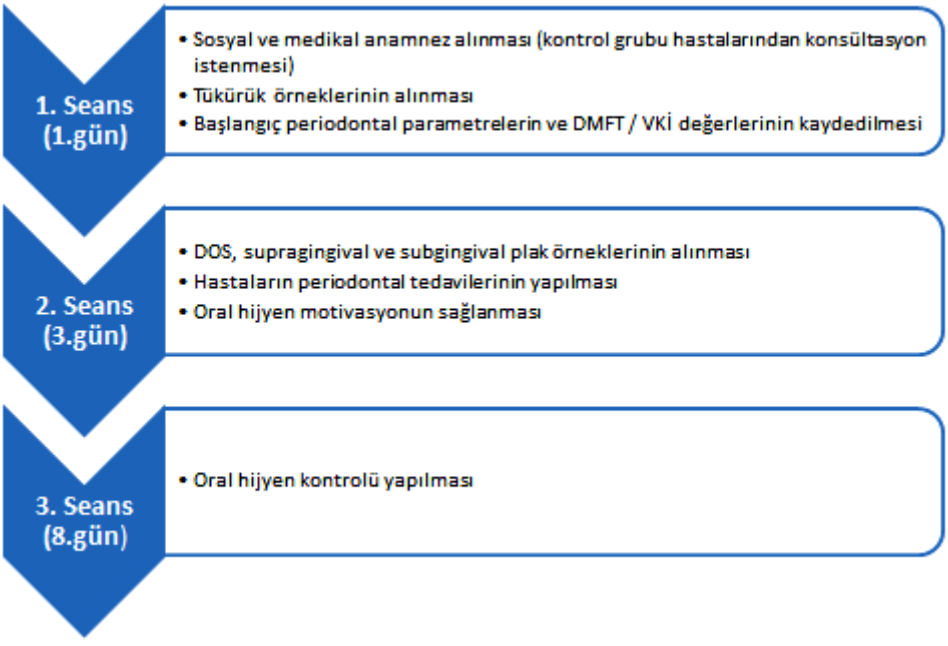
H: Hiposalivasyon, N: Normal salivasyon, AS+K: Alendronat sodyum+ kolekalsifer, HS: Hidroksiklorakin sülfat, KK+K: Kalsiyum karbonat+ kolekalsifer, MP: Metilprednizolon, M: Metotreksat, P: Prednizolon, S: Sulfalazin

Çalışmaya dahil edilme kriterlerinde bireylerin; 18 yaş ve üzeri olmasına, Primer Sjögren sendromu dışında herhangi bir otoimmün hastalığı olmamasına (kontrol grubundaki bireylerin otoimmün bir hastalığı olmamasına), herhangi bir sistemik problemi olmamasına (DM, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık vs.), hamile olmamasına, son 6 ay boyunca periodontal hastalığı etkileyebilecek herhangi bir antibiyotik, anti-enflamatuvar veya başka bir ilaç kullanmamış ve son 6 ay içerisinde periodontal tedavi görmemiş olmasına, sigara içmiyor olmasına dikkat

edildi. Kemoterapi veya radyoterapi görmüş, immün yetersizliği olan bireyler çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınan 15.01.2015 tarihli ve 2015/04 sayılı onay ile gerçekleştirildi. Hastalara çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgi verildikten sonra, kendilerinden bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Hastalar çalışmaya katıldıktan sonra ilk seansta anamnezleri ve tükürük örnekleri alındı, tüm ağız klinik periodontal kayıtları, DMFT (*Decayed, Missed, Filled Teeth*) ve vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri kaydedildi. DOS örneklerinin toplandığı 2. randevu DOS hacim ve içeriğinde değişiklik olmaması için en az 48 saat sonrasına verildi. İkinci seansta biri tek köklü, biri çift köklü, biri 3 köklü olmak üzere 3 dişten DOS, supragingival ve subgingival plak örnekleri alındı. Ardından hastalara peridontal tedavi ve polisaj işlemi uygulandı, oral hijyen eğitimi verildi. Bir hafta sonrasına tekrar randevu verildi ve hastaların oral hijyenleri kontrol edildi. Tedavi protokolü şekil 2.2'de özetlenmiştir.




**Şekil 2.2** Hastaların örnekleme ve tedavi protokollerinin zaman çizelgesi

## 2.2. Klinik Periodontal Değerlendirme

Hastaların tüm dişlerinden sondlama cep derinliği (SCD), klinik ataçman seviyesi (KAS), plak indeksi (Pİ), gingival indeks (Gİ) ve sondlamada kanama

indeksi (SKİ) ölçümleri yapıldı. Klinik ölçümlerin tümü tek bir araştırmacı tarafından yapıldı.

Williams periodontal sondu[1] ile dişeti kenarı ve cep tabanı arası mesafe her dişin vestibül ve lingual yüzeylerinde mesial, distal ve orta bölgelerinden toplamda 6 noktadan ölçüldü. Ölçüm sırasında sondun dişin uzun aksına paralel olmasına ve sondun kendi ağırlığınca kuvvet uygulanmasına dikkat edildi. Sondlama esnasında tam olmayan ölçümler bir üst değere yuvarlandı. Elde edilen ölçümlerin aritmetik ortalaması alınarak her hasta için ortalama SCD kaydedildi.

### 2.2.1. Klinik Ataçman Seviyesi (KAS)

Williams periodontal sondu ile mine-sement sınırı ve cep tabanı arası mesafe her dişin vestibülde ve lingual yüzeyinde mesial, distal ve orta bölgelerinden toplamda 6 noktadan ölçüldü. Elde edilen ölçümlerin aritmetik ortalaması alınarak her hasta için ortalama KAS kaydedildi.

### 2.2.2. Plak İndeksi (Pİ) (Silness ve Löe 1964)

Plak indeksi ölçümleri her bir dişin tüm yüzeylerinden elde edildi ve ortalamaları alınarak dişlere ait Pİ değerleri saptandı. Daha sonra elde edilen veriler toplam diş sayısına bölünerek her bir hasta için ortalama Pİ hesaplandı.

Skorlama şu şekilde yapıldı;

0: Diş yüzeyinin dişeti bölgesinde hiç bakteri plağı yok.

1: Göz ile dişin yüzeyinde bakteri plağı görülmemekte fakat sondlama işleminden sonra sondun ucunda bakteri plağı izlenmektedir.

2: Dişeti bölgesi ince ve orta düzeyde bakteri plağı ile kaplıdır ve bu birikinti gözle seçilebilmektedir.

3: Fazla miktarda yumuşak birikinti vardır, bunun kalınlığı dişeti oluğunu tamamen doldurmuştur ve interdental bölge yumuşak debris ile doludur.

### 2.2.3. Gingival İndeks (Gİ) (Löe ve Silness 1963)

Bütün dişlerin tüm yüzeylerindeki dişeti enflamasyon değerleri ölçüldü ve her bir dişe ait Gİ ortalamaları belirlendi. Hastalara ait Gİ ortalamalarının hesaplanması için tüm değerlerin toplamı toplam diş sayısına bölündü.

[1] Hu-Friedy®, Chicago, Illinois, USA.

Skorlama şu şekilde yapıldı;

0: Sağlıklı dişeti.

1: Hafif enflamasyon, hafif renk değişikliği ve ödem var ama sondlamada kanama yok.

2: Orta dereceli enflamasyon, dişeti parlak kırmızı ve ödemli, sondlamada kanama var.

3: Şiddetli enflamasyon, dişetinde belirgin kırmızılık ve ödem, spontan kanamaya eğilim ve ülserasyon var.

### 2.2.4. Sondlamada Kanama İndeksi (SKİ)

Her dişin altı yüzeyinden, periodontal sondun sulkus içinde kendi ağırlığınca basınç uygulamasını takiben 30 sn sonra kanama olup olmadığı kontrol edildi. Kanama varsa pozitif (+), yoksa negatif (-) olarak işaretlendi. Daha sonra kanama (+) olan bölgelerin tüm ağız için yüzdesi hesaplandı.

## 2.3. DMFT İndeksinin Hesaplanması

Bu indeks hesaplanırken çürük, eksik, dolgulu dişlerin sayısı muayene edilen kişi sayısına bölünür. Böylece kişi başına düşen çürük, eksik ve dolgulu dişler hesaplanmış olur [(D+M+F/ N= DMFT), (D: Çürük, M: Kayıp, F: Dolgulu, N: Toplam)] (Yılmaz 1993).

## 2.4. Vücut Kitle İndeksinin Hesaplanması

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2003 yılında aldığı karara göre VKİ; bireyin vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun (m) karesine bölünmesiyle elde edilmektedir. (VKİ=kg/$m^{2)}$. Bu hesaplamaya göre, VKİ'si <18,4 kg/m² ve altı olan bireyler zayıf, VKİ'si 18,5-24,9 kg/m² arası olan bireyler normal ağırlıkta, VKİ'si 25,0-29,9 kg/m² arası olan bireyler hafif şişman, VKİ'si 30-34,9 kg/m² arası olan bireyler birinci derecede şişman, VKİ'si 35-39,9 kg/m² arası olan bireyler ikinci derecede şişman, VKİ'si >40 kg/m² ve üzeri olan üçüncü derecede şişman olarak gruplandırılmaktadır.

## 2.5. Tükürük Örneklerinin Elde Edilmesi

Örneklerin alımından en az bir saat önce hastalardan yemek yememeleri, su içmemeleri ve dişlerini fırçalamamaları istendi ( Dagar ve Deepa 2015 ). Hastalardan klinik parametrelerinin ölçümü ve başlangıç periodontal tedavileri öncesi, günün

belirli saatlerinde herhangi bir uyarandan uzak olacak şekilde kliniğin sakin bir yerinde, oturur pozisyonda 15 dk boyunca ağızlarında biriken tükürüğü daha önceden ölçülmüş kaba aktarmaları istendi. Toplanan tükürük miktarı hassas terazide ölçülüp, toplam tükürük hacmi (1g=1 ml) ve tükürük akış hızı (ml/dk) hesaplandı. Tükürük akış hızı 0,2 g/dk'nın üstünde olan değerler normal olarak değerlendirildi (Percival ve ark 1994). Örnekler herhangi bir işlemden geçirilmeden ependorf[2] tüplerine aktarılarak çalışma gününe kadar -80 °C'de saklandı.

### 2.6. DOS Örneklerinin Elde Edilmesi

Klinik periodontal kayıtların alınmasından iki gün sonrasına DOS örneklemesi için randevu verildi ve örnekleme öncesinde herhangi bir periodontal işlem uygulanmadı. DOS örneklemesinde her bir hasta için seansların mümkün olduğunca günün aynı saatlerinde olmasına dikkat edildi. Örneklemeler biri tek köklü, biri 2 köklü, biri 3 köklü almak üzere 3 dişin en enflame bölgelerinden yapıldı. Tükürük kontaminasyonunu önlemek amacıyla tercihen üst çenedeki dişlerden örneklemeler yapıldı. Örneklenen bölgeler steril pamuk tamponlar ve salya emici ile salyadan izole edilerek bölgelerdeki mevcut supragingival plak steril gazlı bezler ile uzaklaştırıldı. Örneklemeler için standart boyutlardaki Periopaper stripler[3] kullanıldı. Örneklenen bölge hafifçe hava sıkılarak kurutulup, kağıt strip cep içerisinde hafif direnç hissedilene kadar ilerletildi, 30 sn bekletildi ve Periotron[4] cihazında DOS miktarları µl cinsinden ölçüldü. Her hastanın 3 bölgesinden ölçümü yapılmış olan kağıt stripler 600 µl fosfat tampon (Phosphate Buffer Saline; PBS, pH = 7,4) içeren ependorf tüp içerisine konularak, ELISA (Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay)[5] analizleri yapılana kadar -80ºC'de saklandı.

### 2.7. Plak Örneklerinin Elde Edilmesi

Ağız içerisinde tükürük izolasyonu pamuk tamponlar ve aspiratör yardımıyla sağlandıktan sonra supragingival plak örneği periodontal el aletleri[6] yardımı ile DOS örneklemesinden önce, subgingival plak örneği ise gracey[7] küret yardımı ile DOS örneklemesi yapıldıktan sonra tercihen tükürük izolasyonun kontrolü amacıyla üst

[2] ISOLAB Laborgeräte GmbH, Bahnhofstrasse 10, Wertheim, Germany.
[3] Periopaper, Oraflow, Smithtown, NY.
[4] Periotron 8000, 14 Threepond Road Smithtown, NY, USA.
[5] µQuant ELISA Microplate Reader, BioTek Instruments, Winooski, VT.
[6] U15-30 ve H6-7, Hu-Friedy, USA.
[7] Gracey, SG 3/4, 5/6, 7/8, 11/12, 13/14, Hu-Friedy, USA.

çenedeki biri tek köklü, biri 2 köklü, diğeri 3 köklü olmak üzere 3 dişten alındı. Alınan örnekler 600 µl fosfat tampon (PBS pH=7,4) içeren ependorf tüpüne konarak, patojen profili açısından incelenene kadar -80 °C'de muhafaza edildi. Kan ile kontamine olan plak örnekleri çalışmaya dahil edilmedi.

### 2.8. Tedavi

İkinci seansta, hastaların DOS ve plak örnekleri alındıktan sonra diştaşı temizliği yapıldı. Sonrasında ayrıntılı oral hijyen motivasyonu verildi. Modifiye Stillmans tekniği ile diş fırçalama öğretilip, hastaların ihtiyacına göre diş ipi ve/veya arayüz fırçası kullanımı önerildi. Ağız kuruluğuna sebep olan etkenler ve bunlardan korunma yolları anlatılıp, bu konuda bilgilendirilme yapıldı. Hastalar çürük önleyici programa alınmaları için tedavi kliniğine yönlendirildi.

### 2.9. Hasta Takibi

Tüm hastaların periodontal tedaviden 1 hafta sonrasında kontrol randevuları gerçekleştirildi. Oral hijyenleri kontrol edilen hastaların, bu konuyla ilgili soruları cevaplandı.

### 2.10. Tükürük ve DOS IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α, Hs-CRP Düzeylerinin Belirlenmesi

Tükürük ve DOS örneklerinde IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α, hs-CRP seviyelerinin ölçümleri Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Araştırma Merkezinde yapıldı. İnceleme ELISA yöntemiyle (IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α)[8] ve hs-CRP[9] için ticari ELISA kitleri kullanılarak gerçekleştirildi.

İşlemlerden önce tüm reaktifler, tükürük ve DOS örnekleri oda ısısına getirildi (18-25 ºC).

#### 2.10.1. IL-1β Miktarının Belirlenmesi

Standartlar ikili çalışıldı. Kromojen blank hariç kuyucuklara 50 µl standart buffer konuldu ve üzerlerine 50 µl standart veya DOS/tükürük örneği eklendi. Kromojen blank hariç her kuyucuğa 100 µl biyotin konjugat ilave edildikten sonra

[8] Invitrogen Corporation 542 Flynn Road, Camarillo, CA
[9] DIAsource ImmunoAssays SA - Rue du Bosquet 2, B-1348 Louvain-la-Neuve, Belgium

üzeri kapatılarak oda sıcaklığında 2 saat bekletildi. Sonrasında yıkama cihazında[10] 4 kere 400 µl yıkama solüsyonu kullanılarak yıkama yapıldı. Kromojen blank hariç tüm kuyucuklara 100 µl Streptavidin-horseradish peroksidase (HRP) solüsyonu konuldu ve üzeri kapatılarak 30 dk oda sıcaklığında bekletildi. Sonrasında 4 kere 400 µl yıkama solüsyonu kullanılarak yıkama yapıldı ve kuyucuklara 100 µl stabilize kromojen konulduğunda sıvının mavi renge dönüştüğü görüldü. Oda sıcaklığında ve karanlıkta 25 dakika bekleme sonrasında tüm kuyucuklara 100 µl stop solüsyonu eklendiğinde kuyucukların rengi sarı oldu. ELISA optik okuyucu cihazında 450 nm dalga boyunda okumalar yapıldı.

### 2.10.2. IL-6 Miktarının Belirlenmesi

Standartlar ikili çalışıldı. Uygun kuyucuklara 100 µl standart, kontrol ve örnekler eklendi. Sonra tüm kuyucuklara 50 µl biyotin konjugat eklendi ve plate üstü kapatılarak 2 saat oda sıcaklığında bekletildi. Bundan sonra plate yıkama solüsyonu ile 4 kez yıkandı. Yıkamadan sonra tüm kuyucuklara 100 µl Streptavidin HRP solüsyonu eklendi ve üzeri kapatılarak yarım saat oda sıcaklığında bekletildi. Sonra yıkama solüsyonu ile 4 kez yıkama yapıldı. Yıkamadan sonra her bir kuyucuğa 100 µl kromojenik solüsyon eklendi ve üzeri kapatılarak 30 dk karanlıkta oda sıcaklığında bekletildi. Sonra her bir kuyucuğa 100 µl stop solüsyonu eklenerek ELISA optik okuyucu cihazında 450 nm dalga boyunda okutuldu.

### 2.10.3. IL-8 Miktarının Belirlenmesi

Standartlar ikili çalışıldı. Uygun kuyucuklara 50 µl standart, kontrol ve örnekler eklendi. Sonra tüm kuyucuklara 50 µl biyotin konjugat eklendi ve plate üstü kapatılarak oda sıcaklığında 1,5 saat bekletildi. Bundan sonra plate yıkama solüsyonu ile 4 kez yıkandı. Yıkamadan sonra tüm kuyucuklara 100 µl Streptavidin HRP solüsyonu konuldu. Üzeri kapatılarak yarım saat bekletildi. Bundan sonra plate yıkama solüsyonu ile 4 kez yıkandı. Yıkamadan sonra her bir kuyucuğa 100 µl kromojenik solüsyon eklendi ve üzeri kapatılarak 30 dk karanlıkta oda sıcaklığında bekletildi. Sonra her bir kuyucuğa 100 µl stop solüsyonu eklenerek ELISA optik okuyucu cihazında[7] 450 nm dalga boyunda okutuldu.

[10] Bio-elisa washer, ELX50, Biokit, Barcelona, Spain.

### 2.10.4. IL-10 Miktarının Belirlenmesi

Standartlar ikili çalışıldı. Boş kuyucuklara kromojen blank hariç, 50 µl standart buffer eklendi. Sonra uygun kuyucuklara 50 µl standart ve örnekler eklendi ve plate üzeri kapatılarak oda sıcaklığında 2 saat bekletildi. Daha sonra kromojen blank hariç 100 µl biyotin konjugat her bir kuyucuğa pipet yardımıyla eklendi ve plate üzeri kapatılarak oda sıcaklığında 2 saat bekletildi. Daha sonra yıkama solüsyonu ile 4 kez yıkama yapıldı. Yıkama işleminden sonra 100 µl streptavidin-HRP solüsyonu kromojen blank hariç her bir kuyucuğa eklendi ve plate üzeri kapatılarak 30 dakika oda sıcaklığında bekletildi. Yıkama solüsyonu ile 4 kez yıkama yapıldı. Sonra 100 µl stabilize kromojen her bir kuyucuğa eklendi ve kuyucuklardaki solüsyonun mavi renge dönüştüğü gözlendi. Daha sonra plate karanlıkta ve oda sıcaklığında 30 dk bekletildi. Her bir kuyucuğa 100 µl stop solüsyonu eklendi ve kuyucuklardaki solüsyonun sarı renge dönüştüğü gözlendi daha sonra plate, ELISA optik okuyucu cihazında 450 nm dalga boyunda okutuldu.

### 2.10.5. TNF-α Miktarının Belirlenmesi

Standartlar ikili çalışıldı. Yeterli sayıda kuyucuk hazırlandı. Standart ve örneklerin konulacağı tüm kuyucuklara 50 µl inkübasyon solüsyonu eklendi. Sırayla, kuyucuklara hazırlanan standart buffer dan 100 µl pipetle eklendi. Hazırlanan örneklerden 100'er µl pipetle eklendi. Plate'in üzeri kapatılarak oda sıcaklığında (18-25 °C) 2 saat bekletildi. Bundan sonra plate açılarak 4 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı. Tüm kuyucuklara 100 µl biyotin konjugat pipetle eklendi. Plate'in üzeri kapatılarak oda sıcaklığında (18-25 °C) mikroplate 1 saat bekletildi. Plate açılarak 4 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı. Tüm kuyucuklara hazırlanan 100 µl Streptavidin-HRP pipetle eklendi. Plate'in üzeri kapatılarak oda sıcaklığında (18-25 °C) mikroplate 30 dk bekletildi. Plate açılarak 4 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı. Tüm kuyucuklara 100 µl substrat solüsyonu pipetle eklendi. Plate 30 dk karanlıkta oda sıcaklığında bekletildi. Sonra 100 µl stop solüsyonu eklenerek reaksiyon sonlandırıldı. Daha sonra plate, ELISA optik okuyucu cihazında 450 nm dalga boyunda okutuldu.

Standart konsantrasyonları ve bu konsantrasyonlara ait absorbans değerleri ile standart eğri oluşturuldu. Bu eğri kullanılarak örnek absorbans değerlerinden konsantrasyon değerleri alındı.

### 2.10.6. Hs-CRP Miktarının Belirlenmesi

Standartlar ikili çalışıldı. Prosedür başladıktan sonra tüm adımlar kesintisiz olarak gerçekleştirildi. Anti-CRP-HRP konjugati ve yıkama solüsyonundan oluşan çalışma solüsyonu hazırlandı. Gerekli sayıda mikroplateler oluşturuldu. Uygun kuyucuklara 20 µl standart, kontrol ve seyreltilmiş örnekler pipetle eklendi. Her kuyuya çalışma solüsyonundan 200 µl eklendi (firma çok kanallı pipetle yapılmasını önermektedir). Oda sıcaklığında 30 dk süreyle plate karıştırıcıda (yaklaşık 200 rpm) bekletildi. Kuyu başına 300 µl lik seyreltilmiş yıkama tamponuyla 3'er kez tüm kuyular yıkaldı (yıkama makinası kullanımı önerilmektedir). Her kuyuya 100 µl konjugat çalışma solüsyonu pipetle aktarıldı (bu aşamada da firma çoklu pipet kullanımını önermektedir). Oda sıcaklığında 15 dk süreyle plate karıştırıcıda bekletildi. Tekrar kuyu başına 300 µl lik seyreltilmiş yıkama tamponuyla 3'er kez tüm kuyular yıkaldı. Belirli aralıklarla her kuyuya 100 µl substrat pipetle eklendi. Oda sıcaklığında 10-15 dk süre ile plate karıştırıcıda bekletildi. Substratın ilave edildiği zaman aralıklarında 50 µl stop solüsyonu da pipetle ilave edildi. Stop solüsyonu ilave edildikten 20 dk sonra ELISA optik okuyucu cihazında 450 nm dalga boyunda okuma işlemi yapıldı. Alınan değerler dilüsyon oranları ile çarpılarak gerçek konsantrasyonlara ulaşıldı.

## 2.11. Supra ve Subgingival Plak Örneklerinin Analizi

### 2.11.1. Toplanan Plan Örneklerinden DNA İzolasyonu

Hastadan gracey küretlerle alınan örnekler ekstraksiyon tüplerine alındı ve üzerine 400 µl Buffer R eklenerek 3-5 sn vortekslendi. Ekstraksiyon tüpleri 65 °C'de 10 dk çalkalanarak inkübe edildi. DNA izolasyonu için DNeasy Blood& Tissue Qiagen kiti[11] kullanıldı.

İnkübasyon süresi sonunda tüpler 95 °C'lik ısı bloğuna alınarak 10 dk çalkalanılarak inkübe edildi. Süre sonunda tüplere 400 µl Binding Buffer B6 eklenerek vortekslendi ve tüplerdeki sıvı kolonlara aktarıldı. Tüpler oda sıcaklığında 1 dk inkübe edildikten sonra 10.000 rpm'de 1 dk santrifüj edildi. Yeni tüplere alınan kolonlara 500 µl Wash Buffer I eklenerek 10.000 rpm'de 1 dk santrifüj edildi. Tüpler boşaltıldıktan sonra kolonlar aynı tüplere yerleştirilerek 700 µl Wash Buffer II

[11]Qiagen DNeasy Blood&Tissue Kit, USA

eklendi ve 10.000 rpm'de 1 dk santrifüj edildi. Kolonlar yeni tüplere alınarak 3 dk maksimum hızda santrifüj edildi. Kolonlar 1,5 ml'lik tüplere alındı ve 200 µl Elution Buffer eklendi. Üç ya da daha fazla kağıt şerit kullanıldıysa 400 µl Elution Buffer eklendi. Tüpler oda sıcaklığında 2-3 dk inkübe edildikten sonra 8.000 rpm'de 1 dk santrifüj edildi. DNA'lar PCR (*Polymerase Chain Reaction*) çalışmasına kadar -80 °C'de bekletildi.

### 2.11.2. Real-Time PCR Tekniği İle Bakteriyel DNA Kantitasyonu

Örnek elde edilen bakteriyel DNA'lardan bakteri yük tayini Taq Man prosedürüne göre Real-Time PCR tekniği kullanılarak araştırıldı. Çalışmadaki PCR için gerekli tüm primer (forward ve revers) ve problar yurtdışında sentezlendi. Problar ROX boyası ile işaretlendi. Primer ve probe tasarımı Çizelge 2.2 'de verildi.

Real-Time PCR'da tespit için önce miks hazırlandı. Her bir örnek için PCR tüplerine 2,5 µl örneklerden izole edilen template (örnek DNA'sı) ve üzerine sırayla 1,5 µl $MgCl_2$ (50mM), 1 µl d NTP, 12,5 pmol forward primer ve revers primer, 3,75 pmol prob ve üzerine 2,5 µl içinde ROX içeren $10^x$ TaqMan Buffer eklenip toplam volüm 25 µl olacak şekilde steril su ile ayarlandı. Real-time PCR çalışmasında kullanılmak üzere standartlar belirlendi ve yurt dışında hazırlandı. Standartlar $1x10^8$, $1x10^6$, $1x10^4$ ve $1x10^2$ kopya/ml olmak üzere 4 adet hazırlandı. Hazırladığımız miksden tüm standartlara 25 µl dağıtıldı, ayrıca bir adette negatif kontrol (reagent mix'den 20 ml + 5 ml steril distile su) kullanıldı. Hazırlanan PCR karışımında viral yük tayini için Real-Time cihazı[12] kullanıldı ve kantitasyon bu cihazda yapıldı. Çalışmada cihaz stage 1 (hold)'de 95°C'de 10 dakikalık tek bir döngüden sonra stage 2'de (Cycle) 95°C'de 15 sn ve 59°C'de 1 dk. olmak üzere 40 kez döngü yapıldı. Döngü sonunda sonuçlar standartların siklus sayısı ile birlikte artan floresan ışığa göre çizilen logaritmik eğriye (threshold) göre hastalara ait örneklerin DNA düzeyleri bu eğri üzerinde yerleştirilerek değerlendirildi.

[12] Light Cycler 2.0, Roche®, Germany

**Çizelge 2.2.** Mikrobiyolojik olarak incelenecek olan mikroorganizmaların primer ve probe dizileri

| Primer No | Primer Dizisi (5'-3') | Prob | Çoğaltılan Baz Çifti (bç) |
|---|---|---|---|
| S. mutans Sense | CCGGTGACGGCAAGC TAA | FAMCTCTGAAAGCCGATCTCAGTTCGGATT G TAMRA | 114 |
| S. mutans Antisense | TCATGGAGGCGAGTT GCA | | |
| T. forsythia Sense | ATCCTGGCTCAGGATG AACG | FAMATGTAACCTGCCCGCAACAGAGGGAT AAC TAMRA | 219 |
| T. forsythia Antisense | TACGCATACCCATCCG CAA | | |
| P. gingivalis Sense | TGGAACTTGCCTTACA GAGGG | AGCTGTAAGATAGGCATGCGTCCCATTAGC TA | 343 |
| P. gingivalis Antisense | ACTCGTATCGCCCGTT ATTC | | |
| T. denticola Sense | AGAGCAAGCTCTCCC TTACCGT | FAMCAGCGTTCGTTCTGAGCCAGGATCA TAMRA | 232 |
| T. denticola Antisense | TAAGGGCGGCTTGAA ATAATGA | | |

## 2.12. Verilerin İstatistiksel Analizi

Öncelikle veriler ile ilgili tanıtıcı istatistikler elde edildi. İstatistiksel analiz öncesi Anderson-Darling testi ile verilerin normal dağılım gösterip göstermedikleri test edildi. Çalışılan özelliklerin çoğu normal dağılım göstermiyordu. Dolayısıyla analizlerde bütünlük olması açısından normal dağılım göstermeyen özellikler için geliştirilen testlerden çoklu grup karşılaştırmasında Kruskal-Wallis testi, post-hoc test olarakta Mann-Withney U testi kullanıldı. $P<0.05$ istatistiksel anlamlılık seviyesi olarak belirlendi. Normal dağılım gösteren yaş, SCD, Pİ, Gİ, TAH, DOS hacmi verilerinde Sjögren-kontrol grupları karşılaştırılmasında t-testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren özelliklerde ortalamaları ve standart sapmaları gösteren bar grafikler ve boxplat çizildi. Normal dağılım göstermeyen özellikler için boxplot çizildi. Grafiklerin bütünlüğü açısından tüm veriler için boxplot grafikler kullanıldı.

# 3. BULGULAR

## 3.1. Demografik Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 33 bireyin demografik bulguları Çizelge 3.1'de verildi. Gruplar:

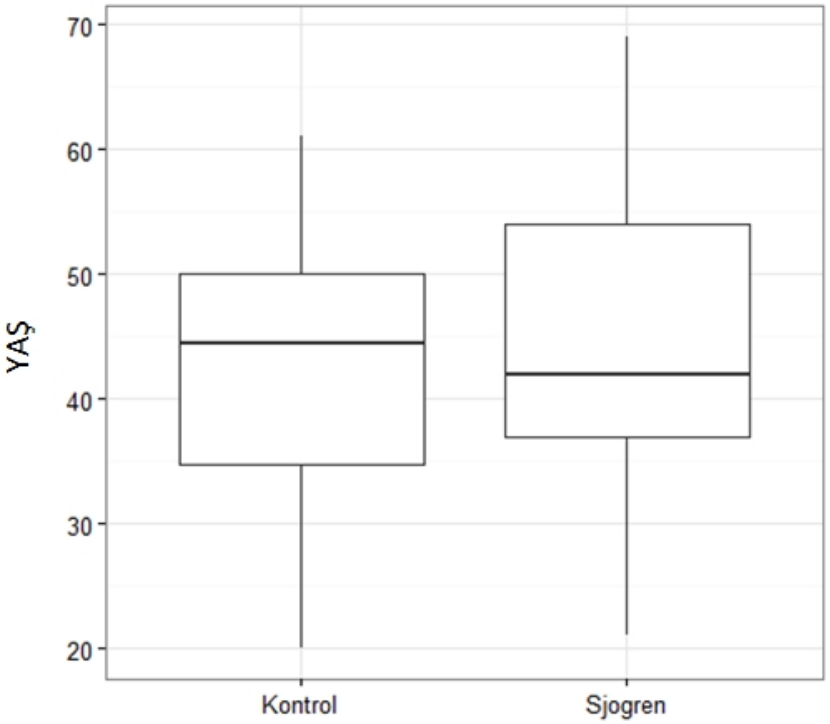
1. Primer Sjögren sendromlu grup (SS)
2. Kontrol grubu (K)

**Çizelge 3.1.** Demografik parametrelerin gruplar arasında karşılaştırılması.

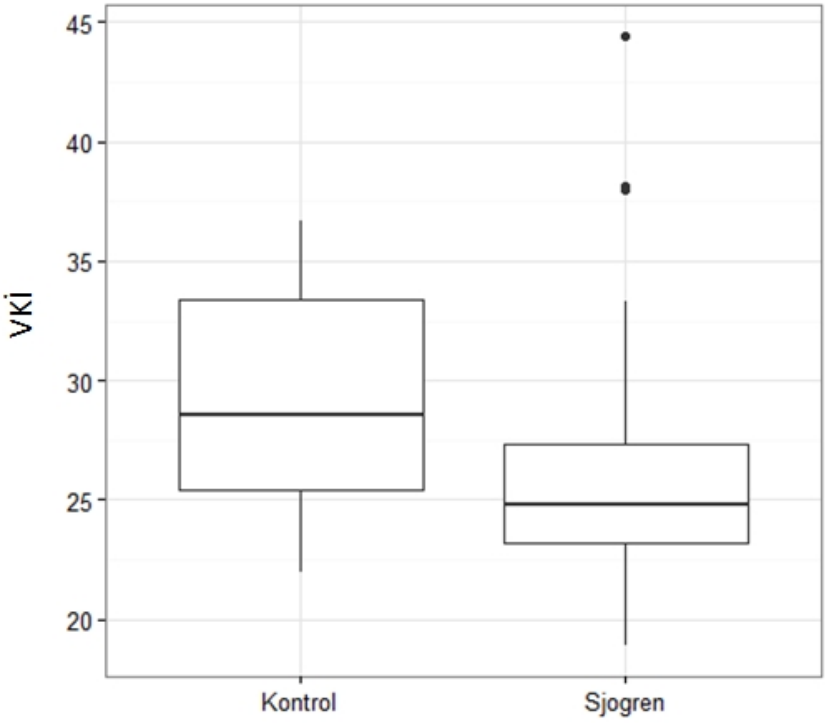
| | K n:16 | SS n:17 | P |
|---|---|---|---|
| **Yaş (Yıl; ort±Ss)** | 42.56±9.88 | 45±12.01 | 0.5304 |
| **Vücut Kitle İndeksi (VKİ)**<br>**Min–Maks**<br>**Median** | 22-36.70<br>28.55 | 18.90-44.40<br>24.80 | 0.1823 |
| **DMFT**<br>**Min-Maks**<br>**Median** | 4-28<br>11 | 4-28<br>18 | 0.2703 |
| **MDS**<br>**Min–Maks**<br>**Median** | 17-28<br>27 | 12-28<br>24 | 0.0895 |
| **Erkek/Kadın(n)** | 1/15 | 1/16 | |
| **TAH Sınıflaması Hs/Ns (n)** | 0/16 | 8/9 | |
| **İlaç Kullanma Süresi ≤1 / >1 (yıl)** | 0/0 | 10/7 | |

*t testine göre p>0.05, Mann-Whitney U testine göre p>0.05*
*Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, MDS: Mevcut diş sayısı, Hs: Hiposalivasyon, Ns: Normal salivasyon*

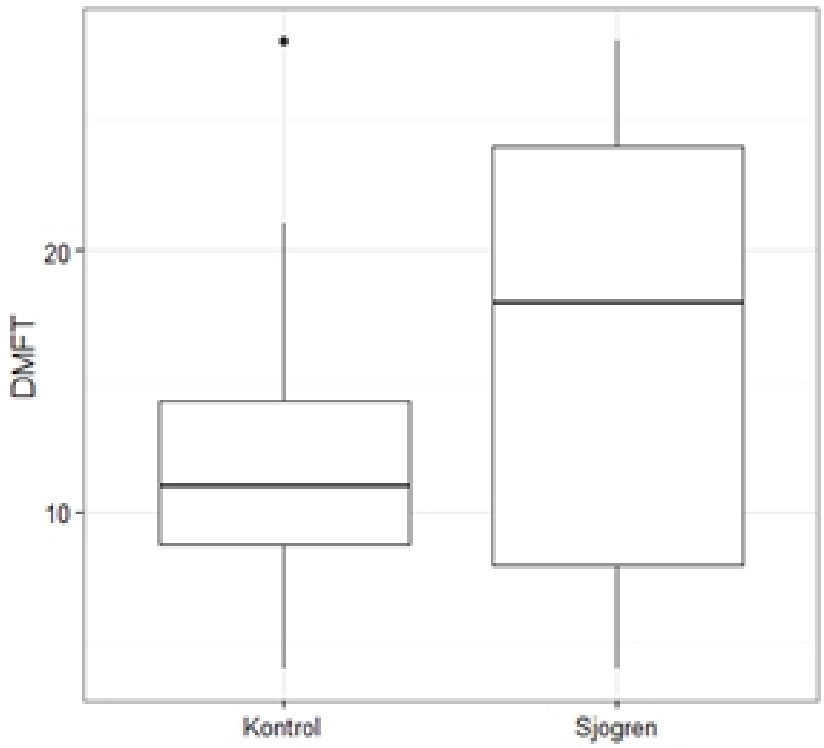
Demografik veriler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde yaş, vücut kitle indeksi, DMFT ve MDS değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (p>0.05) (Çizelge 3.1).



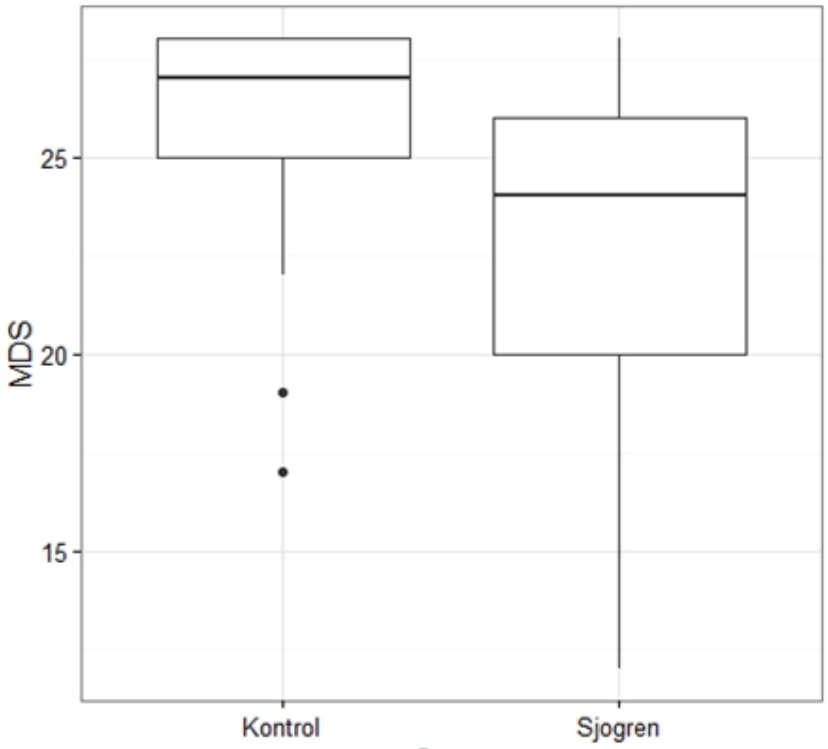

**Şekil 3.1.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren gruplarının yaş dağılımı (p=0.5305).




**Şekil 3.2.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren gruplarının VKİ dağılımı (p=0.1823).




**Şekil 3.3.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren gruplarının DMFT dağılımı (p=0.2703).




**Şekil 3.4.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren gruplarının MDS dağılımı (p=0.0885).

### 3.2. Klinik Bulgular

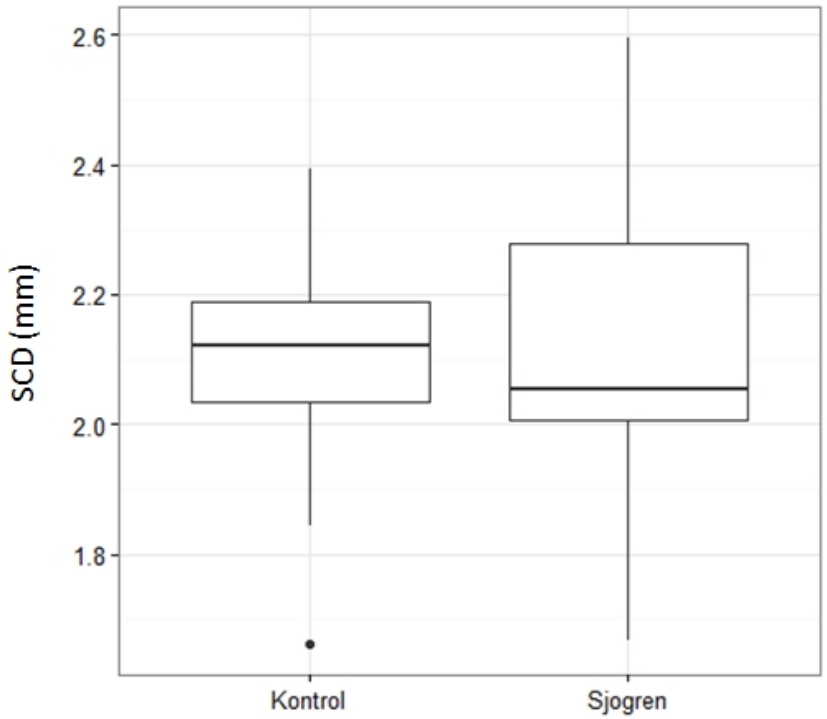
Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren gruplarının klinik periodontal parametreleri Çizelge 3.2'de gösterildi.

**Çizelge 3.2.** Klinik periodontal parametrelerin gruplar arası karşılaştırması.

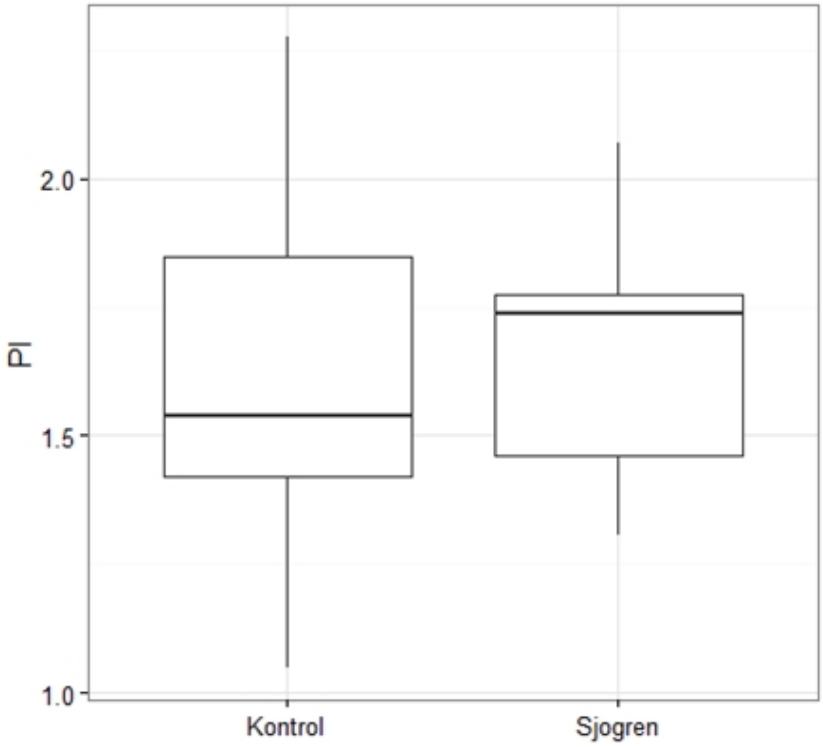
| | **K n:16** | **SS n:17** | **P** |
|---|---|---|---|
| **SCD** Ort±Ss | 2.0903±0.1929 | 2.1181±0.2474 | 0.7221 |
| **Pİ** Ort±Ss | 1.6118±0.3501 | 1.6766±0.2533 | 0.5447 |
| **Gİ** Ort±Ss | 1.4931±0.1999 | 1.6105±0.2423 | 0.1406 |
| **KAS** Min-Maks Median | 0.00-1.2440 0.0290 | 0.00-1.2417 0.1410 | 0.2476 |
| **SKY** Min-Maks Median | 10.71-76.67 51.58 | 12.82-88.60 62.18 | 0.2922 |

*t testine göre p>0.05, Mann-Whitney U test testine göre p>0.05*

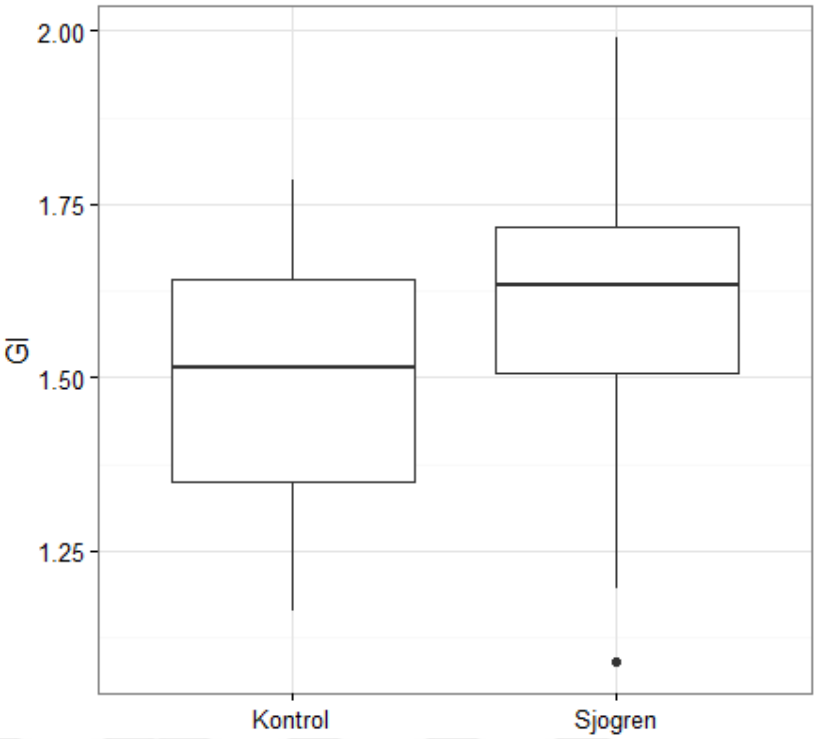
Klinik periodontal parametreler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde SCD, Pİ, Gİ, KAS ve SKY değerleri açısından gruplar arasında farklılık tespit edilmedi (p>0.05) (Çizelge 3.2).



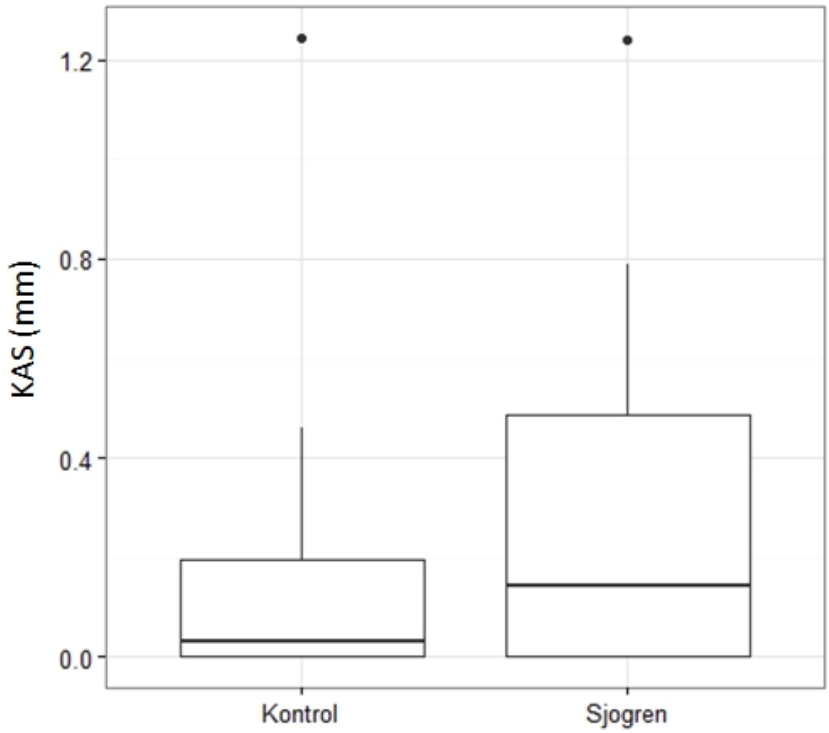

**Şekil 3.5.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren gruplarının SCD dağılımı (p=0.7221).



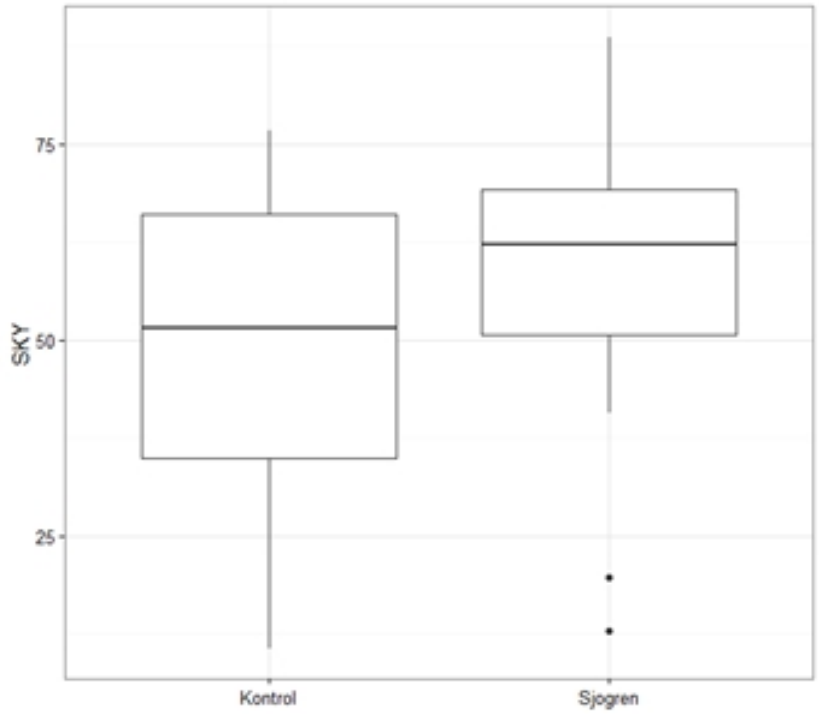

**Şekil 3.6.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren gruplarının Pİ dağılımı (p=0.5447).




**Şekil 3.7.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren gruplarının Gİ dağılımı (p=0.1406).




**Şekil 3.8.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren gruplarının KAS dağılımı (p=0.2476).




**Şekil 3.9**. Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren gruplarının SKY dağılımı (p=0.2922).

### 3.3. Tükürük Akış Hızı (TAH) Bulguları

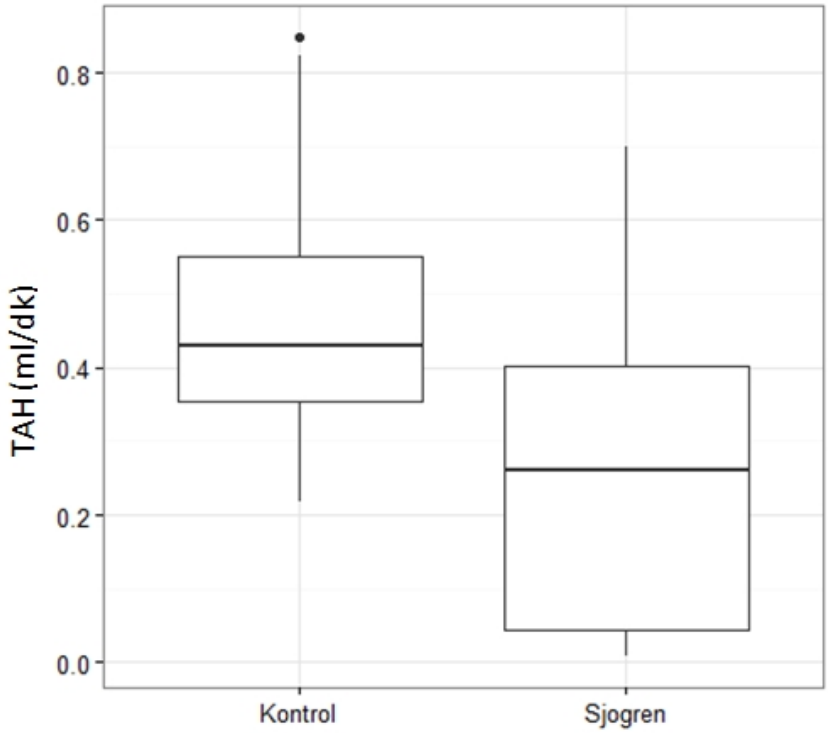
Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren gruplarının tükürük akış hızı verileri Çizelge 3.3'de gösterildi.

**Çizelge 3.3.** Tükürük akış hızı değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması.

| | **K** n=16 | **SS** n=17 | **P** |
|---|---|---|---|
| **TAH** Ort±Ss | 0.4772±0.1814 | 0.2477±0.2161 | 0.002476 |

*t testine göre p<0.05*

Tükürük akış hızı verileri istatistiksel olarak incelendiğinde TAH açısından gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edildi (Çizelge 3.3). Sjögren grubunun TAH değerinin, kontrol grubu değerine göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük olduğu saptandı (p<0.05) (Şekil 3.10).




**Şekil 3.10.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren gruplarının TAH dağılımı (p=0.002476).

Sjögren grubu içinde, tükürük akış hızında ve ilaç kullanım sürelerinde farklılıklar tespit edildi. Veriler Sjögren grubunun tükürük akış hızına (≥1ml/dk, <1ml/dk) ve ilaç kullanım süresesine (≤1 yıl, >1 yıl) göre alt gruplarının oluşturulmasıyla tekrar istatistiksel olarak değerlendirildi.

Tükürük akış hızına göre gruplar:

1. Kontrol
2. Normal salivasyona sahip Sjögren sendromlu grup (Sjögren-NS)
3. Hiposalivasyona sahip Sjögren sendromlu grup (Sjögren-HS)

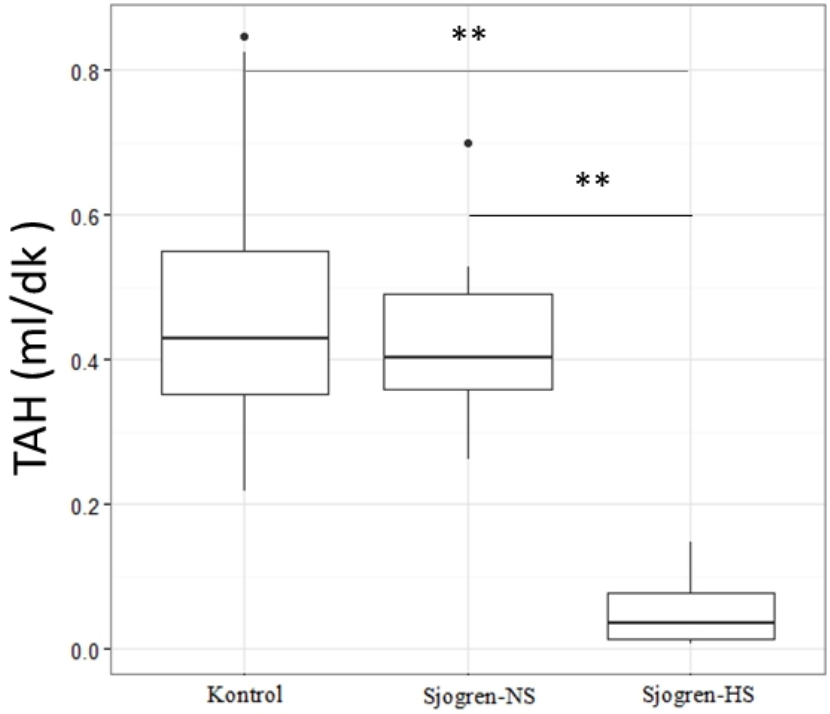
İlaç kullanım sürelerine göre gruplar:

1. Kontrol
2. 1 yıl ve daha az süreli ilaç kullanan Sjögren sendromlu grup
3. 1 yıldan uzun süreli ilaç kullanan Sjögren sendromlu grup

### 3.3.1. Alt Gruplar Oluşturulduktan Sonra TAH Bulguları

Alt gruplar oluşturulup TAH seviyeleri değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü (p=0.0001195). HS'li grupta TAH değerleri NS'li gruba (p=0.00008227) ve kontrol grubuna göre (p=0.000002719) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük tespit edildi. Fakat NS'li grupla kontrol

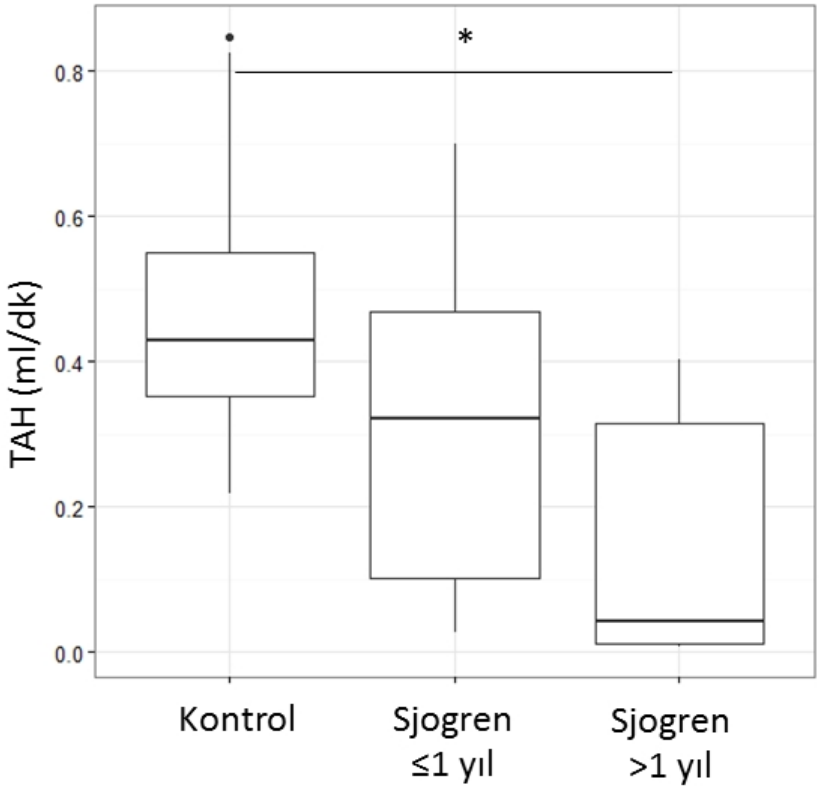
grubu arasında farklılık saptanmadı (p=0.4192). Şekil 3.11'de Sjögren alt gruplarının oluşturulmasından sonraki TAH seviyeleri gösterildi.




**Şekil 3.11.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren alt gruplarının TAH dağılımı (**p<0.001) (K-NS:p=0.4192, K-HS:p=0.000002719, NS-HS:p=0.00008227).

### 3.3.2. İlaç Kullanım Sürelerine Göre Alt Grupların Oluşturulması Sonrası TAH Bulguları

İlaç kullanım sürelerine göre alt gruplar oluşturulup TAH seviyeleri değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü (p=0.005645). Kontrol grubunda her iki Sjögren grubuna göre yüksek miktarda TAH seviyeleri tespit edildi. Sjögren alt grupları arasında TAH seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p>0.05) (Şekil 3.12).




**Şekil 3.12.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren alt gruplarının TAH dağılımı (*p<0.05) (K-≤1yıl:p=0.07722, K->1yıl:p=0.001477, ≤1yıl->1yıl:p=0.1088).

## 3.4. Tükürük Biyokimyasal Parametreleri

### 3.4.1. Tükürük TNF-α Düzeyi (Total Miktar)

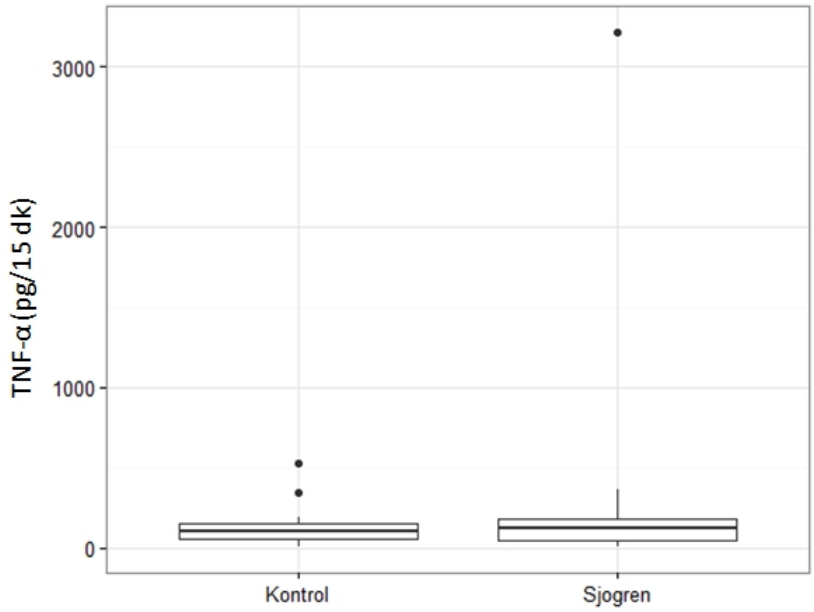
Çizelge 3.4'de kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin tükürük TNF-α (total miktar) düzeyleri gösterildi.

**Çizelge 3.4.** Gruplar arası tükürük TNF-α (total miktar) düzeylerinin karşılaştırılması.

| | **K** n=16 | **SS** n=17 | **P** |
|---|---|---|---|
| **TNF-α (total)** Min-Maks Median | 4.67-525.7 105.3 | 5.22-3214 117 | 0.7626 |

*Mann-Whitney U testine göre p>0.05*

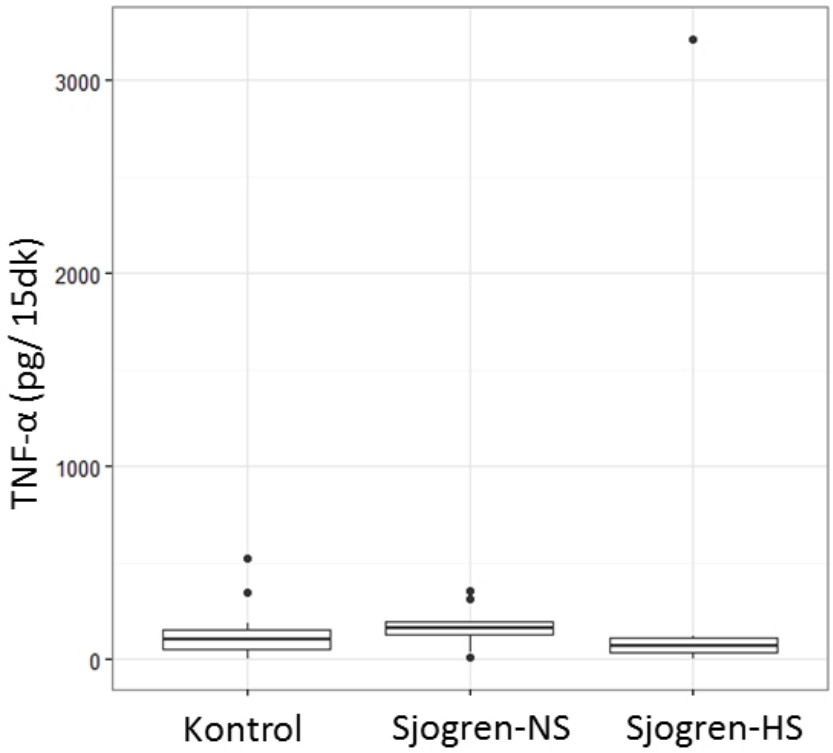
Kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin tükürük TNF-α (total miktar) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p>0.05) (Çizelge 3.4).




**Şekil 3.13.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin tükürük TNF-α (total miktar) düzeyleri (pg/15dk) (p=0.7626).

### Tükürük Akış Hızına Göre Alt Grupların Oluşturulması Sonrası Tükürük TNF-α Düzeyi (Total Miktar)

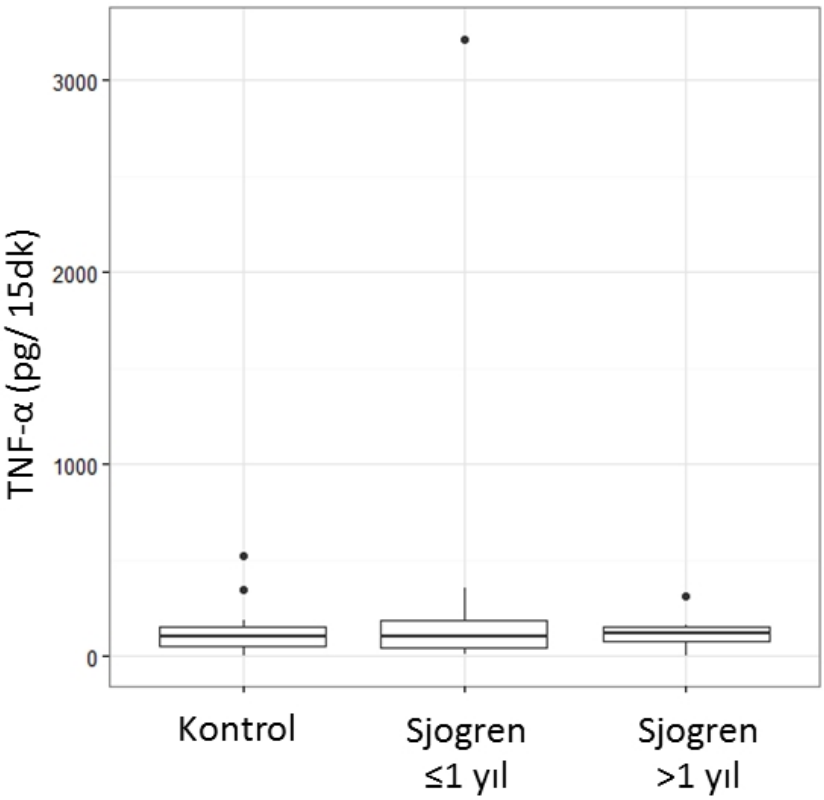
Kontrol grubu ve Sjögren alt grupları arasında tükürük TNF-α (total miktar) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (p=0.216) (Şekil 3.14).




**Şekil 3.14.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren alt gruplarının TNF-α (total miktar) düzeyleri (pg/15dk) (K-NS:p=0.2071, K-HS:p=0.4167, NS-HS:p=0.1388).

**İlaç Kullanım Sürelerine Göre Alt Grupların Oluşturulması Sonrası Tükürük TNF-α Düzeyi (Total Miktar)**

Kontrol grubu ve Sjögren alt grupları arasında tükürük TNF-α (total miktar) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (p=0.9398) (Şekil 3.15).




**Şekil 3.15.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren alt gruplarının TNF-α (total miktar) düzeyleri (pg/15dk) (K-≤1yıl:p=0.776, K->1yıl:p=0.8705, ≤1yıl->1yıl:p=0.8868).

### 3.4.2. Tükürük TNF-α Düzeyi (Konsantrasyon)

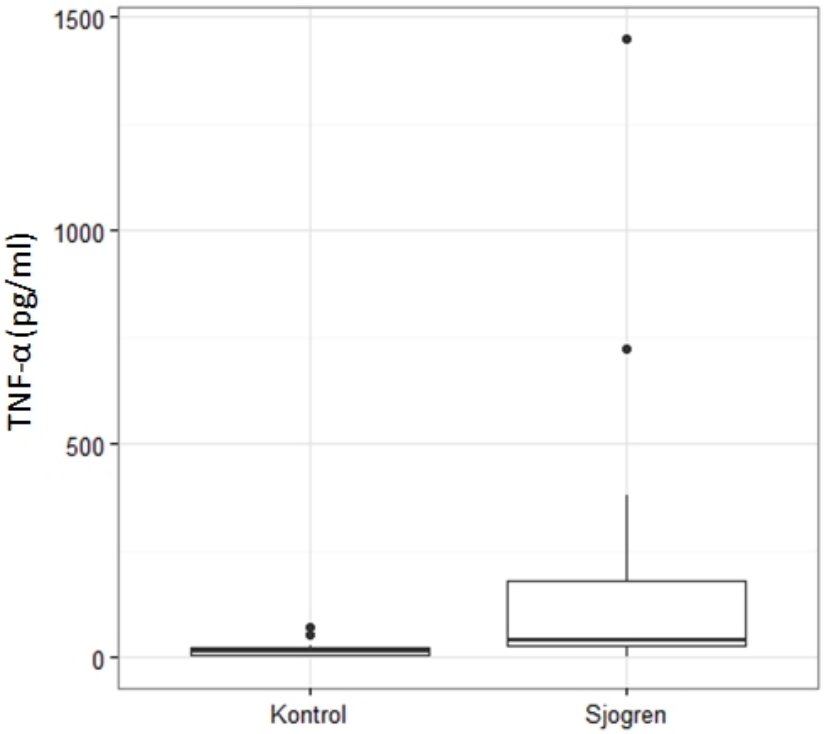
Çizelge 3.5'de kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin tükürük TNF-α (konsantrasyon) düzeyleri gösterildi.

**Çizelge 3.5.** Gruplar arası tükürük TNF-α (konsantrasyon) düzeylerinin karşılaştırılması.

| | **K** n=16 | **SS** n=17 | **P** |
|---|---|---|---|
| **TNF-α (konsantrasyon)** Min-Maks Median | 0.954-71.18 16.37 | 0.954-1447.7 39.5 | 0.006522 |

*Mann-Whitney U testine göre p<0.05*

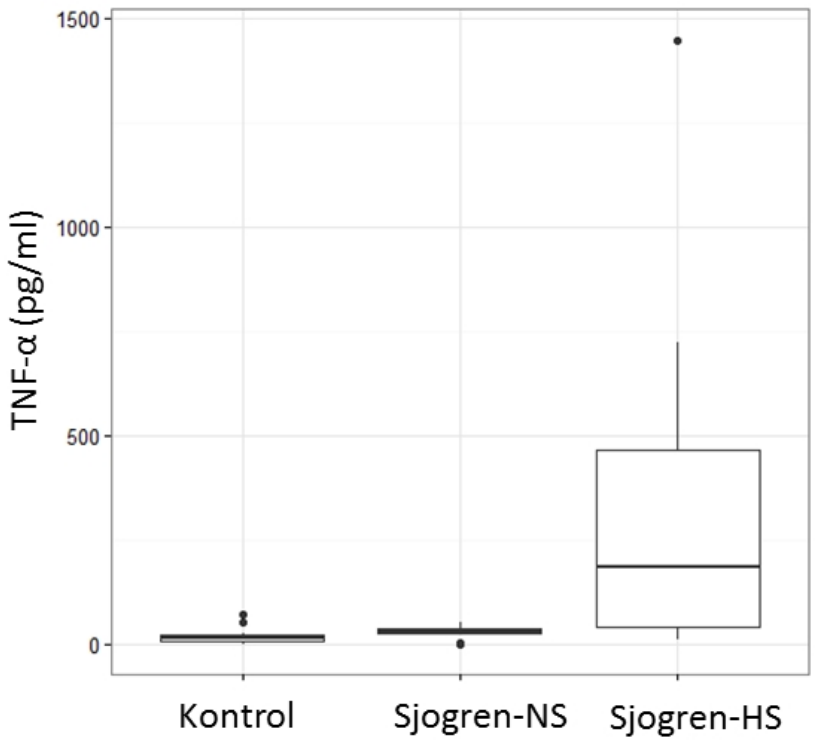
Kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin tükürük TNF-α (konsantrasyon) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p<0.05$) (Çizelge 3.5). Sjögren grubu bireylerinin tükürük TNF-α konsantrasyon düzeyleri kontrol grubu bireylerine oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek tespit edildi (Şekil 3.16).




**Şekil 3.16.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin tükürük TNF-α (konsantrasyon) düzeyleri (pg/ml) (0.006522).

**Tükürük Akış Hızına Göre Alt Grupların Oluşturulması Sonrası Tükürük TNF-α Düzeyi (Konsantrasyon)**

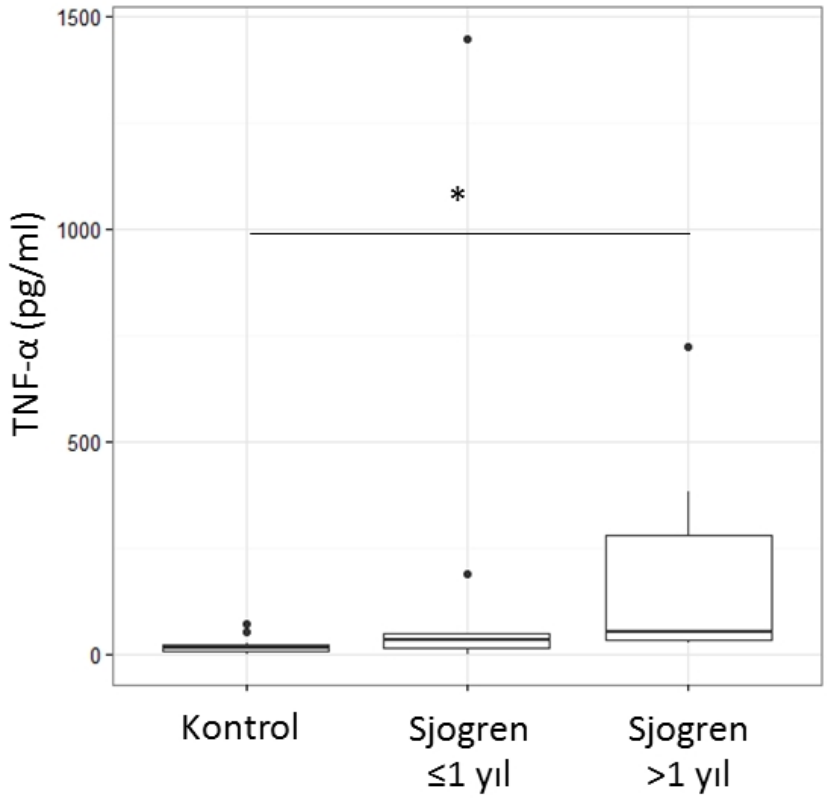
Kontrol grubu ve Sjögren alt grupları arasında tükürük TNF-α (konsantrasyon) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0.216$) (Şekil 3.17).




**Şekil 3.17.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren alt gruplarının TNF-α (konsantrasyon) düzeyleri (pg/ml) (K-NS:p=0.2071, K-HS:p=0.4167, NS-HS:p=0.1388).

### İlaç Kullanım Sürelerine Göre Alt Grupların Oluşturulması Sonrası Tükürük TNF-α Düzeyi (Konsantrasyon)

Kontrol grubu ve Sjögren alt grupları arasında tükürük TNF-α (konsantrasyon) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlendi (p=0.01031). Kontrol grubunda, 1 yıldan fazla süredir ilaç kullanan Sjögren grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük TNF-α düzeyi tespit edildi (p=0.002628). Kontrol grubu ile 1 yıldan az süredir ilaç kullanan Sjögren grubu arasında (p=0.1137) ve Sjögren alt gruplarının kendi aralarında (p=0.3148) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü (p>0.05) (Şekil 3.18).




**Şekil 3.18.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren alt gruplarının TNF-α (konsantrasyon) düzeyleri (pg/ml) (*p<0.05) (K-≤1yıl:p=0.1137, K->1yıl:p=0.002628, ≤1yıl->1yıl:p=0.3148).

### 3.4.3. Tükürük IL-1β Düzeyi (Total Miktar)

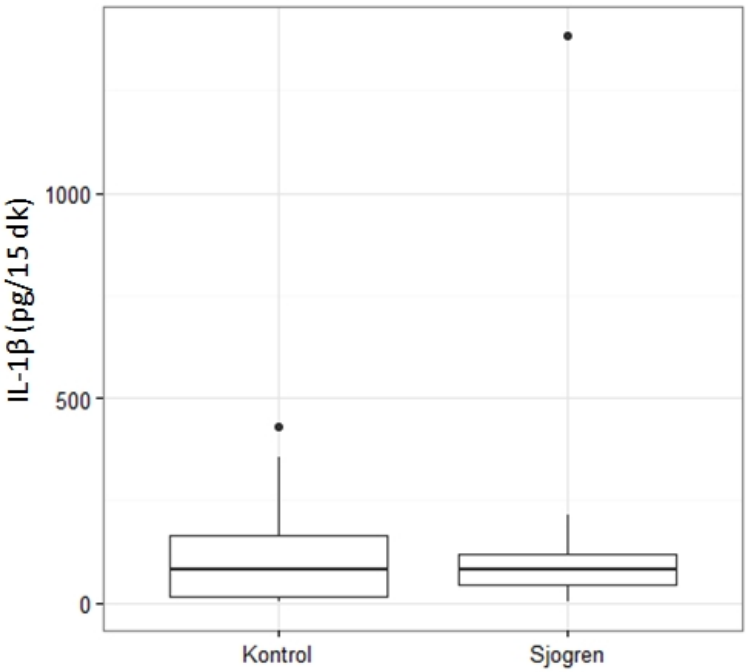
Çizelge 3.6'de kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin tükürük IL-1β (total miktar) düzeyleri gösterildi.

**Çizelge 3.6.** Gruplar arası tükürük IL-1β (total miktar) düzeylerinin karşılaştırılması.

| | **K** n=16 | **SS** n=17 | **P** |
|---|---|---|---|
| **IL-1β (total)** Min-Maks Median | 3.88-430.4 81.2 | 2.31-1384.1 83.1 | 0.9575 |

*Mann-Whitney U testine göre p>0.05*

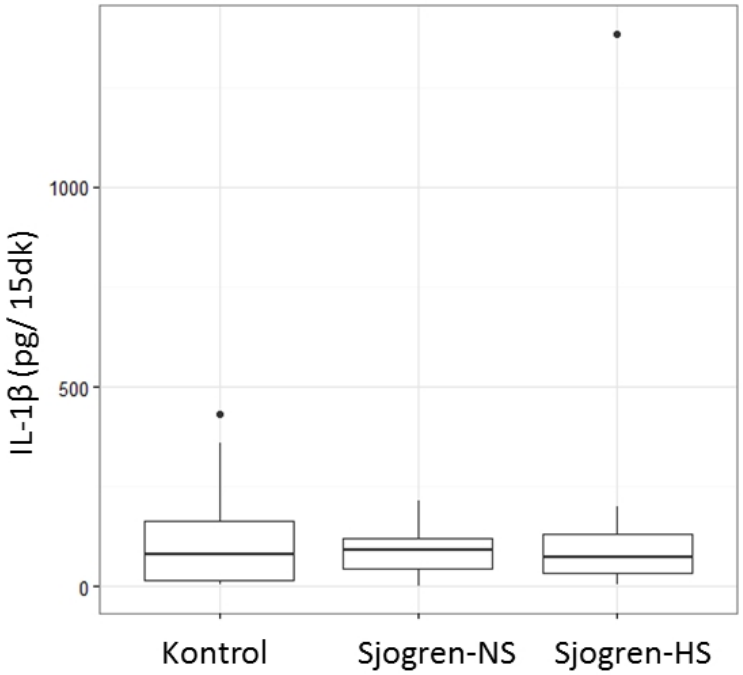
Kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin tükürük IL-1β (total miktar) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p>0.05) (Çizelge 3.6).




**Şekil 3.19.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin tükürük IL-1β (total miktar) düzeyleri (pg/15dk) (p=0.9575).

### Tükürük Akış Hızına Göre Alt Grupların Oluşturulması Sonrası Tükürük IL-1β Düzeyi (Total Miktar)

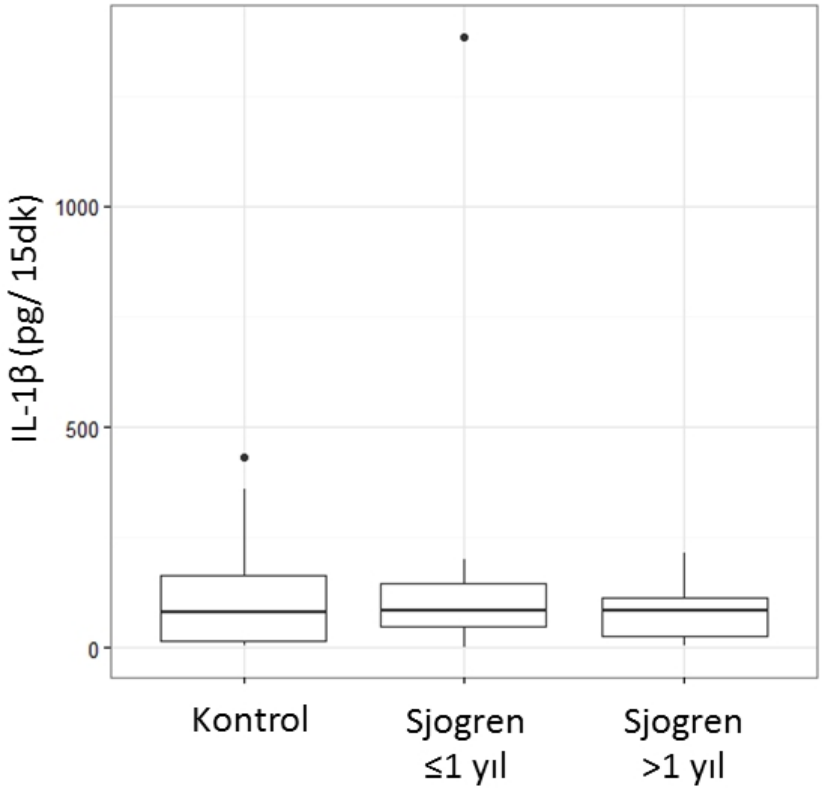
Kontrol grubu ve Sjögren alt grupları arasında tükürük IL-1β (total miktar) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (p=0.978) (Şekil 3.20).




**Şekil 3.20.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren alt gruplarının IL-1β (total miktar) düzeyleri (pg/15dk) (K-NS:p=0.8897, K-HS:p=0.9761, NS-HS:p=0.8884). .

**İlaç Kullanım Sürelerine Göre Alt Grupların Oluşturulması Sonrası Tükürük IL-1β Düzeyi (Total Miktar)**

Kontrol grubu ve Sjögren alt grupları arasında tükürük IL-1β (total miktar) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (p=0.9212) (Şekil 3.21).




**Şekil 3.21.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren alt gruplarının IL-1β (total miktar) düzeyleri (pg/15dk) (K-≤1yıl:p=0.7366, K->1yıl:p=0.7692, ≤1yıl->1yıl:p=0.8868).

### 3.4.4. Tükürük IL-1β Düzeyi (Konsantrasyon)

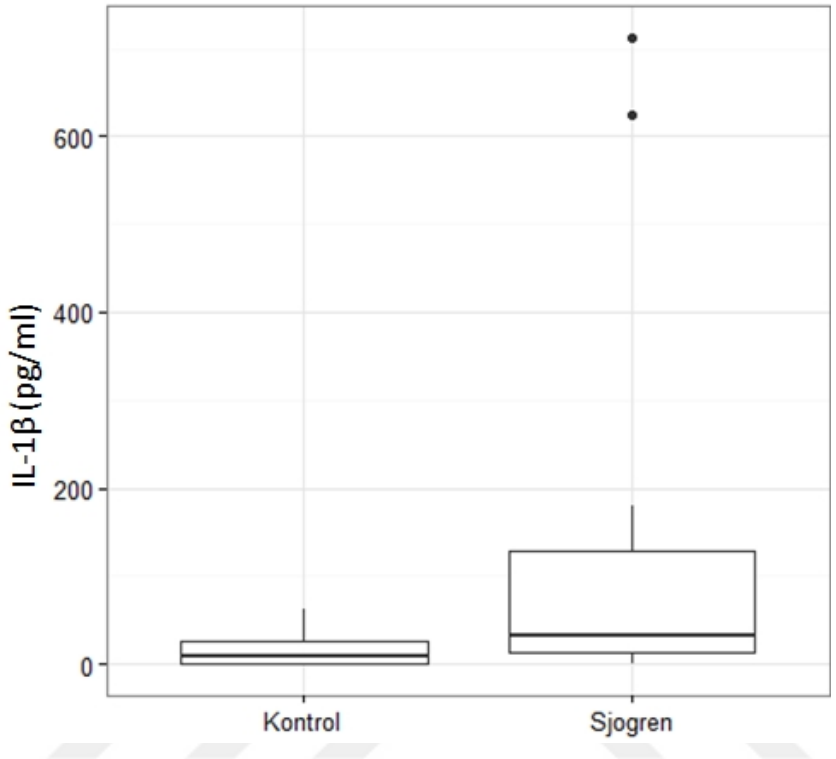
Çizelge 3.7'de kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin tükürük IL-1β (konsantrasyon) düzeyleri gösterildi.

**Çizelge 3.7.** Gruplar arası tükürük IL-1β (konsantrasyon) düzeylerinin karşılaştırılması.

| | **K** n=16 | **SS** n=17 | **P** |
|---|---|---|---|
| **IL-1β (konsantrasyon)** Min-Maks Median | 0.224-63 9.13 | 0.314-711.5 32.7 | 0.01742 |

*Mann-Whitney U testine göre p<0.05*

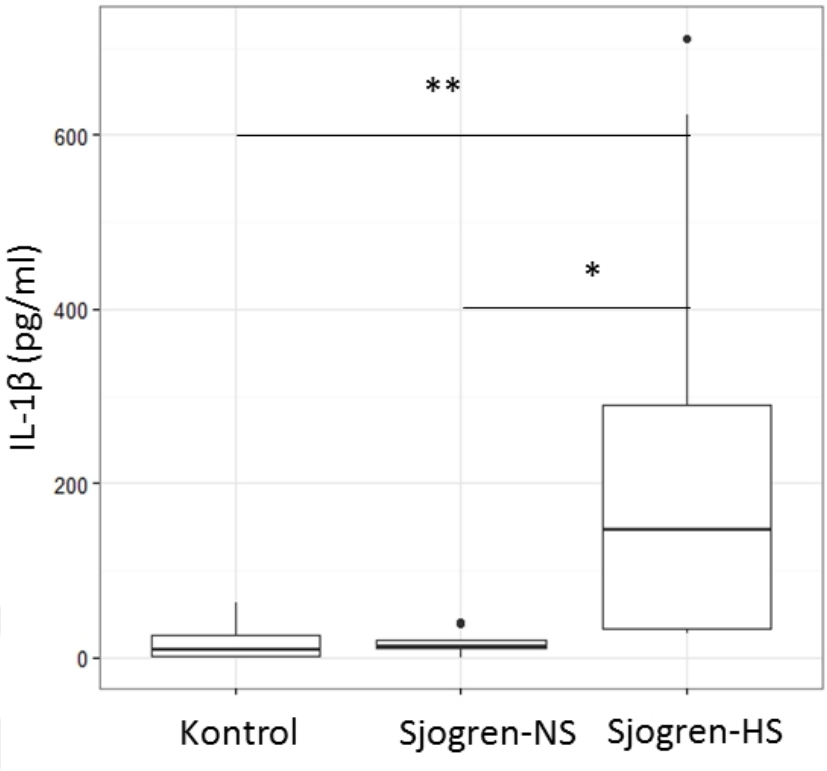
Kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin tükürük IL-1β (konsantrasyon) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p<0.05$) (Çizelge 3.7). Sjögren grubu bireylerinin tükürük IL-1β konsantrasyon düzeyleri kontrol grubu bireylerine oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek tespit edildi (Şekil 3.22).




**Şekil 3.22.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin tükürük IL-1β (konsantrasyon) düzeyleri (pg/ml) (p=0.01742).

### Tükürük Akış Hızına Göre Alt Grupların Oluşturulması Sonrası Tükürük IL-1β Düzeyi (Konsantrasyon)

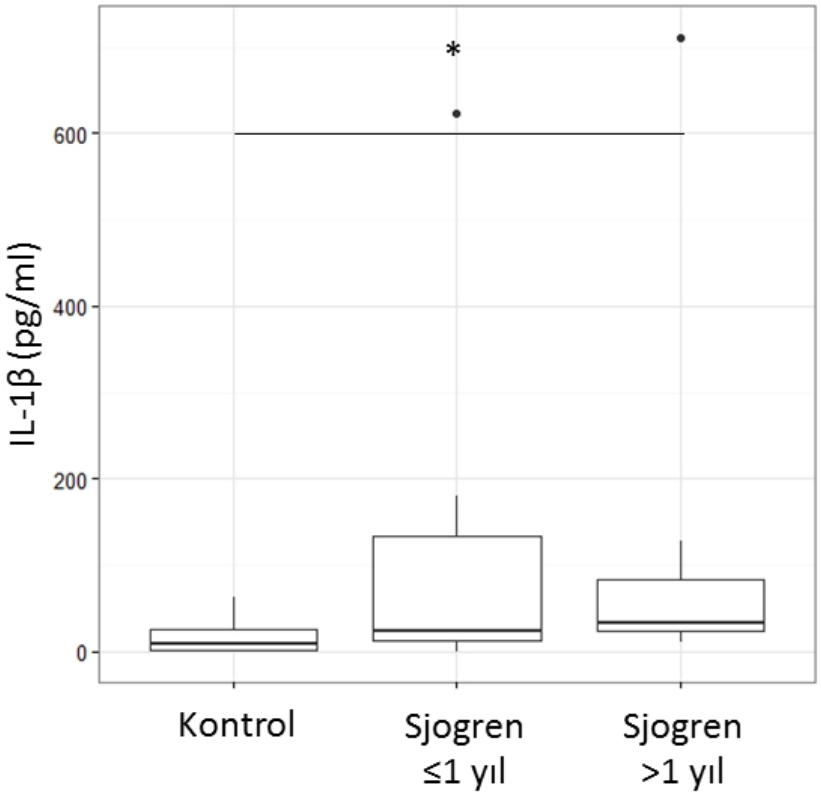
HS'li grubun tükürük IL-1β düzeyleri hem NS'li gruptan (p=0.002468) hem de kontrol grubundan (p=0.0002611) istatistiksek olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildi. Kontrol grubuyla NS'li grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=5334) (Şekil 3.23).




**Şekil 3.23.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren alt gruplarının IL-1β (konsantrasyon) düzeyleri (pg/ml) (*p<0.05, **p<0.001) (K-NS:p=0.5334, K-HS:p=0.0002611, NS-HS:p=0.002468).

### İlaç Kullanım Sürelerine Göre Alt Grupların Oluşturulması Sonrası Tükürük IL-1β Düzeyi (Konsantrasyon)

Kontrol grubu ve 1 yıldan uzun süredir ilaç kullanan Sjögren grubu karşılaştırıldığında, IL-1β konsantrasyon düzeyi kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük tespit edildi (p=0.01836). Diğer gruplar karşılaştırıldığında farklılık saptanmadı (p>0.05) (Şekil 3.24).




**Şekil 3.24.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren alt gruplarının IL-1β (konsantrasyon) düzeyleri (pg/ml) (*p<0.05) (K-≤1yıl:p=0.1022, K->1yıl:p=0.01836, ≤1yıl->1yıl:p=0.6691).

### 3.4.5. Tükürük IL-6 Düzeyi (Total Miktar)

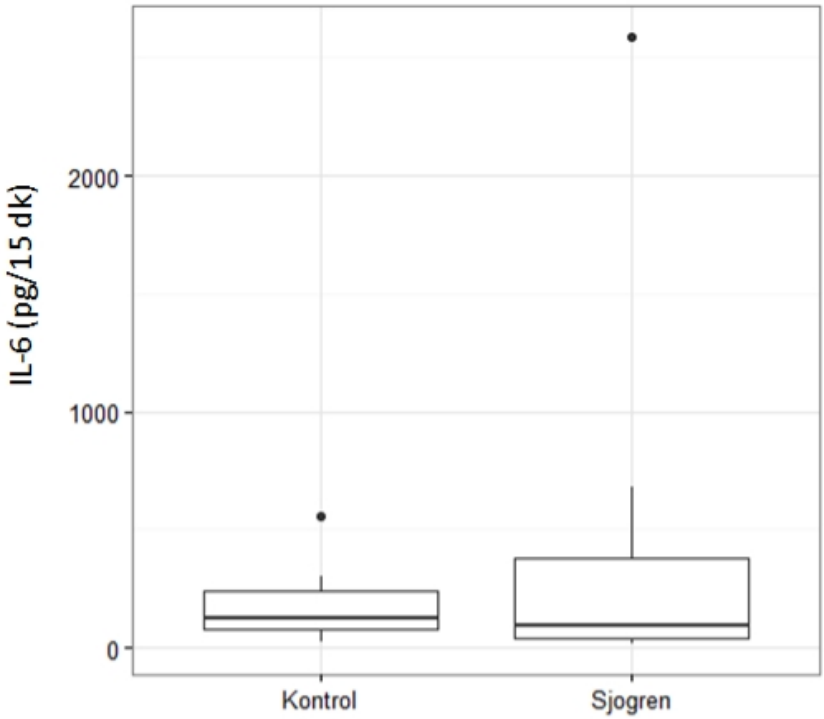
Çizelge 3.8'de kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin tükürük IL-6 (total miktar) düzeyleri gösterildi.

**Çizelge 3.8.** Gruplar arası tükürük IL-6 (total miktar) düzeylerinin karşılaştırılması.

| | **K** n=16 | **SS** n=17 | **P** |
|---|---|---|---|
| **IL-6 (total)**<br>Min-Maks<br>Median | <br>21-560.2<br>128.2 | <br>15.6-2588<br>93.1 | <br>0.6827 |

*Mann-Whitney U testine göre p>0.05*

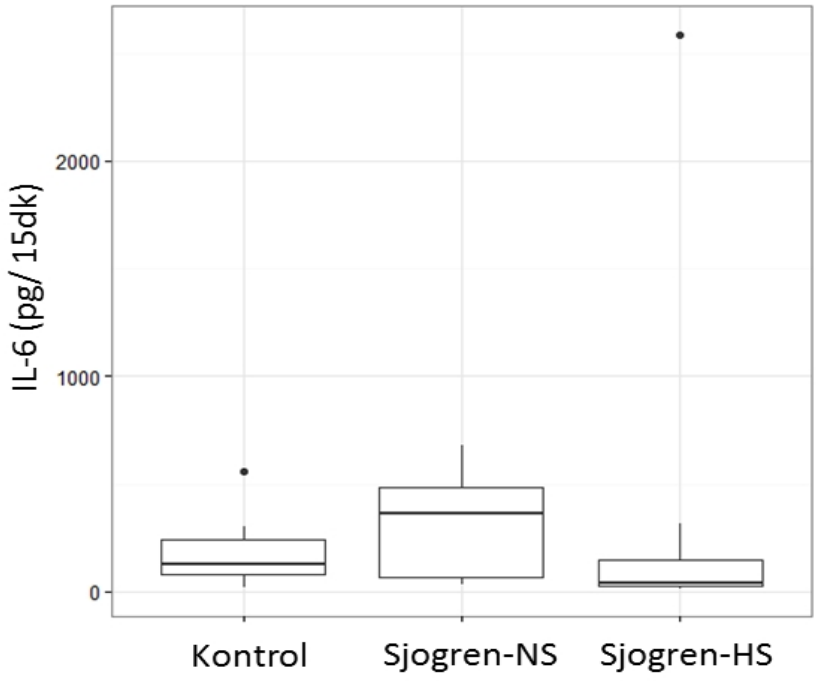
Kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin tükürük IL-6 (total miktar) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p>0.05) (Çizelge 3.8).




**Şekil 3.25.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin tükürük IL-6 (total miktar) düzeyleri (pg/15dk) (p=0.6827).

### Tükürük Akış Hızına Göre Alt Grupların Oluşturulması Sonrası Tükürük IL-6 Düzeyi (Total Miktar)

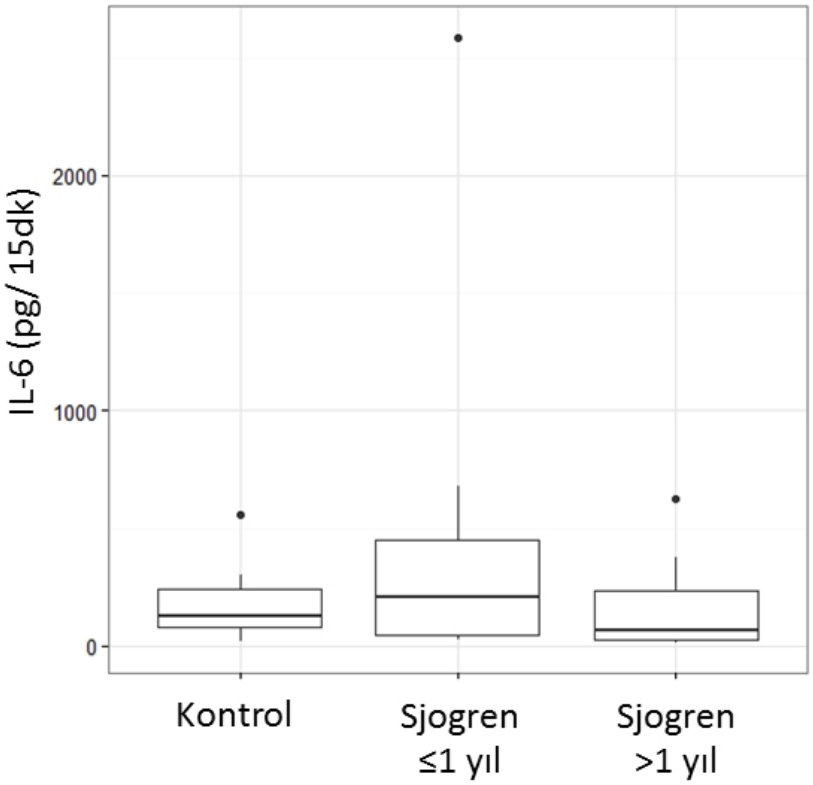
Kontrol grubu ve Sjögren alt grupları arasında tükürük IL-6 (total miktar) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (p=0.1422) (Şekil 3.26).




**Şekil 3.26.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren alt gruplarının IL-6 (total miktar) düzeyleri (pg/15dk) (K-NS:p=0.4523, K-HS:p=0.12, NS-HS:p=0.09272).

**İlaç Kullanım Sürelerine Göre Alt Grupların Oluşturulması Sonrası Tükürük IL-6 Düzeyi (Total Miktar)**

Kontrol grubu ve Sjögren alt grupları arasında tükürük IL-6 (total miktar) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (p=0.5401) (Şekil 3.27).




**Şekil 3.27.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren alt gruplarının IL-6 (total miktar) düzeyleri (pg/15dk) (K-≤1yıl:p=0.8564, K->1yıl:p=0.3084, ≤1yıl->1yıl:p=0.4173).

### 3.4.6. Tükürük IL-6 Düzeyi (Konsantrasyon)

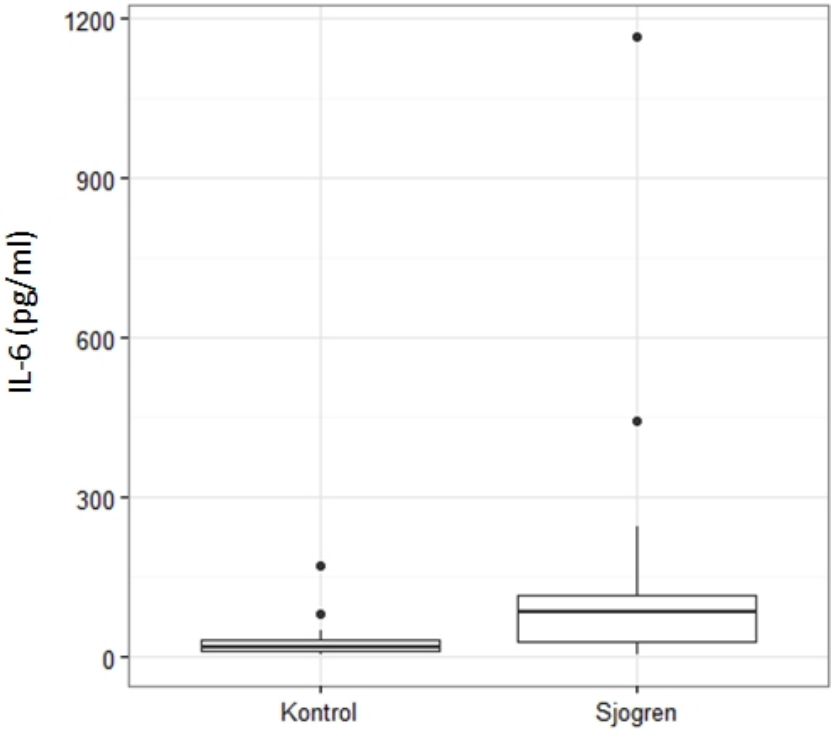
Çizelge 3.9'da kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin tükürük IL-6 (konsantrasyon) düzeyleri gösterildi.

**Çizelge 3.9.** Gruplar arası tükürük IL-6 (konsantrasyon) düzeylerinin karşılaştırılması.

| | **K** n=16 | **SS** n=17 | **P** |
|---|---|---|---|
| **IL-6 (konsantrasyon)** Min-Maks Median | 3.85-170.8 16.1 | 3.26-1165.6 85.6 | 0.006886 |

*Mann-Whitney U testine göre p<0.05*

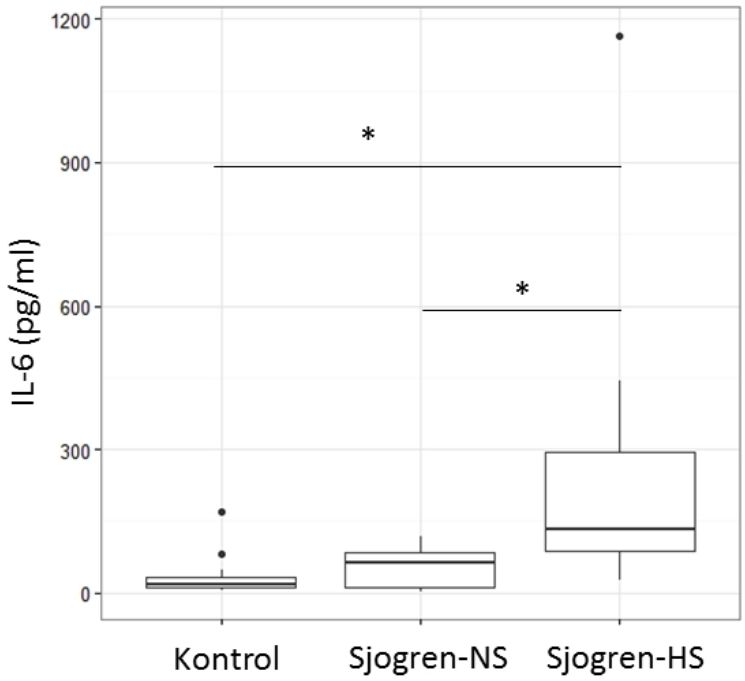
Kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin tükürük IL-6 (konsantrasyon) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p<0.05$) (Çizelge 3.9). Sjögren grubu bireylerinin tükürük IL-6 konsantrasyon düzeyleri kontrol grubu bireylerine oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildi (Şekil 3.28).




**Şekil 3.28.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin tükürük IL-6 (konsantrasyon) düzeyleri (pg/ml) (p=0.006886).

### Tükürük Akış Hızına Göre Alt Grupların Oluşturulması Sonrası Tükürük IL-6 Düzeyi (Konsantrasyon)

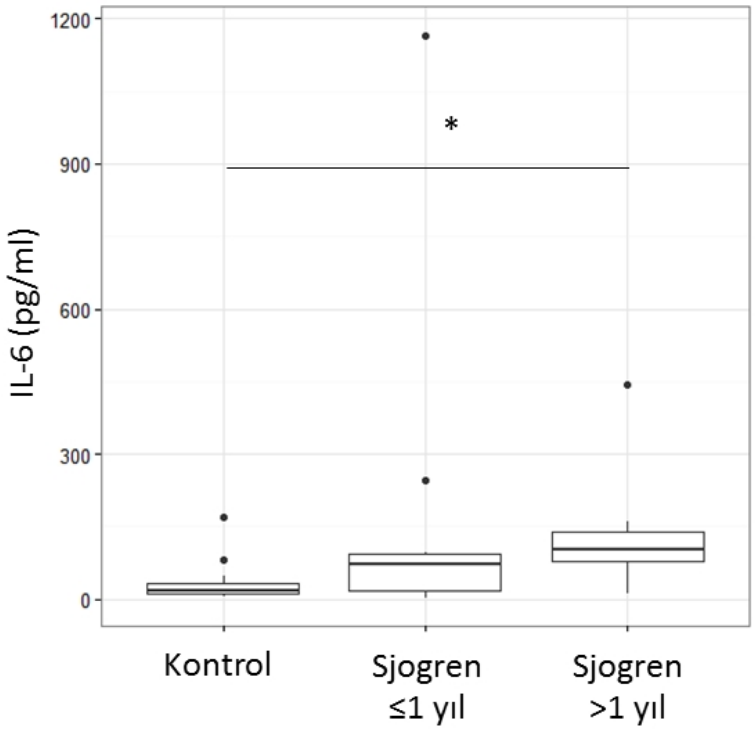
HS'li grupta hem NS'li gruptan (p=0.02065), hem de kontrol grubundan (p=0.001298) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek IL-6 konstrasyon seviyesi elde edildi (Şekil 3.29).




**Şekil 3.29.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren alt gruplarının IL-6 (konsantrasyon) düzeyleri (pg/ml) (*p<0.05) (K-NS:p=0.2127, K-HS:p=0.001298, NS-HS:p=0.02065).

### İlaç Kullanım Sürelerine Göre Alt Grupların Oluşturulması Sonrası Tükürük IL-6 Düzeyi (Konsantrasyon)

Sjögren her iki alt grubunda da kontrol grubuna göre yüksek IL-6 konsantrasyon düzeyi tespit edildi (Şekil 3.30).




**Şekil 3.30.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren alt gruplarının IL-6 (konsantrasyon) düzeyleri (pg/ml) (*p<0.05) (K-≤1yıl:p=0.06495, K->1yıl:p=0.008278, ≤1yıl->1yıl:p=0.3638).

### 3.4.7. Tükürük IL-8 Düzeyi (Total Miktar)

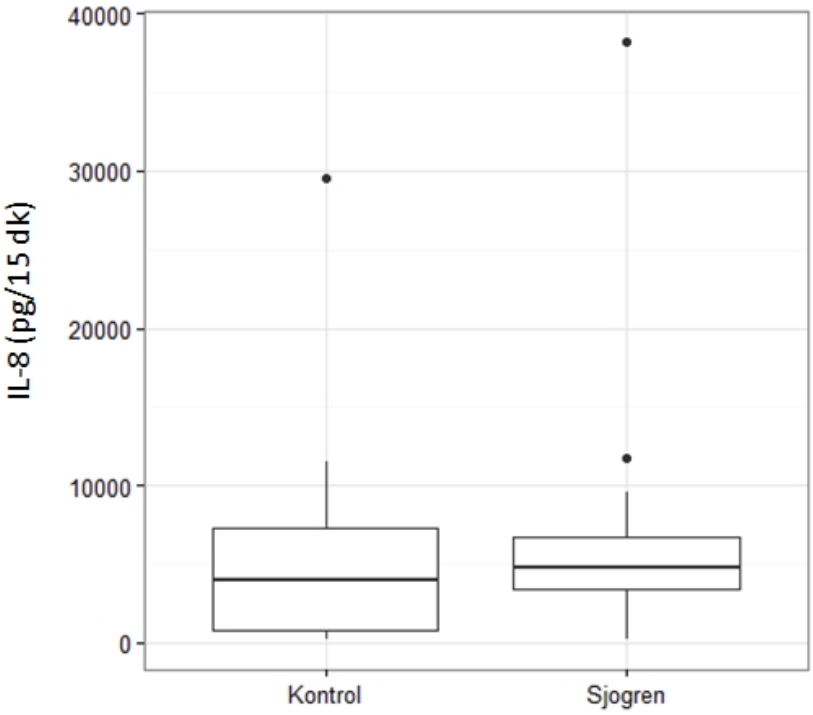
Çizelge 3.10'da kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin tükürük IL-8 (total miktar) düzeyleri gösterildi.

**Çizelge 3.10.** Gruplar arası tükürük IL-8 (total miktar) düzeylerinin karşılaştırılması.

| | **K** n=16 | **SS** n=17 | **P** |
|---|---|---|---|
| **IL-8 (total)** Min-Maks Median | 243-29521 3951 | 170-38206 4795 | 0.6827 |

*Mann-Whitney U testine göre p>0.05*

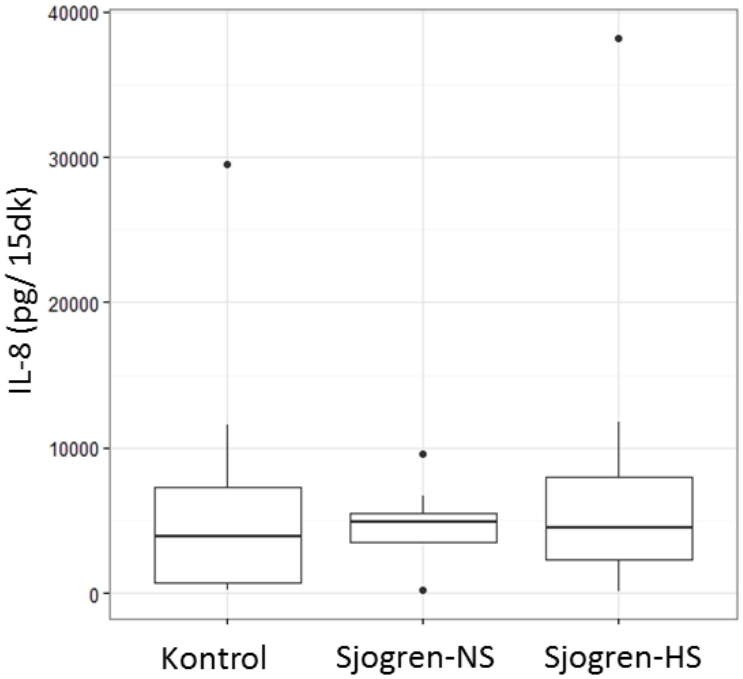
Kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin tükürük IL-8 (total miktar) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p>0.05) (Çizelge 3.31).




**Şekil 3.31.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin tükürük IL-8 (total miktar) düzeyleri (pg/15dk) (p=0.6827).

**Tükürük Akış Hızına Göre Alt Grupların Oluşturulması Sonrası Tükürük IL-8 Düzeyi (Total Miktar)**

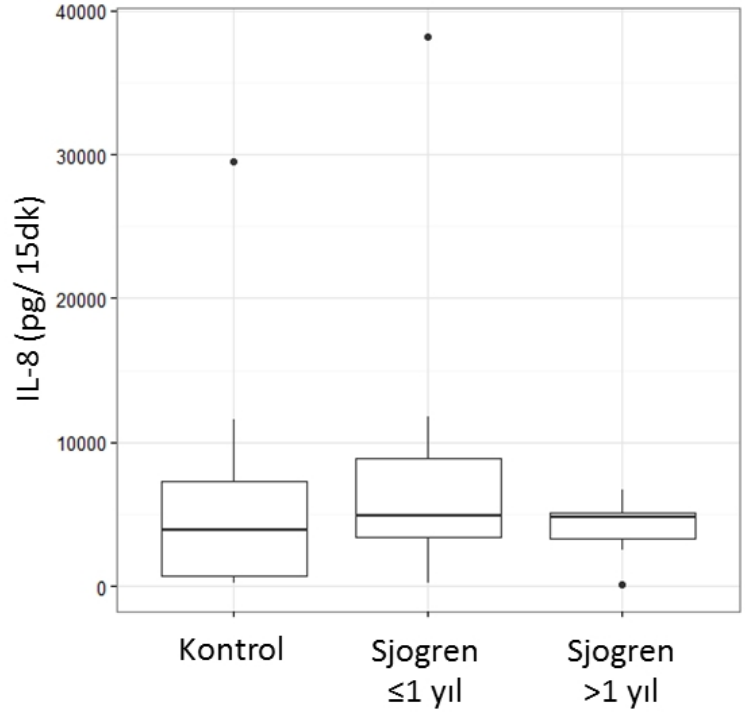
Kontrol grubu ve Sjögren alt grupları arasında tükürük IL-8 (total miktar) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (p=0.898) (Şekil 3.32).




**Şekil 3.32.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren alt gruplarının IL-8 (total miktar) düzeyleri (pg/15dk) (K-NS:p=0.8897, K-HS:p=0.6101, NS-HS:p=1).

**İlaç Kullanım Sürelerine Göre Alt Grupların Oluşturulması Sonrası Tükürük IL-8 Düzeyi (Total Miktar)**

Kontrol grubu ve Sjögren alt grupları arasında tükürük IL-8 (total miktar) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (p=0.7076) (Şekil 3.33).




**Şekil 3.33.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren alt gruplarının IL-8 (total miktar) düzeyleri (pg/15dk) (K-≤1yıl:p=0.4838, K->1yıl:p=0.9221, ≤1yıl->1yıl:p=0.5362).

### 3.4.8. Tükürük IL-8 Düzeyi (Konsantrasyon)

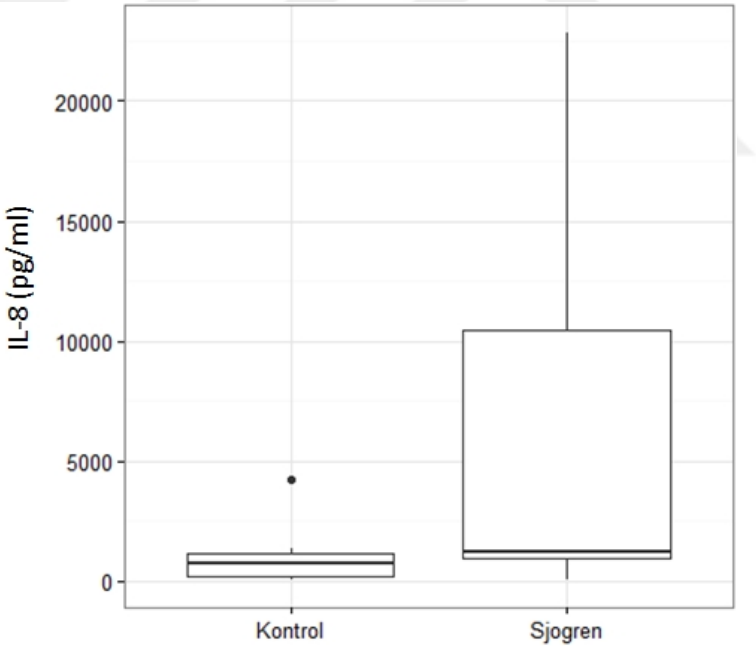
Çizelge 3.11'de kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin tükürük IL-8 (konsantrasyon) düzeyleri gösterildi.

**Çizelge 3.11.** Gruplar arası tükürük IL-8 (konsantrasyon) düzeylerinin karşılaştırılması.

| | **K** n=16 | **SS** n=17 | **P** |
|---|---|---|---|
| **IL-8 (konsantrasyon)** Min-Maks Median | 33.6-4230 701 | 34.1-22833 1209 | 0.0207 |

*Mann-Whitney U testine göre p<0.05*

Kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin tükürük IL-8 (konsantrasyon) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p<0.05$) (Çizelge 3.11). Sjögren grubu bireylerinin tükürük IL-8 konsantrasyon düzeyleri kontrol grubu bireylerine oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildi (Şekil 3.34).

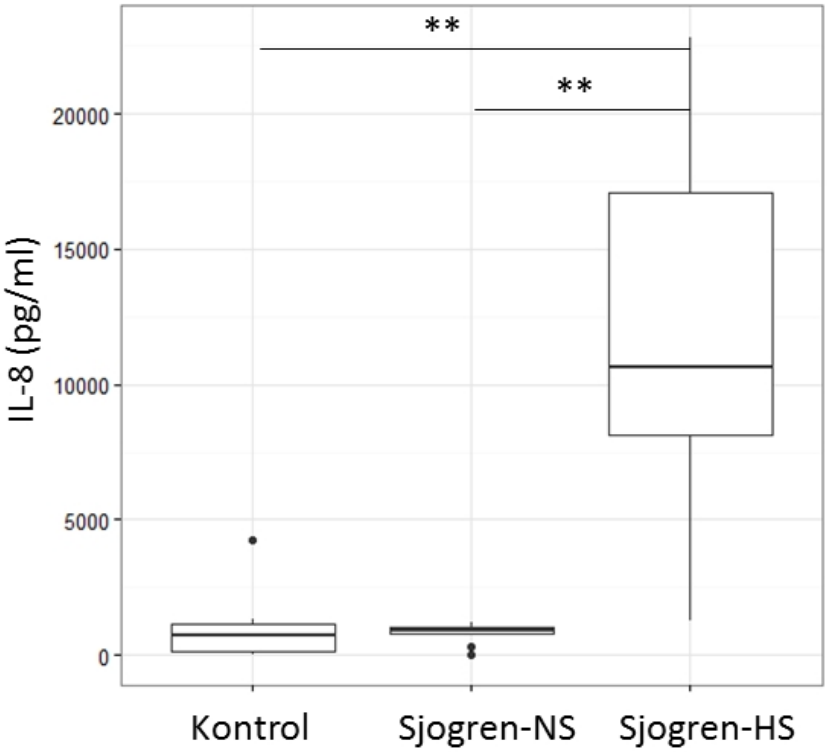



**Şekil 3.34.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin tükürük IL-8 (konsantrasyon) düzeyleri (pg/ml) (p=0.0207).

**Tükürük Akış Hızına Göre Alt Grupların Oluşturulması Sonrası Tükürük IL-8 Düzeyi (Konsantrasyon)**

HS'li grupta, hem NS'li gruptan (p=0.00008227) hem de kontrol grubundan (p=0.00003263) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek IL-8 konsantrasyon

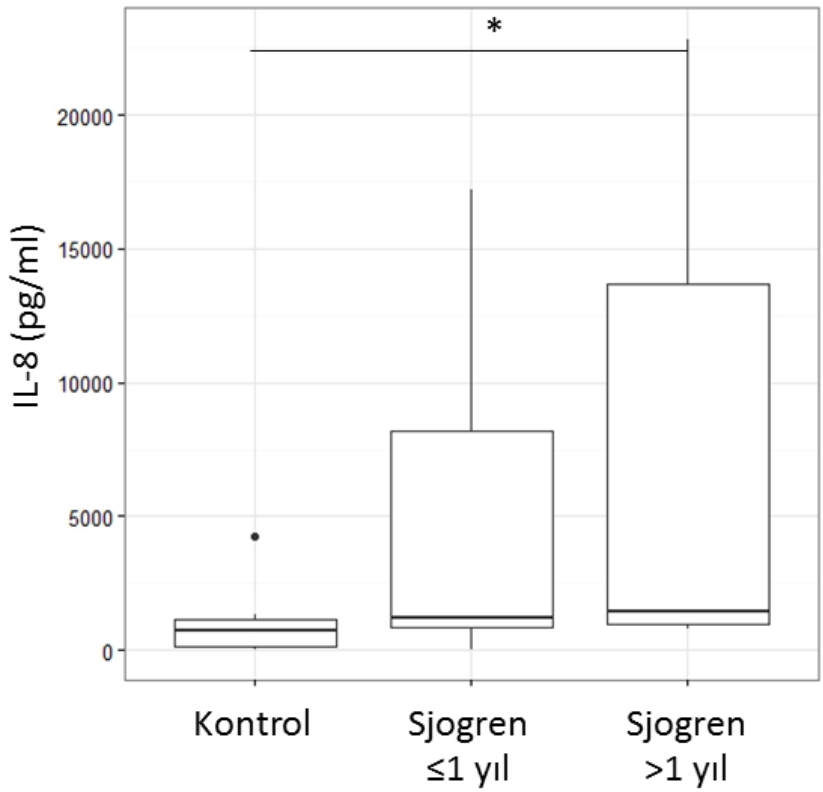
düzeyleri elde edildi. NS'li grupla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p=0.846) (Şekil 3.35).




**Şekil 3.35.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren alt gruplarının IL-8 (konsantrasyon) düzeyleri (pg/ml) (**p<0.001) (K-NS:p=0.846, K-HS:p=0.00003263, NS-HS:p=0.00008227).

**İlaç Kullanım Sürelerine Göre Alt Grupların Oluşturulması Sonrası Tükürük IL-8 Düzeyi (Konsantrasyon)**

Bir yılın üzerinde ilaç kullanımı olan Sjögren grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek IL-8 konsantrasyon düzeyi saptandı (p=0.02726). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p>0.05) (Şekil 3.36).




**Şekil 3.36.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren alt gruplarının IL-8 (konsantrasyon) düzeyleri (pg/ml) (*p<0.05) (K-≤1yıl:p=0.1089, K->1yıl:p=0.02726, ≤1yıl->1yıl:p=0.4747).

### 3.4.9. Tükürük IL-10 Düzeyi (Total Miktar)

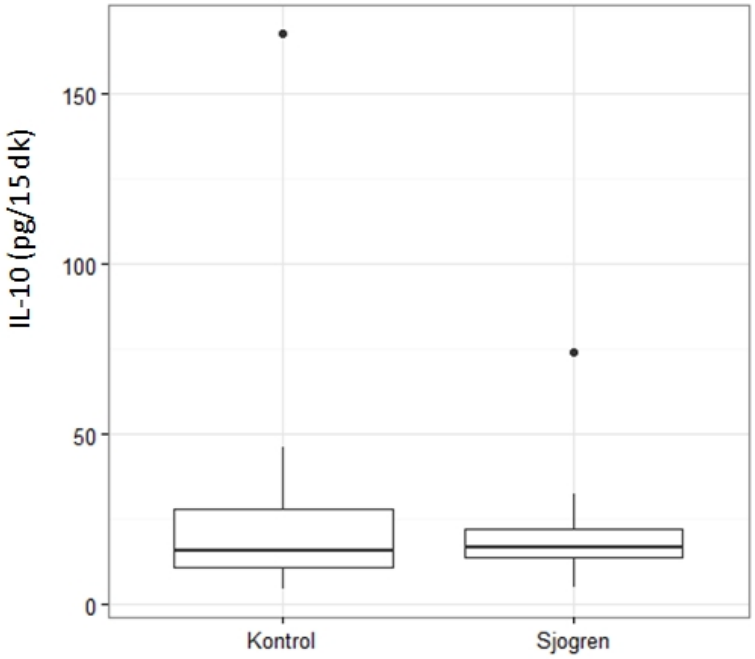
Çizelge 3.12'de kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin tükürük IL-10 (total miktar) düzeyleri gösterildi.

**Çizelge 3.12.** Gruplar arası tükürük IL-10 (total miktar) düzeylerinin karşılaştırılması.

| | **K** n=16 | **SS** n=17 | **P** |
|---|---|---|---|
| **IL-10 (total)** Min-Maks Median | 4.48-167.79 16.07 | 5.24-73.99 16.69 | 0.9575 |

*Mann-Whitney U testine göre p>0.05*

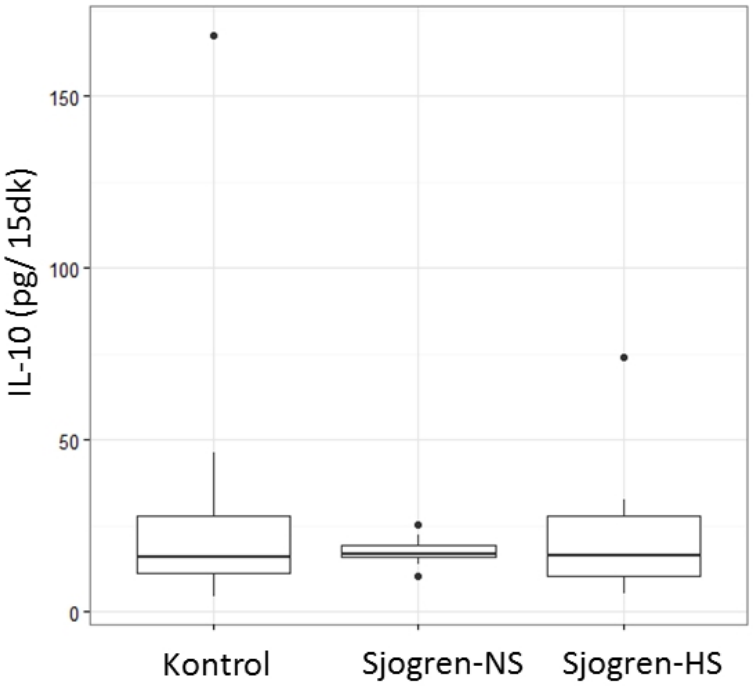
Kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin tükürük IL-10 (total miktar) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p>0.05) (Çizelge 3.37).




**Şekil 3.37.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin tükürük IL-10 (total miktar) düzeyleri (pg/15dk) (p=0.9575).

### Tükürük Akış Hızına Göre Alt Grupların Oluşturulması Sonrası Tükürük IL-10 Düzeyi (Total Miktar)

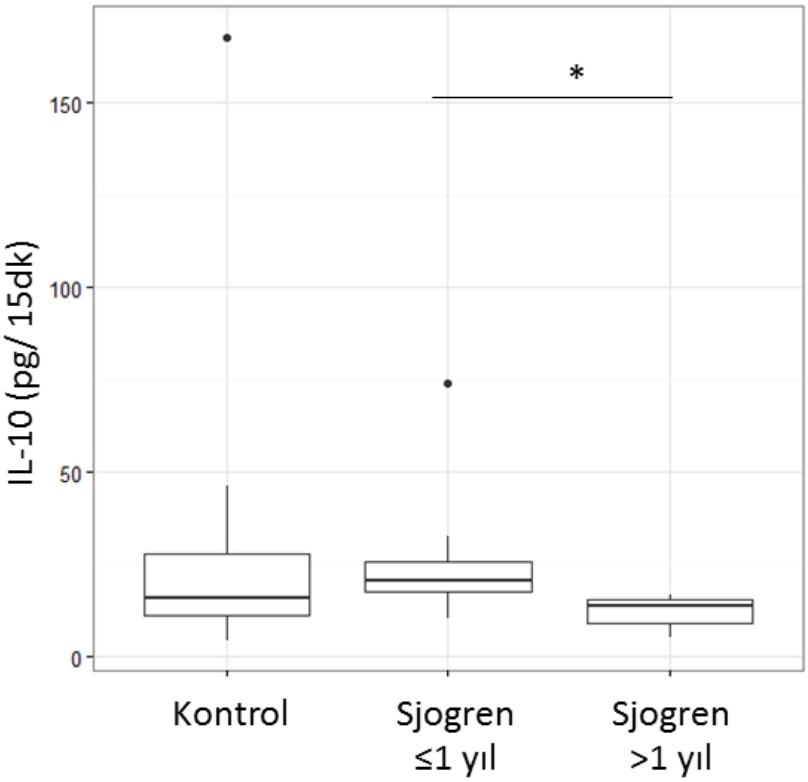
Kontrol grubu ve Sjögren alt grupları arasında tükürük IL-10 (total miktar) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (p=0.9769) (Şekil 3.38).




**Şekil 3.38.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren alt gruplarının IL-10 (total miktar) düzeyleri (pg/15dk) (K-NS:p=0.9337, K-HS:p=0.834, NS-HS:p=0.9626).

**İlaç Kullanım Sürelerine Göre Alt Grupların Oluşturulması Sonrası Tükürük IL-10 Düzeyi (Total Miktar)**

Bir yıldan fazla süredir ilaç kullanan Sjögrenli grupta, 1 yıl ve daha az süreli ilaç kullanan gruba göre IL-10 total miktarı istatistiksel olarak anlamlı miktarda daha az tespit edildi (p=0.001954). Diğer gruplar karşılaştırıldığında benzer düzeyler saptandı (p>0.05).




**Şekil 3.33.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren alt gruplarının IL-10 (total miktar) düzeyleri (pg/15dk) (*p<0.05) (K-≤1yıl:p=0.3102, K->1yıl:p=0.1542, ≤1yıl->1yıl:p=0.001954).

### 3.4.10. Tükürük IL-10 Düzeyi (Konsantrasyon)

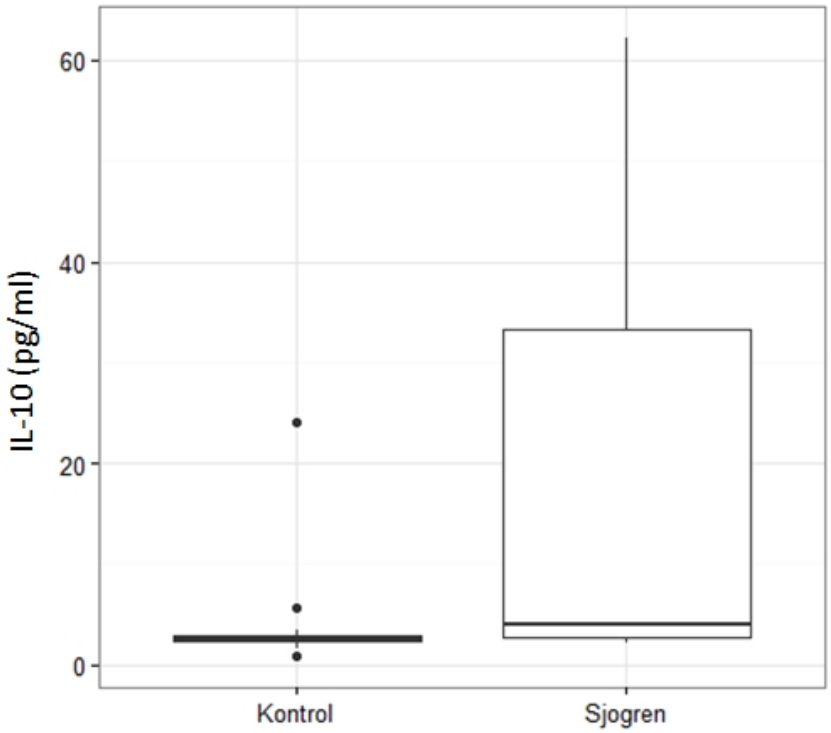
Çizelge 3.13'de kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin tükürük IL-10 (konsantrasyon) düzeyleri gösterildi.

**Çizelge 3.13.** Gruplar arası tükürük IL-10 (konsantrasyon) düzeylerinin karşılaştırılması.

| | **K**<br>n=16 | **SS**<br>n=17 | **P** |
|---|---|---|---|
| **IL-10 (konsantrasyon)**<br>Min-Maks<br>Median | <br>0.824-24.04<br>2.44 | <br>2.12-62.18<br>4.07 | <br>0.004654 |

*Mann-Whitney U testine göre p<0.05*

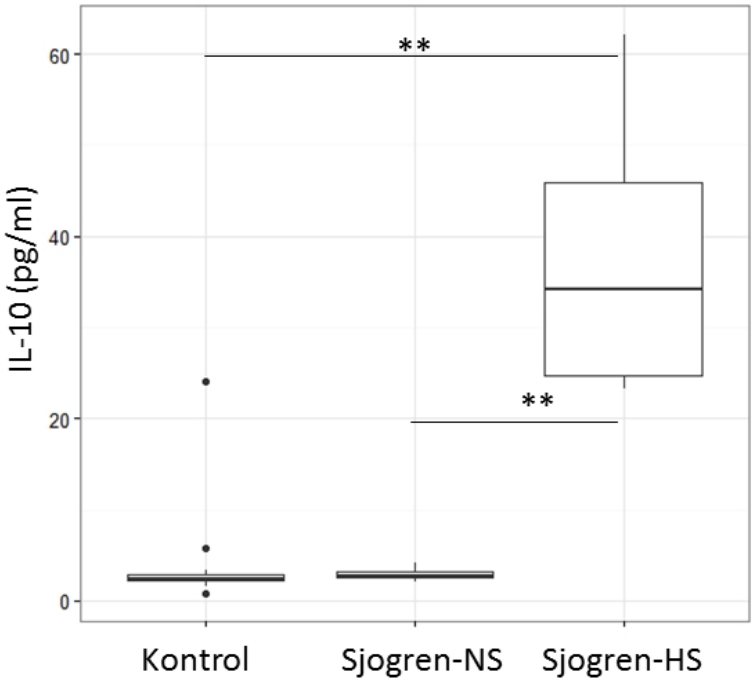
Kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin tükürük IL-10 (konsantrasyon) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p<0.05$) (Çizelge 3.13). Sjögren grubu bireylerinin tükürük IL-10 konsantrasyon düzeyleri kontrol grubu bireylerine oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildi (Şekil 3.40).




**Şekil 3.40.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin tükürük IL-10 (konsantrasyon) düzeyleri (pg/ml) (p=0.004654).

**Tükürük Akış Hızına Göre Alt Grupların Oluşturulması Sonrası Tükürük IL-10 Düzeyi (Konsantrasyon)**

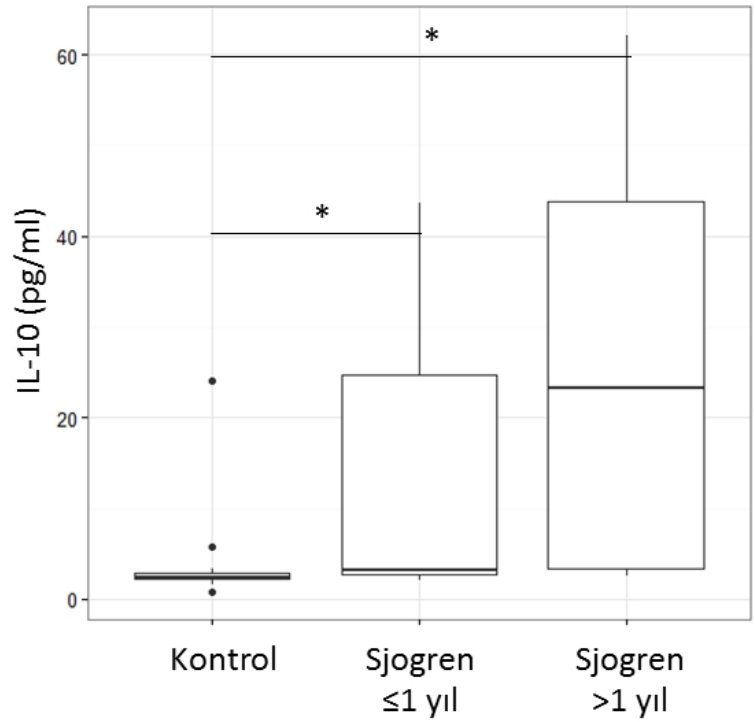
HS'li grupta hem NS'li gruba (p=0.0006306) hem de kontrol grubuna (p=0.0001642) göre istatistiksel olarak anlamlı miktarda yüksek IL-10 konsantrasyon düzeyi tespit edildi. NS'li grupla kontrol grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=3494) (Şekil 3.41).




**Şekil 3.41.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren alt gruplarının IL-10 (konsantrasyon) düzeyleri (pg/ml) (**p<0.001) (K-NS:p=0.3494, K-HS:p=0.0001642, NS-HS:p=0.0006306).

**İlaç Kullanım Sürelerine Göre Alt Grupların Oluşturulması Sonrası Tükürük IL-10 Düzeyi (Konsantrasyon)**

Sjögren alt gruplarında IL-10 konsantrasyon düzeyi kontol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı (p<0.05). Sjögren alt gruplarında kendi içinde IL-10 konsantrasyon düzeyi farkı izlenmedi (p=0.3288) (Şekil 3.42).




**Şekil 3.42.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren alt gruplarının IL-10 (konsantrasyon) düzeyleri (pg/ml) (*p<0.05) (K-≤1yıl:p=0.03956, K->1yıl:p=0.009114, ≤1yıl->1yıl:p=0.3288).

### 3.4.11. Tükürük hs-CRP Düzeyi (Total Miktar)

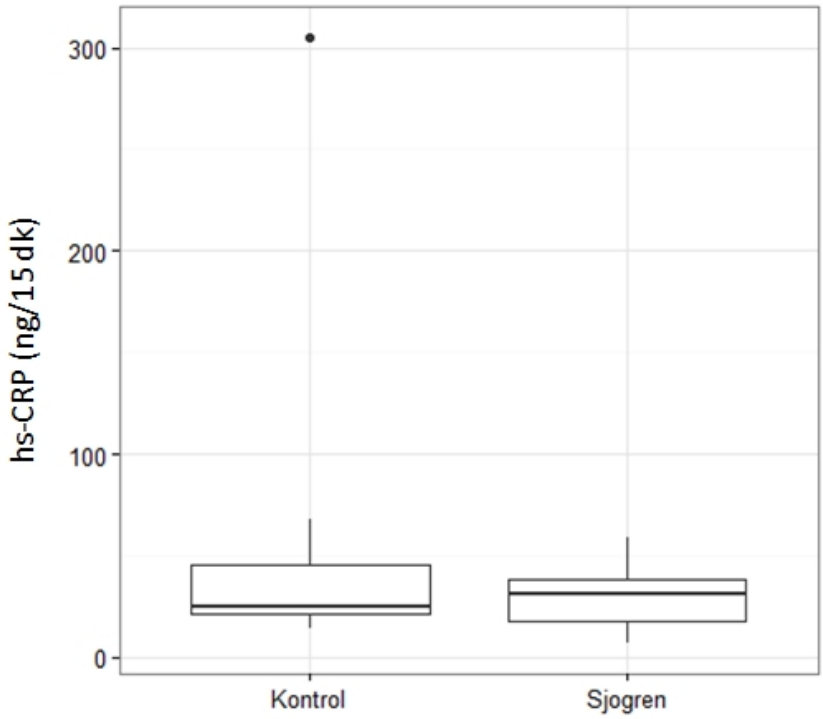
Çizelge 3.14'de kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin tükürük hs-CRP (total miktar) düzeyleri gösterildi.

**Çizelge 3.14.** Gruplar arası tükürük hs-CRP (total miktar) düzeylerinin karşılaştırılması.

| | **K** n=16 | **SS** n=17 | **P** |
|---|---|---|---|
| **hs-CRP (total)** Min-Maks Median | 14.3-304.9 24.9 | 6.85-58.72 31.32 | 0.3825 |

*Mann-Whitney U testine göre p>0.05*

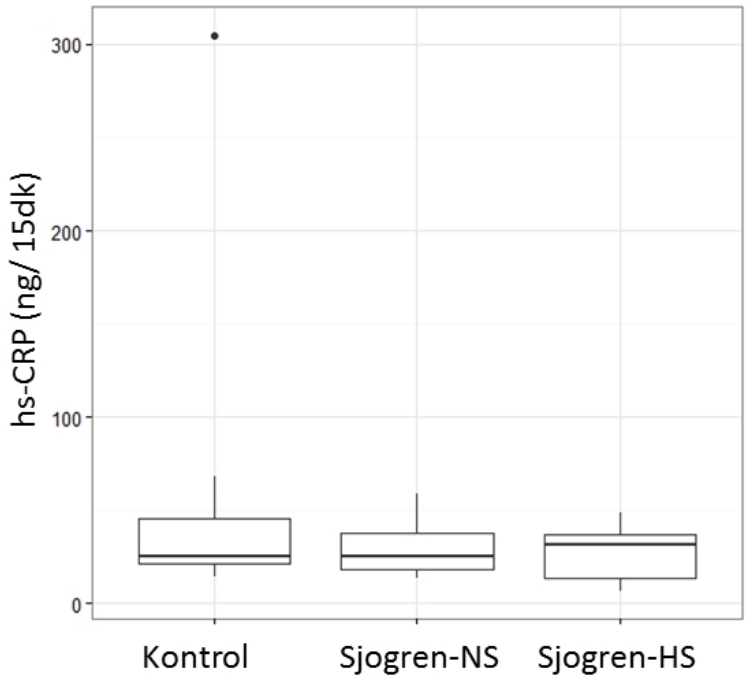
Kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin tükürük hs-CRP (total miktar) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p>0.05) (Çizelge 3.14).




**Şekil 3.43.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin tükürük hs-CRP (total miktar) düzeyleri (ng/15dk) (p=0.3825).

### Tükürük Akış Hızına Göre Alt Grupların Oluşturulması Sonrası Tükürük hs-CRP Düzeyi (Total Miktar)

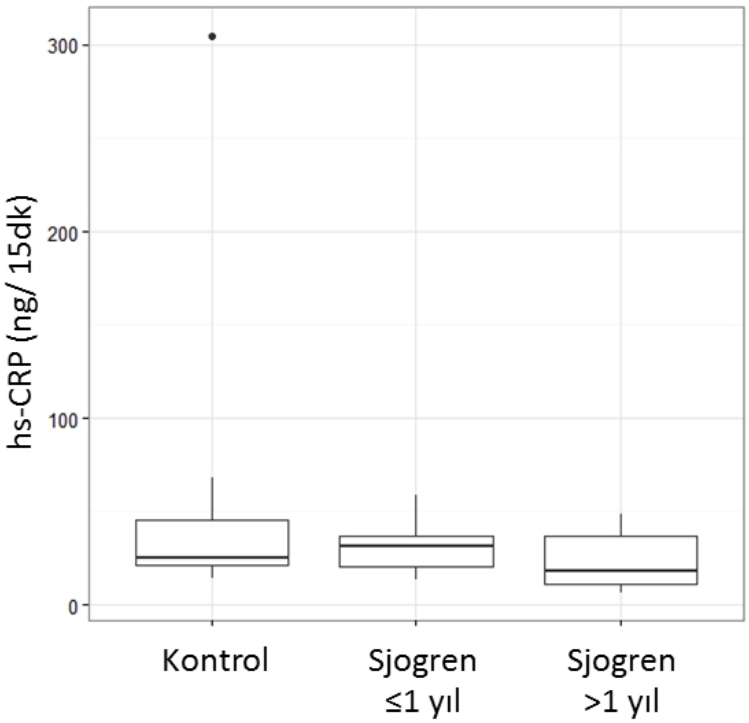
Kontrol grubu ve Sjögren alt grupları arasında tükürük hs-CRP (total miktar) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (p=0.6625) (Şekil 3.44).




**Şekil 3.44.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren alt gruplarının hs-CRP (total miktar) düzeyleri (pg/15dk) (K-NS:p=0.4523, K-HS:p=0.5283, NS-HS:p=0.8148).

### İlaç Kullanım Sürelerine Göre Alt Grupların Oluşturulması Sonrası Tükürük hs-CRP Düzeyi (Total Miktar)

Kontrol grubu ve Sjögren alt grupları arasında tükürük hs-CRP (total miktar) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (p=0.4026) (Şekil 3.45).




**Şekil 3.45.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren alt gruplarının hs-CRP (total miktar) düzeyleri (pg/15dk) (K-≤1yıl:p=0.8159, K->1yıl:p=0.1977, ≤1yıl->1yıl:p=0.3638).

### 3.4.12. Tükürük hs-CRP Düzeyi (Konsantrasyon)

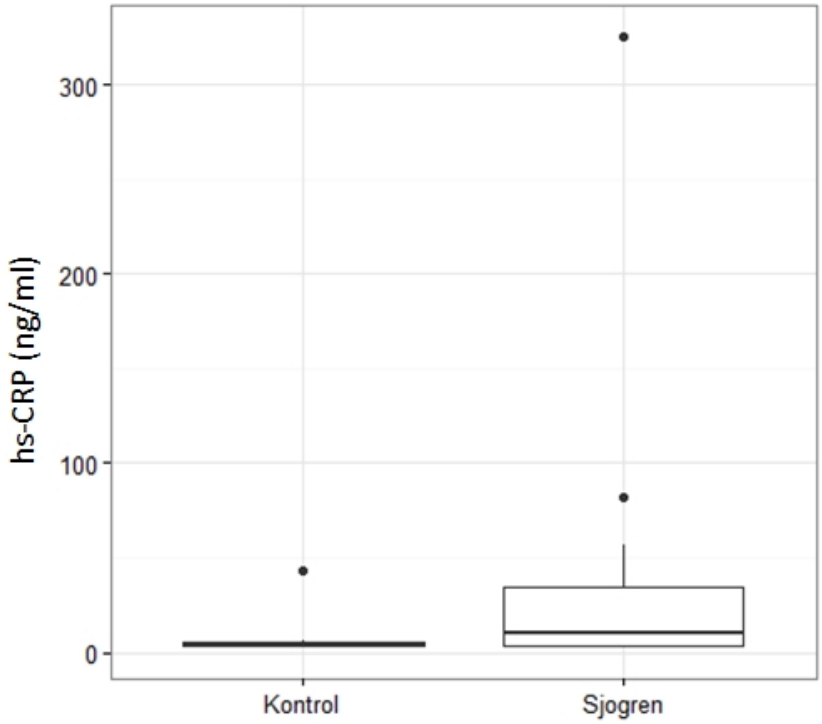
Çizelge 3.15'de kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin tükürük hs-CRP (konsantrasyon) düzeyleri gösterildi.

**Çizelge 3.15.** Gruplar arası tükürük hs-CRP (konsantrasyon) düzeylerinin karşılaştırılması.

| | **K** n=16 | **SS** n=17 | **P** |
|---|---|---|---|
| **hs-CRP (konsantrasyon)** Min-Maks Median | 2.43-43.68 4.85 | 2.43-325.2 10.2 | 0.06911 |

*Mann-Whitney U testine göre p>0.05*

Kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin tükürük hs-CRP (konsantrasyon) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p>0.05) (Çizelge 3.15).

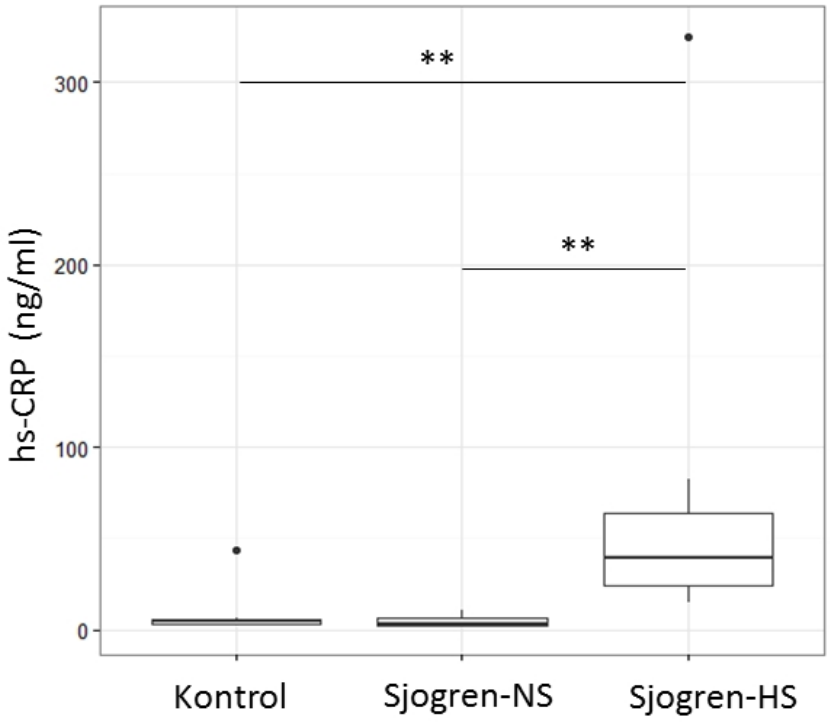



**Şekil 3.46.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin tükürük hs-CRP (konsantrasyon) düzeyleri (ng/ml) (p=0.06911).

### Tükürük Akış Hızına Göre Alt Grupların Oluşturulması Sonrası Tükürük hs-CRP Düzeyi (Konsantrasyon)

HS'li grupta, NS'li gruba (p=0.0006019) ve kontrol grubuna (p=0.0002585) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış hs-CRP konsantrasyonu saptandı.

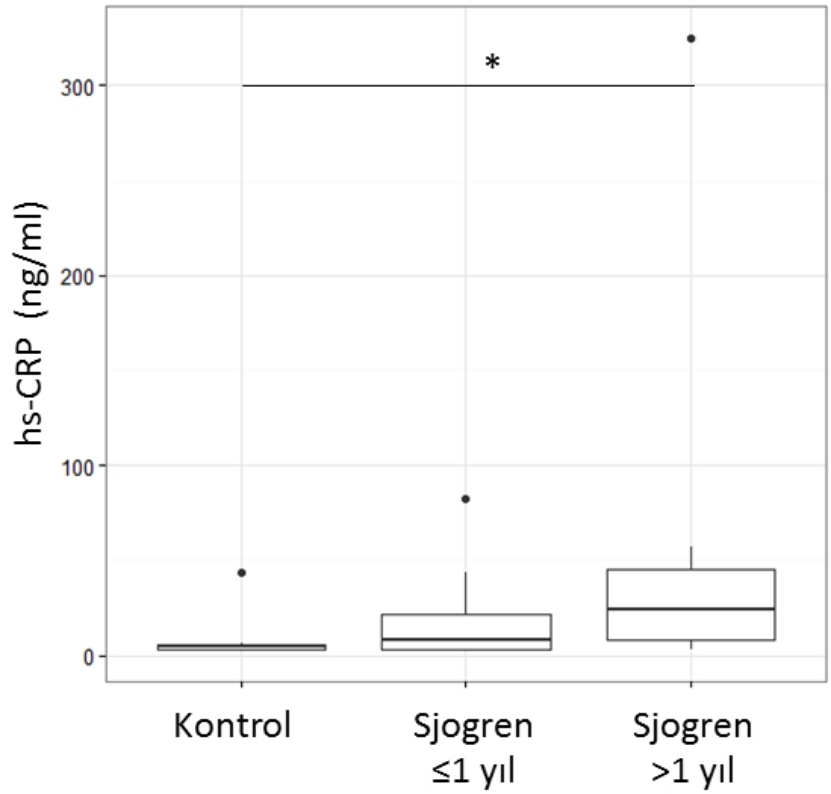
NS'li grupla kontrol grubu arasında istatisiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (p=0.6231) (Şekil 3.47).




**Şekil 3.47.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren alt gruplarının tükürük hs-CRP (konsantrasyon) düzeyleri (ng/ml) (**p<0.001) (K-NS:p=0.6231, K-HS:p=0.0002585, NS-HS:p=0.0006019).

**İlaç Kullanım Sürelerine Göre Alt Grupların Oluşturulması Sonrası Tükürük hs-CRP Düzeyi (Konsantrasyon)**

Bir yıldan uzun süredir ilaç kullanan Sjögrenli grupta kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek hs-CRP düzeyi tespit edildi (p=0.01867). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05) (Şekil 3.48).




**Şekil 3.48.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren alt gruplarının tükürük hs-CRP (konsantrasyon) düzeyleri (ng/ml) (*p<0.05) (K-≤1yıl:p=0.4235, K->1yıl:p=0.01867, ≤1yıl->1yıl:p=0.2395).

## 3.5. Dişeti Oluğu Sıvısı Biyokimyasal Parametreleri

### 3.5.1. DOS Hacmi Düzeyi

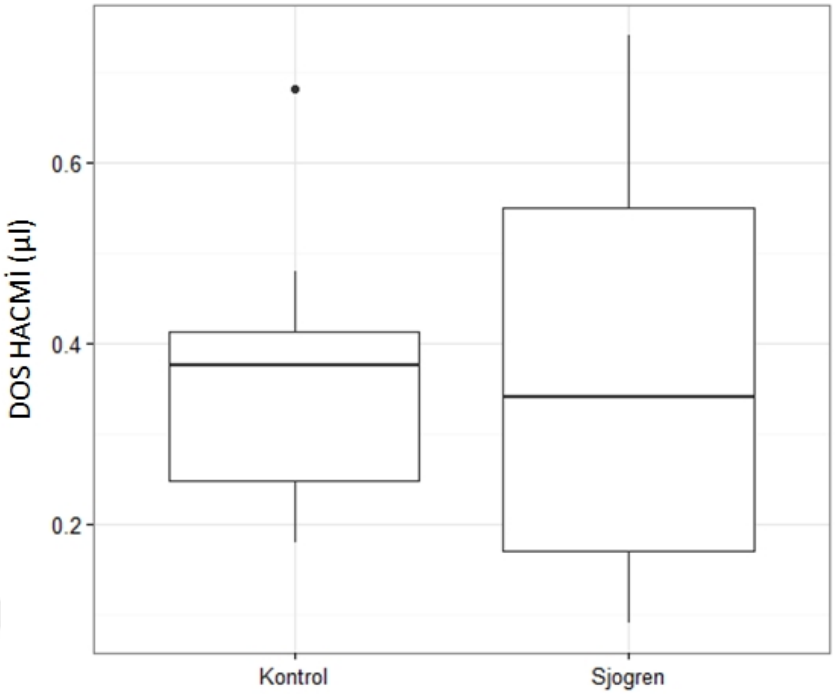
Çizelge 3.16'da çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren grubundaki bireylerin DOS hacim düzeyleri gösterildi.

**Çizelge 3.16.** Gruplar arası DOS hacim düzeylerinin karşılaştırılması.

| | **K** n=16 | **SS** n=17 | **P** |
|---|---|---|---|
| **DOS hacmi** Ort±Ss | 0.3563±0.1260 | 0.3553±0.1988 | 0.987 |

*t testine göre p>0.05*

Kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin DOS hacim düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p>0.05) (Çizelge 3.16).




**Şekil 3.49.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin DOS hacim düzeyleri (µl) (p=0.987).

### 3.5.2. DOS TNF-α Düzeyi (Total Miktar)

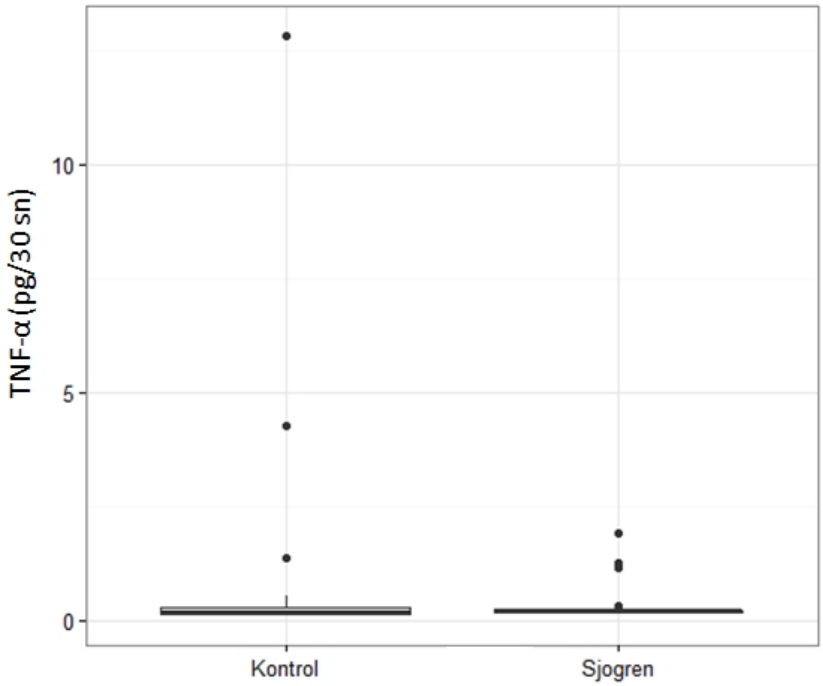
Çizelge 3.17'de kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin DOS TNF-α (total miktar) düzeyleri gösterildi.

**Çizelge 3.17.** Gruplar arası DOS TNF-α (total miktar) düzeylerinin karşılaştırılması.

| | **K** n=16 | **SS** n=17 | **P** |
|---|---|---|---|
| **TNF-α (total)** Min-Maks Median | 0.0946-12.818 0.174 | 0.144-1.907 0.206 | 0.3129 |

*Mann-Whitney U testine göre p>0.05*

Kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin DOS TNF-α (total miktar) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p>0.05) (Çizelge 3.17).




**Şekil 3.50.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin DOS TNF-α (total miktar) düzeyleri (pg/30sn) (p=0.3129).

### 3.5.3. DOS TNF-α Düzeyi (Konsantrasyon)

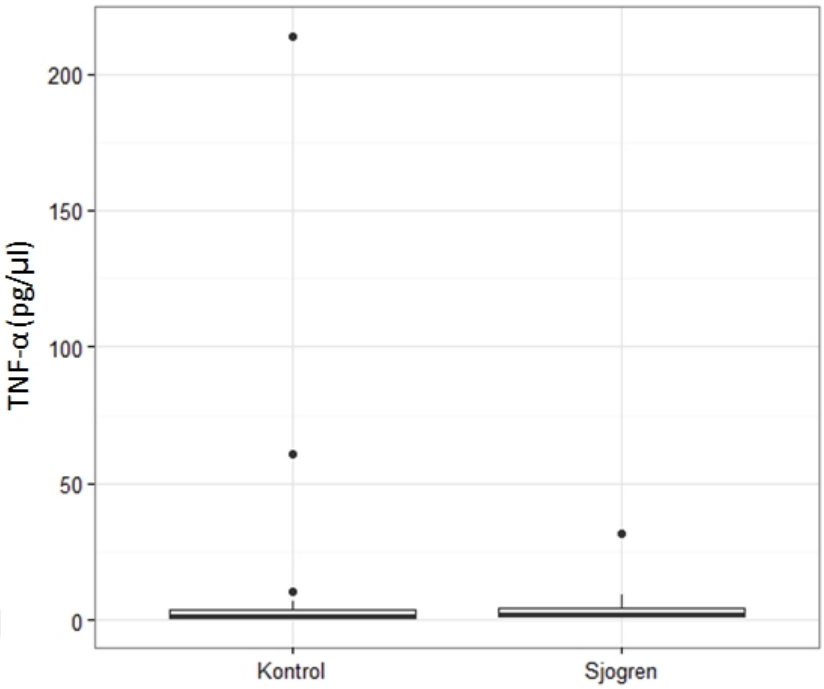
Çizelge 3.18'de kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin DOS TNF-α (konsantrasyon) düzeyleri gösterildi.

**Çizelge 3.18.** Gruplar arası DOS TNF-α (konsantrasyon) düzeylerinin karşılaştırılması.

| | **K** n=16 | **SS** n=17 | **P** |
|---|---|---|---|
| **TNF-α (konsantrasyon)** | | | |
| Min-Maks | 0.692-213.6 | 0.758-31.57 | 0.4023 |
| Median | 1.52 | 2.23 | |

*Mann-Whitney U testine göre p>0.05*

Kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin DOS TNF-α (konsantrasyon) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p>0.05) (Çizelge 3.18).




**Şekil 3.51.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin DOS TNF-α (konsantrasyon) düzeyleri (pg/µl) (p=0.4023).

### 3.5.4. DOS IL-1β Düzeyi (Total Miktar)

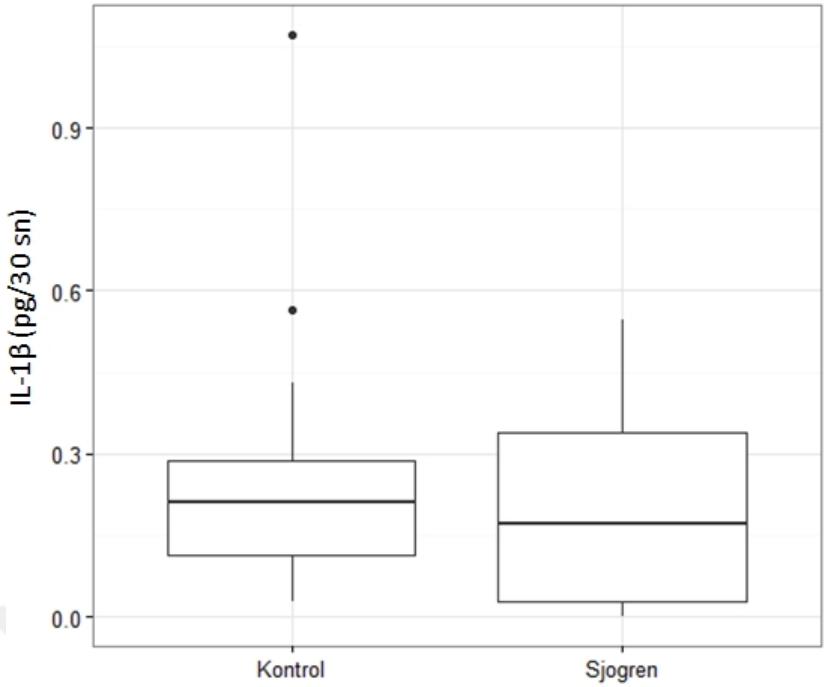
Çizelge 3.19'da kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin DOS IL-1β (total miktar) düzeyleri gösterildi.

**Çizelge 3.19.** Gruplar arası DOS IL-1β (total miktar) düzeylerinin karşılaştırılması.

| | **K** n=16 | **SS** n=17 | **P** |
|---|---|---|---|
| **IL-1β (total)**<br>Min-Maks<br>Median | <br>0.0268-1.0708<br>0.2107 | <br>0-0.5468<br>0.1704 | <br>0.5279 |

*Mann-Whitney U testine göre p>0.05*

Kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin DOS IL-1β (total miktar) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p>0.05) (Çizelge 3.19).




**Şekil 3.52.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin DOS IL-1β (total miktar) düzeyleri (pg/30sn) (p=0.5279).

### 3.5.5. DOS IL-1β Düzeyi (Konsantrasyon)

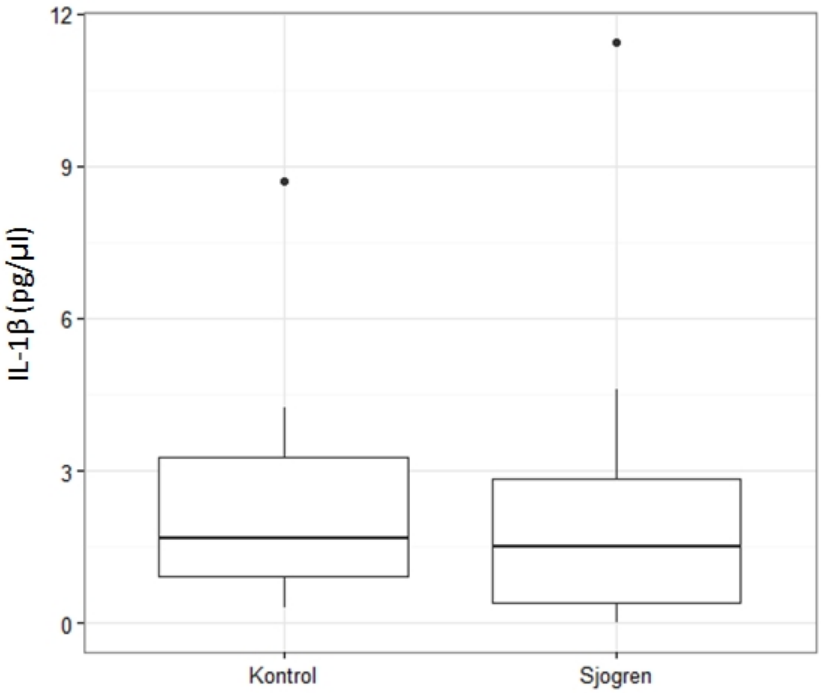
Çizelge 3.20'de kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin DOS IL-1β (konsantrasyon) düzeyleri gösterildi.

**Çizelge 3.20.** Gruplar arası DOS IL-1β (konsantrasyon) düzeylerinin karşılaştırılması.

| | **K** n=16 | **SS** n=17 | **P** |
|---|---|---|---|
| **IL-1β (konsantrasyon)** Min-Maks Median | 0.287-8.682 1.657 | 0-11.430 1.504 | 0.4654 |

*Mann-Whitney U testine göre p>0.05*

Kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin DOS IL-1β (konsantrasyon) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p>0.05) (Çizelge 3.20).




**Şekil 3.53.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin DOS IL-1β (konsantrasyon) düzeyleri (pg/µl) (p=0.4654).

### 3.5.6. DOS IL-6 Düzeyi (Total Miktar)

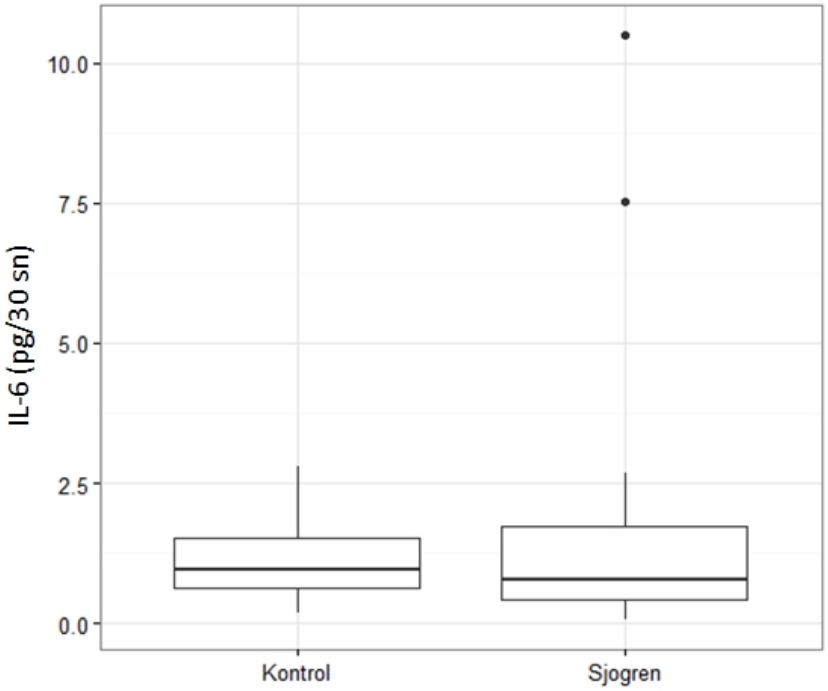
Çizelge 3.21'de kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin DOS IL-6 (total miktar) düzeyleri gösterildi.

**Çizelge 3.21.** Gruplar arası DOS IL-6 (total miktar) düzeylerinin karşılaştırılması.

| | **K** n=16 | **SS** n=17 | **P** |
|---|---|---|---|
| **IL-6 (total)**<br>Min-Maks<br>Median | <br>0.178-2.785<br>0.948 | <br>0.0592-10.495<br>0.770 | <br>0.8994 |

*Mann-Whitney U testine göre p>0.05*

Kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin DOS IL-6 (total miktar) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p>0.05) (Çizelge 3.21).




**Şekil 3.54.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin DOS IL-6 (total miktar) düzeyleri (pg/30sn) (p=0.8994).

### 3.5.7. DOS IL-6 Düzeyi (Konsantrasyon)

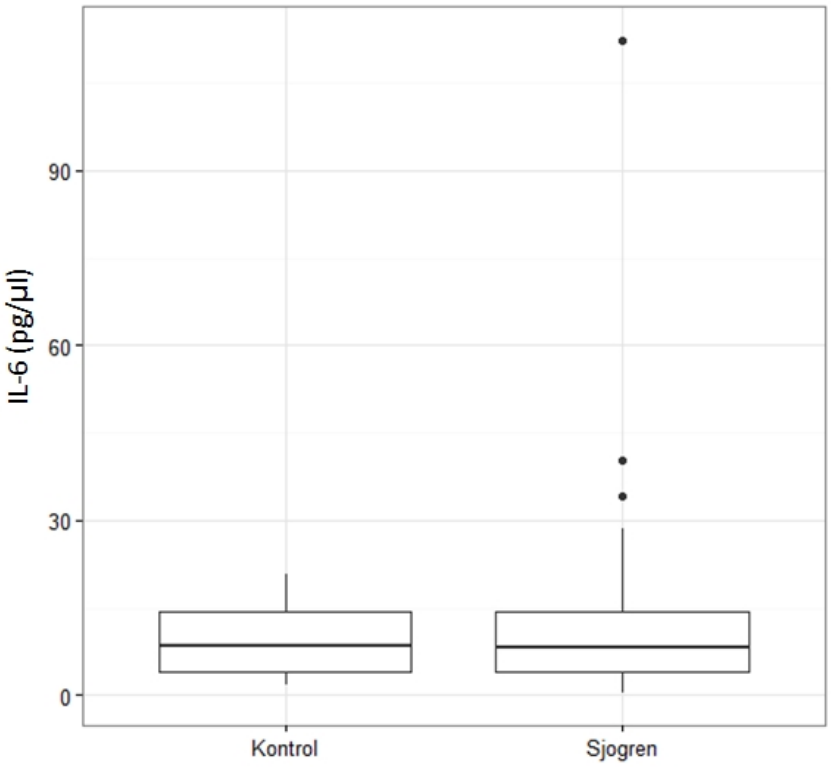
Çizelge 3.22'de kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin DOS IL-6 (konsantrasyon) düzeyleri gösterildi.

**Çizelge 3.22.** Gruplar arası DOS IL-6 (konsantrasyon) düzeylerinin karşılaştırılması.

| | **K** n=16 | **SS** n=17 | **P** |
|---|---|---|---|
| **IL-6 (konsantrasyon)** | | | |
| Min-Maks | 1.85-20.89 | 0.467-112.45 | 0.7732 |
| Median | 8.57 | 8.32 | |

*Mann-Whitney U testine göre p>0.05*

Kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin DOS IL-6 (konsantrasyon) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p>0.05) (Çizelge 3.22).




**Şekil 3.55.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin DOS IL-6 (konsantrasyon) düzeyleri (pg/µl) (p=0.7732).

### 3.5.8. DOS IL-8 Düzeyi (Total Miktar)

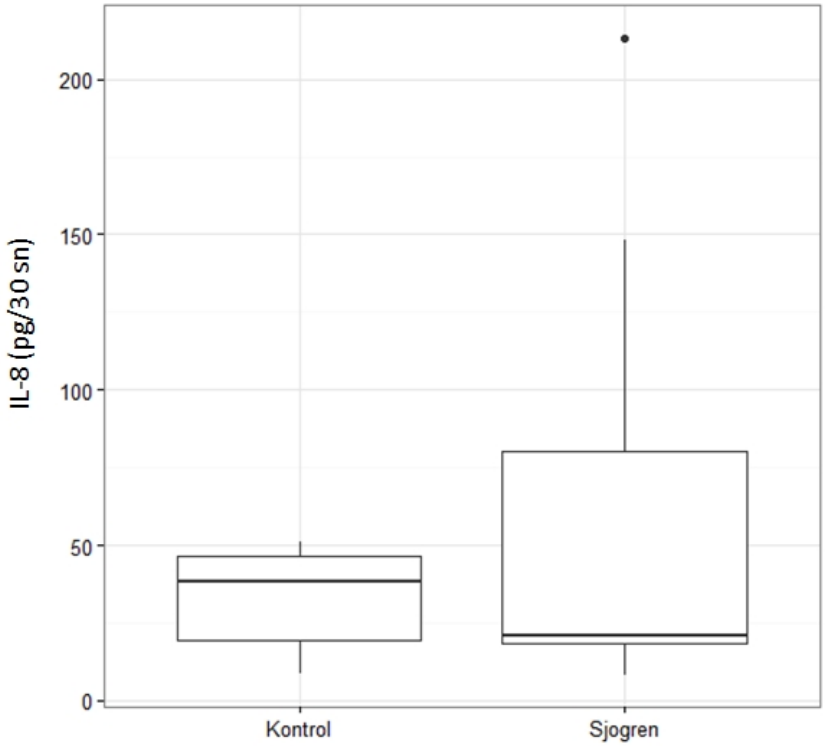
Çizelge 3.23'de kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin DOS IL-8 (total miktar) düzeyleri gösterildi.

**Çizelge 3.23.** Gruplar arası DOS IL-8 (total miktar) düzeylerinin karşılaştırılması.

| | **K**<br>n=16 | **SS**<br>n=17 | **P** |
|---|---|---|---|
| **IL-8 (total)**<br>Min-Maks<br>Median | <br>8.41-51.11<br>38.39 | <br>8.21-213.4<br>20.9 | <br>0.7626 |

*Mann-Whitney U testine göre p>0.05*

Kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin DOS IL-8 (total miktar) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p>0.05) (Çizelge 3.23).




**Şekil 3.56.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren grubu bireylerininDOS IL-8 (total miktar) düzeyleri (pg/30sn) (p=0.7626).

### 3.5.9. DOS IL-8 Düzeyi (Konsantrasyon)

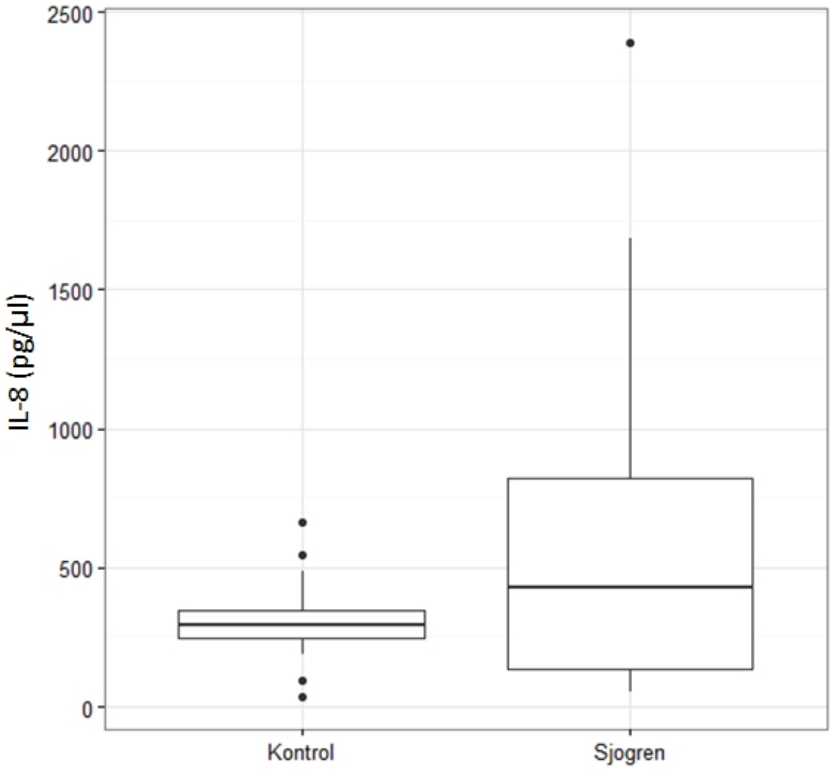
Çizelge 3.24'de kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin DOS IL-8 (konsantrasyon) düzeyleri gösterildi.

**Çizelge 3.24.** Gruplar arası DOS IL-8 (konsantrasyon) düzeylerinin karşılaştırılması.

| | **K** n=16 | **SS** n=17 | **P** |
|---|---|---|---|
| **IL-8 (konsantrasyon)** Min-Maks Median | 37.1-662.9 293.2 | 50.7-2392 429 | 0.3445 |

*Mann-Whitney U testine göre p>0.05*

Kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin tükürük IL-8 (konsantrasyon) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p>0.05) (Çizelge 3.24).




**Şekil 3.57.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin DOS IL-8 (konsantrasyon) düzeyleri (pg/µl) (p=0.3445).

### 3.5.10. DOS IL-10 Düzeyi (Total Miktar)

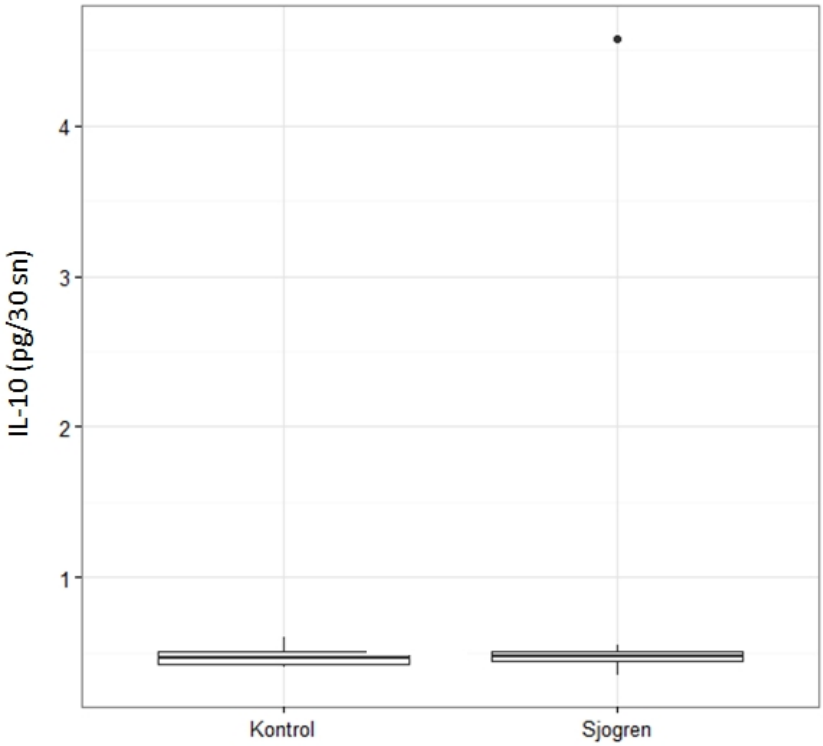
Çizelge 3.25'de kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin DOS IL-10 (total miktar) düzeyleri gösterildi.

**Çizelge 3.25.** Gruplar arası DOS IL-10 (total miktar) düzeylerinin karşılaştırılması.

| | **K** n=16 | **SS** n=17 | **P** |
|---|---|---|---|
| **IL-10 (total)** | | | |
| Min-Maks | 0.4080-0.6020 | 0.353-4.581 | 0.6913 |
| Median | 0.4646 | 0.473 | |

*Mann-Whitney U testine göre p>0.05*

Kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin DOS IL-10 (total miktar) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p>0.05) (Çizelge 3.25).




**Şekil 3.58.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin DOS IL-10 (total miktar) düzeyleri (pg/30sn) (p=0.6913).

### 3.5.11. DOS IL-10 Düzeyi (Konsantrasyon)

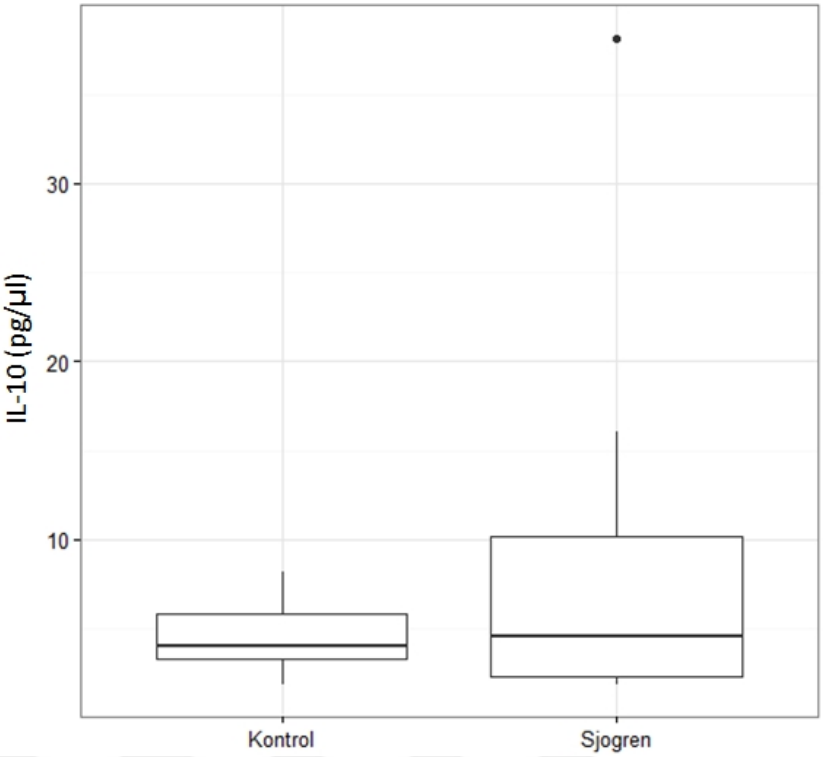
Çizelge 3.26'da kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin DOS IL-10 (konsantrasyon) düzeyleri gösterildi.

**Çizelge 3.26.** Gruplar arası DOS IL-10 (konsantrasyon) düzeylerinin karşılaştırılması.

| | **K** n=16 | **SS** n=17 | **P** |
|---|---|---|---|
| **IL-10 (konsantrasyon)** Min-Maks Median | 1.871-8.209 3.974 | 1.88-38.18 4.56 | 0.5814 |

*Mann-Whitney U testine göre p>0.05*

Kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin tükürük IL-10 (konsantrasyon) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p>0.05) (Çizelge 3.13).




**Şekil 3.59.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin DOS IL-10 (konsantrasyon) düzeyleri (pg/µl) (p=0.5814).

### 3.5.12. DOS hs-CPR Düzeyi (Total Miktar)

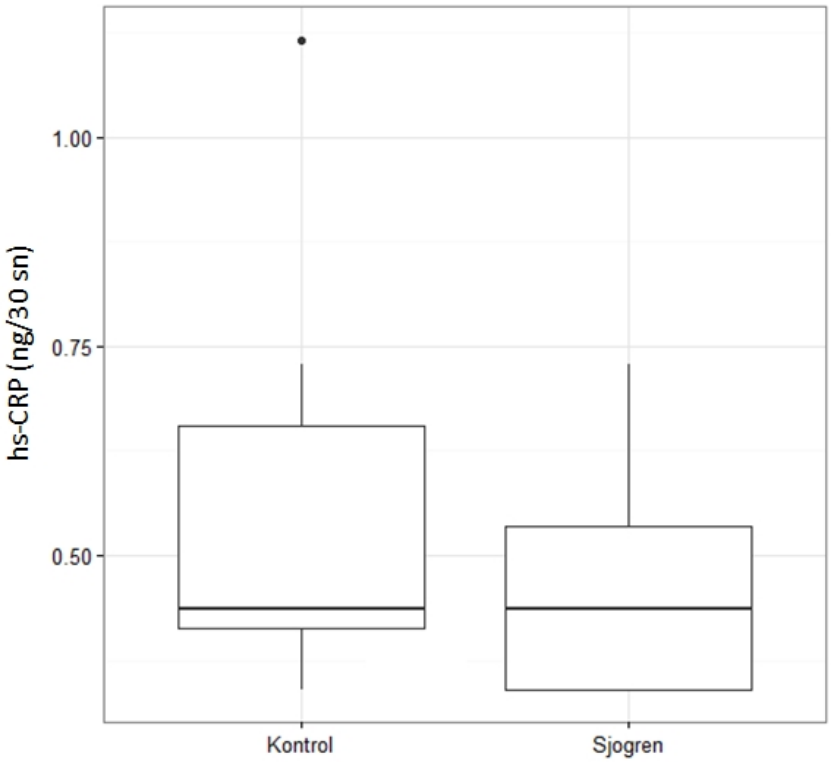
Çizelge 3.27'de kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin DOS hs-CRP (total miktar) düzeyleri gösterildi.

**Çizelge 3.27.** Gruplar arası DOS hs-CRP (total miktar) düzeylerinin karşılaştırılması.

| | **K** n=16 | **SS** n=17 | **P** |
|---|---|---|---|
| **hs-CRP (total)** Min-Maks Median | 0.3398-1.1166 0.4368 | 0.3398-0.7282 0.4368 | 0.7378 |

*Mann-Whitney U testine göre p>0.05*

Kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin DOS hs-CRP (total miktar) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p>0.05) (Çizelge 3.27).




**Şekil 3.60.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin DOS hs-CRP (total miktar) düzeyleri (ng/30sn) (p=0.7378).

### 3.5.13. DOS hs-CRP Düzeyi (Konsantrasyon)

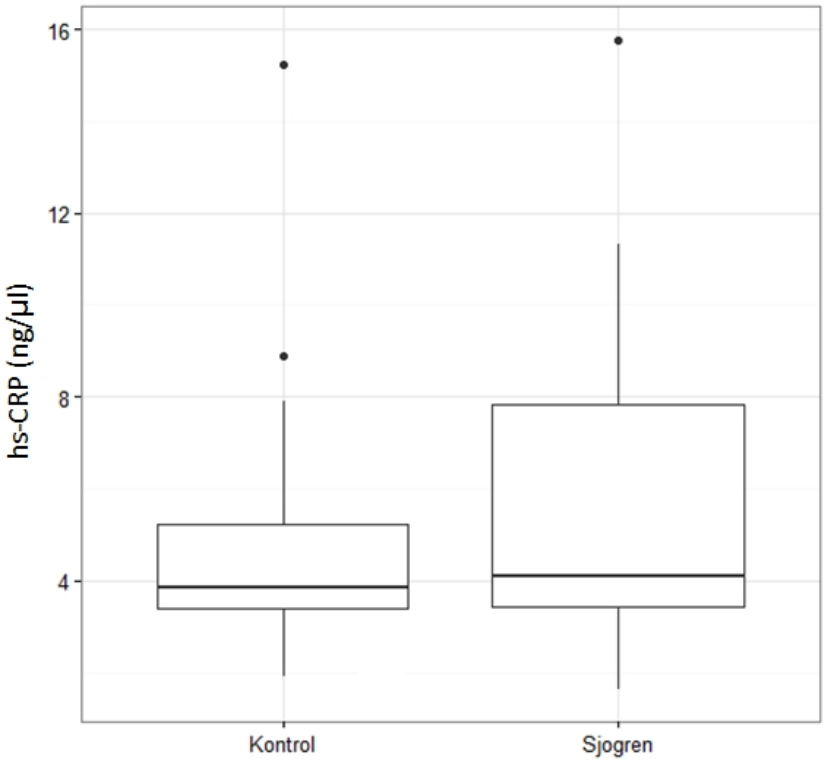
Çizelge 3.28'de kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin DOS hs-CRP (konsantrasyon) düzeyleri gösterildi.

**Çizelge 3.28.** Gruplar arası DOS hs-CRP (konsantrasyon) düzeylerinin karşılaştırılması.

| | **K**<br>n=16 | **SS**<br>n=17 | **P** |
|---|---|---|---|
| **hs-CRP (konsantrasyon)**<br>Min-Maks<br>Median | <br>1.927-15.226<br>3.859 | <br>1.644-15.775<br>4.108 | <br>0.7732 |

*Mann-Whitney U testine göre p>0.05*

Kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin DOS hs-CRP (konsantrasyon) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p>0.05) (Çizelge 3.28).




**Şekil 3.61.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin DOS hs-CRP (konsantrasyon) düzeyleri (ng/µl) (p=0.7732).

## 3.6. Mikrobiyolojik Parametreler

### 3.6.1. *S. mutans* Düzeyi

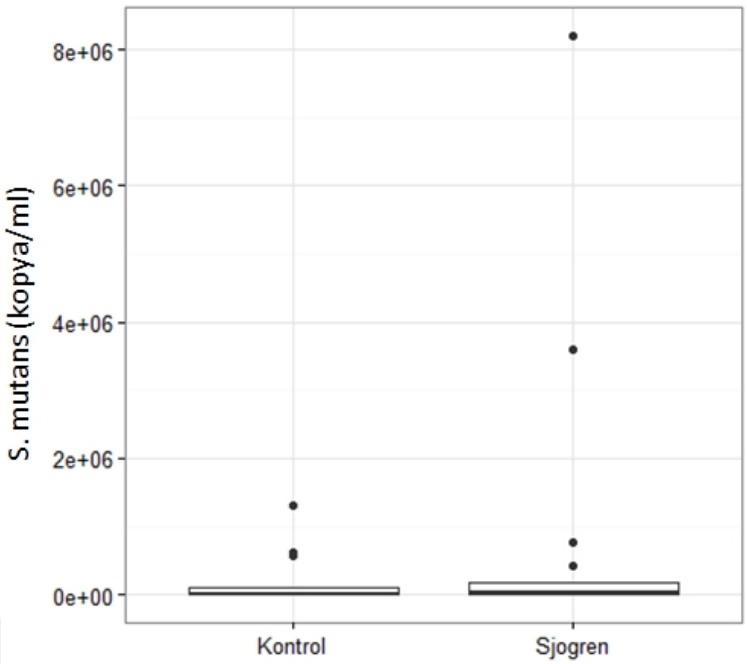
Çizelge 3.29'da kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin supragingival plak örneklerindeki *S. mutans* düzeyleri gösterildi.

**Çizelge 3.29.** Gruplar arası supragingival plak örneklerindeki *S. mutans* düzeyinin karşılaştırılması.

| | **K**<br>n=16 | **SS**<br>n=17 | **P** |
|---|---|---|---|
| **S. mutans**<br>Min-Maks<br>Median | 999-1300000<br>7700 | 999-8200000<br>41000 | 0.4168 |

*Mann-Whitney U testine göre p>0.05*

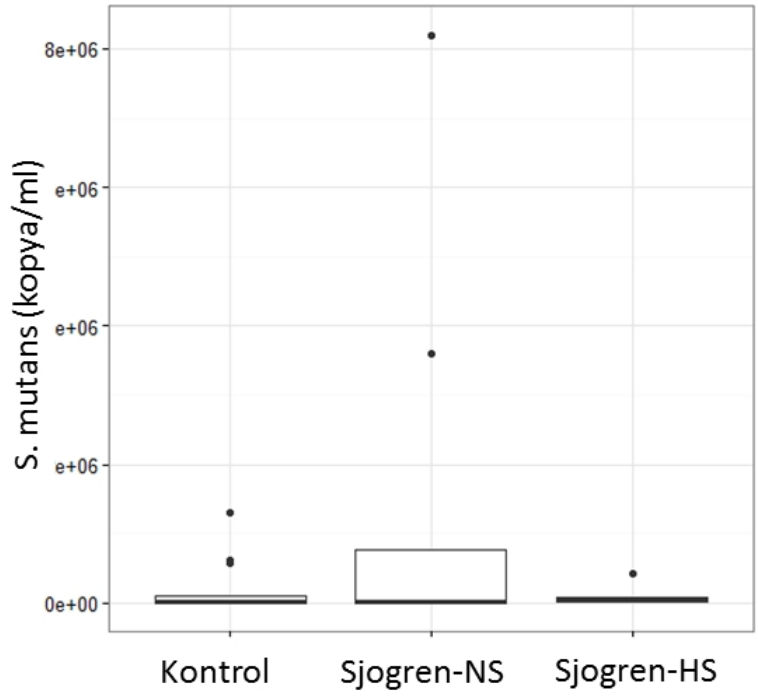
Kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin supragingival plak örneklerindeki S. mutans düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p>0.05) (Çizelge 3.29).




**Şekil 3.62.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin supragingival plak örneklerinde *S. mutans* düzeyleri (kopya/µl) (p=0.4168).

### Tükürük Akış Hızına Göre Alt Grupların Oluşturulması Sonrası *S. mutans* Düzeyi

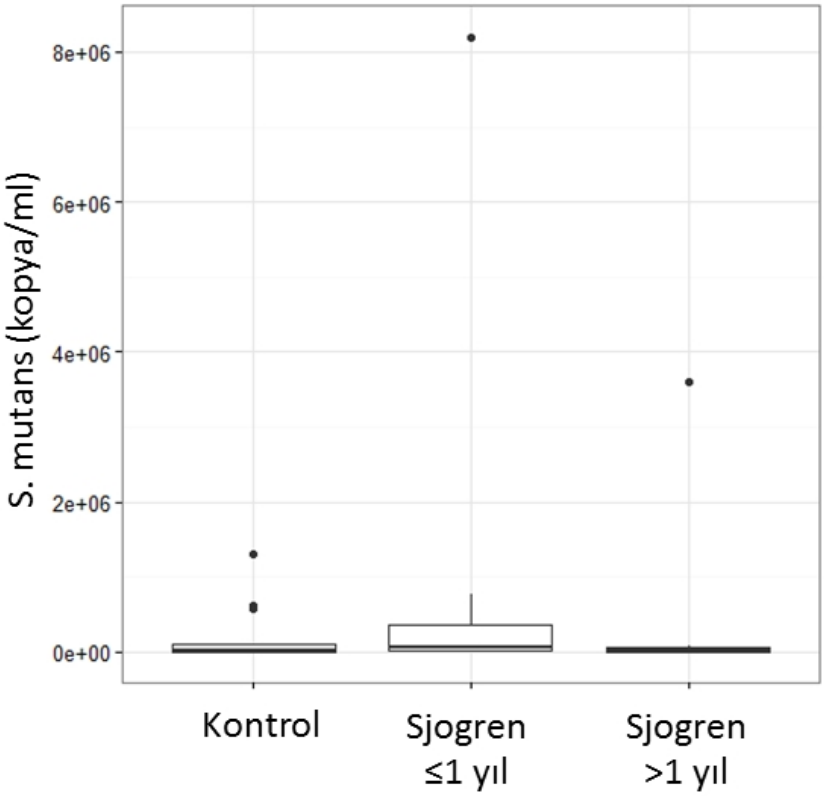
Kontrol grubu ve Sjögren alt grupları arasında supragingival plak örneklerindeki *S. mutans* düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (p=0.5753) (Şekil 3.63).




**Şekil 3.63.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren alt gruplarının supragingival plak örneklerindeki *S. mutans* düzeyleri (kopya/µl) (K-NS:p=0.281, K-HS:p=0.8539, NS-HS:p=0.6302).

**İlaç Kullanım Sürelerine Göre Alt Grupların Oluşturulması Sonrası *S. mutans* Düzeyi**

Kontrol grubu ve Sjögren alt grupları arasında supragingival plak örneklerindeki *S. mutans* düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (p=0.4542) (Şekil 3.64).




**Şekil 3.64.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren alt gruplarının supragingival plak örneklerindeki *S. mutans* düzeyleri (kopya/µl) (K-≤1yıl:p=0.2352, K->1yıl:p=1, ≤1yıl->1yıl:0.4065).

### 3.6.2. *P. gingivalis* Düzeyi

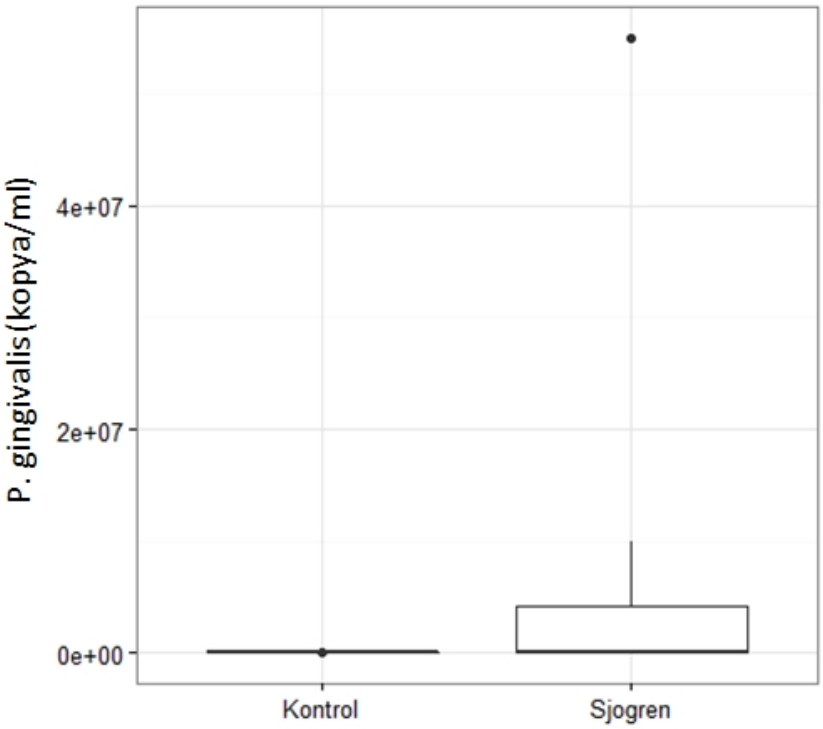
Çizelge 3.30'da kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin subgingival plak örneklerindeki *P. gingivalis* düzeyleri gösterildi.

**Çizelge 3.30.** Gruplar arası subgingival plak örneklerindeki *P. gingivalis* düzeyinin karşılaştırılması.

| | **K**<br>n=16 | **SS**<br>n=17 | **P** |
|---|---|---|---|
| **P. gingivalis**<br>Min-Maks<br>Median | 99-84000<br>2000 | 250-55000000<br>67000 | 0.004165 |

*Mann-Whitney U testine göre p<0.05*

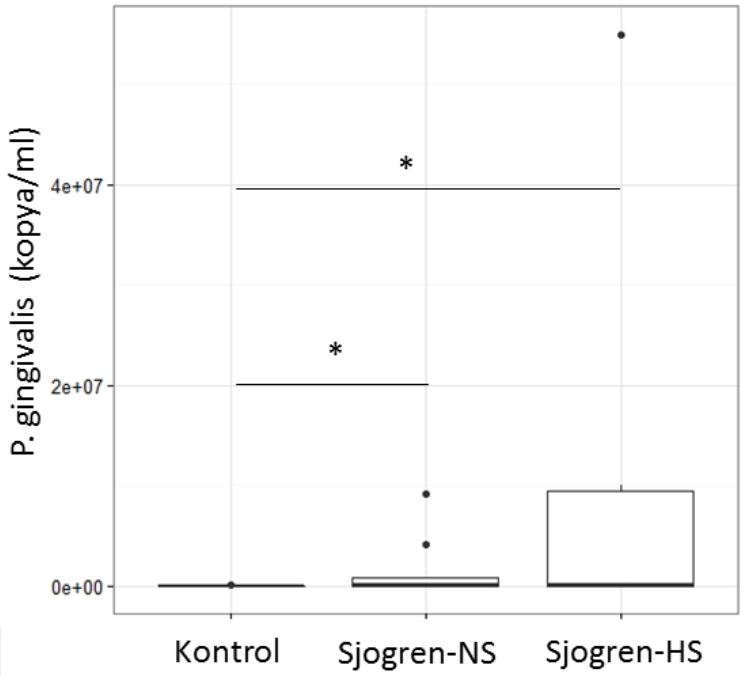
Kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin subgingival plak örneklerindeki *P. gingivalis* düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0.05$) (Çizelge 3.30). Sjögren grubu *P. gingivalis* düzeyi, kontrol grubu düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (Şekil 3.65).




**Şekil 3.65.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin subgingival plak örneklerinde *P. gingivalis* düzeyleri (kopya/µl) (p=0.004165).

**Tükürük Akış Hızına Göre Alt Grupların Oluşturulması Sonrası *P. gingivalis* Düzeyi**

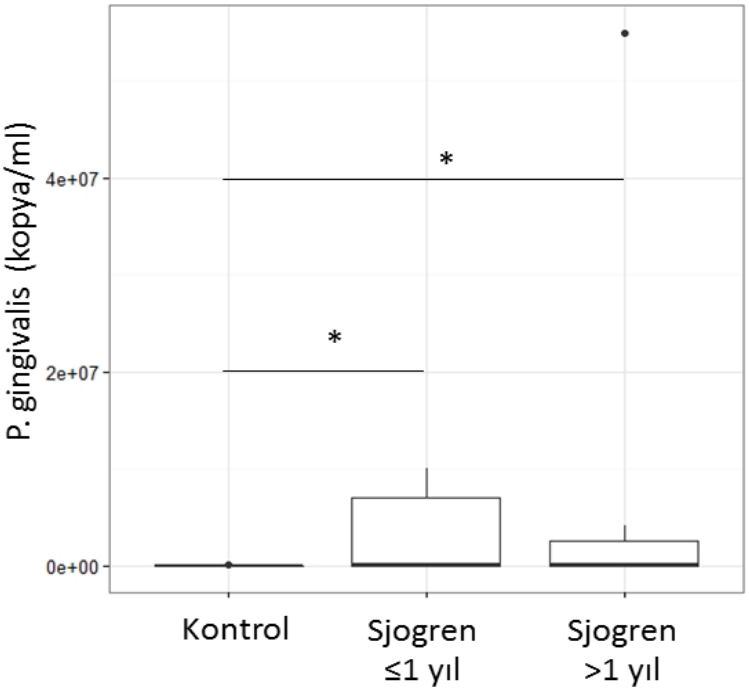
HS'li ve NS'li Sjögren gruplarında subgingival plak örneklerindeki *P. gingivalis* düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (p=0.01196, p=0.03129). Sjögren alt grupları kendi içlerinde karşılaştırıldığında benzer düzeylerde oldukları tespit edildi (p=5635) (Şekil 66).




**Şekil 3.66.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren alt gruplarının subgingival plak örneklerindeki *P. gingivalis* düzeyleri (kopya/µl) (*p<0.05) (K-NS:p=0.03129, K-HS:p=0.01196, NS-HS:p=0.5635).

**İlaç Kullanım Sürelerine Göre Alt Grupların Oluşturulması Sonrası *P. gingivalis* Düzeyi**

Sjögren alt gruplarının her ikisinde de *P. gingivalis* düzeyi kontrol grubundan yüksek seviyede saptandı (p=0.02727, p=0.01523). Sjögren alt grupları arasında benzer sonuçlar tespit edildi (p=1) (Şekil 67).




**Şekil 3.67.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren alt gruplarının subgingival plak örneklerindeki *P. gingivalis* düzeyleri (kopya/µl) (*p<0.05) (K-≤1yıl:p=0.01523, K->1yıl:p=0.02727, ≤1yıl->1yıl:p=1).

### 3.6.3. *T. forsythia* Düzeyi

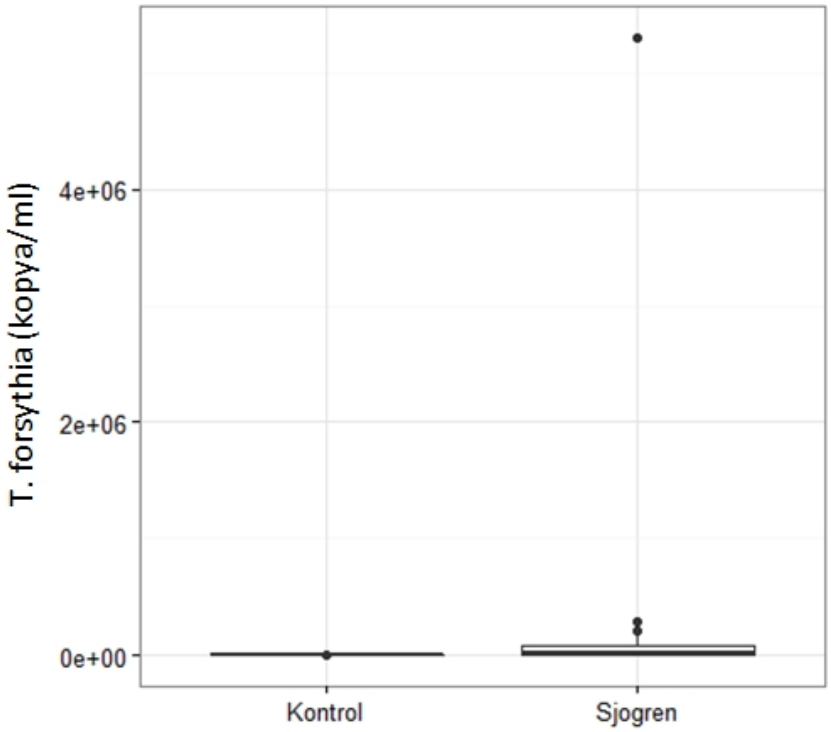
Çizelge 3.31'de kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin subgingival plak örneklerindeki *T. forsythia* düzeyleri gösterildi.

**Çizelge 3.31.** Gruplar arası subgingival plak örneklerindeki *T. forsythia* düzeyinin karşılaştırılması.

| | **K** n=16 | **SS** n=17 | **P** |
|---|---|---|---|
| **T. forsythia** Min-Maks Median | 99-8700 415 | 99-5300000 12000 | 0.005042 |

*Mann-Whitney U testine göre p<0.05*

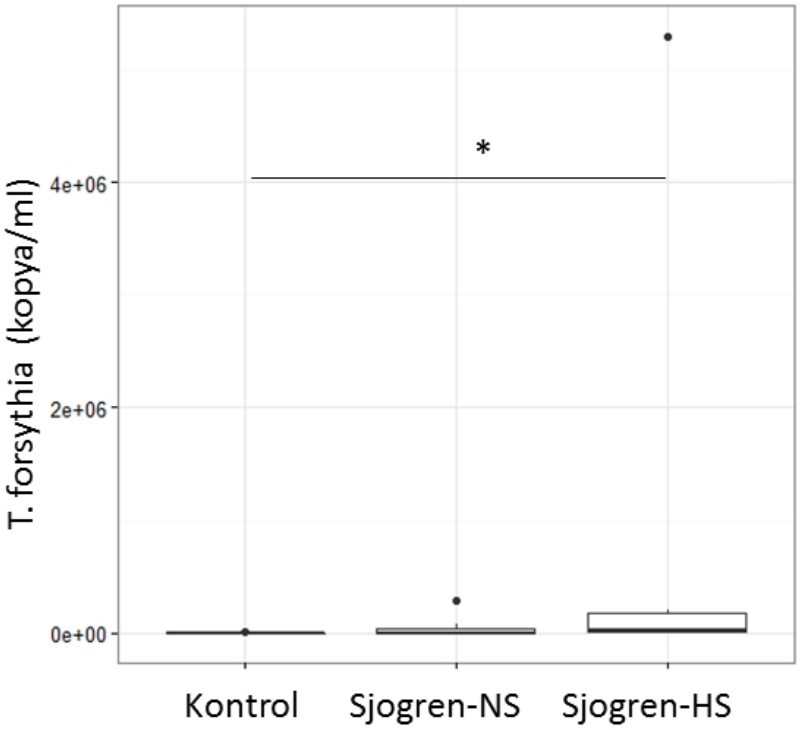
Kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin subgingival plak örneklerindeki *T. forsythia* düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi (p<0.05) (Çizelge 3.31). Sjögren grubu *T. forsythia* düzeyi, kontrol grubu düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (Şekil 3.68).




**Şekil 3.68.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin subgingival plak örneklerinde *T. forsythia* düzeyleri (kopya/µl) (p=0.005042)

**Tükürük Akış Hızına Göre Alt Grupların Oluşturulması Sonrası *T. forsythia* Düzeyi**

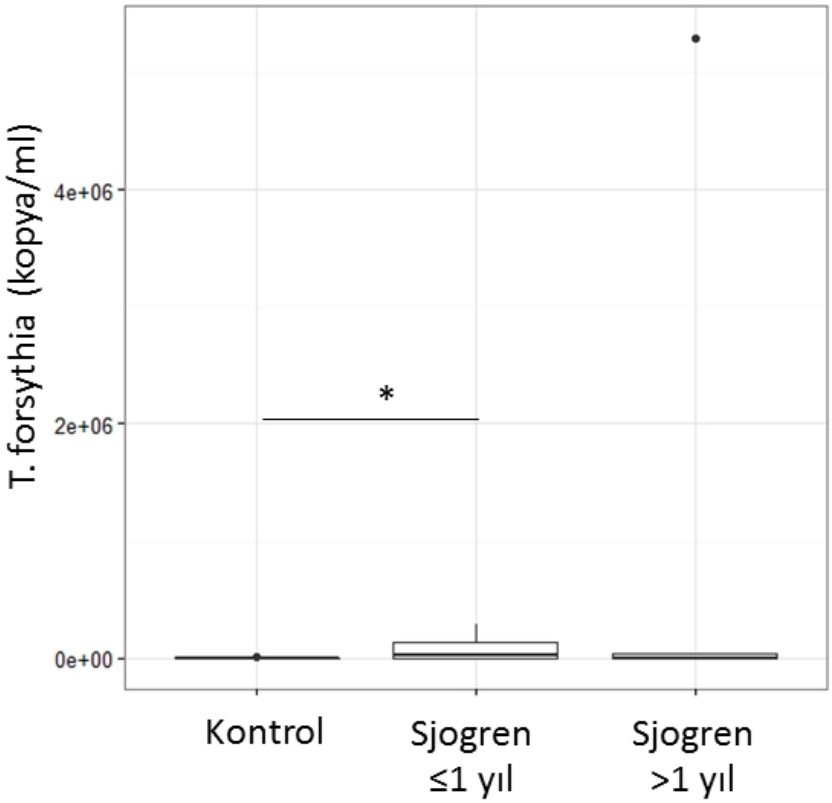
Sjögren alt gruplarının her ikisinde de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek düzeyde *T. forsythia* saptandı (p=0.06531, p=0.005394). Sjögren alt grupları kendi aralarında karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi (p=0.3356) (Şekil 3.69).




**Şekil 3.69.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren alt gruplarının subgingival plak örneklerindeki *T. forsythia* düzeyleri (kopya/µl) (*p<0.05) (K-NS:p=0.06531, K-HS:p=0.005394, NS-HS:p=0.3356).

**İlaç Kullanım Sürelerine Göre Alt Grupların Oluşturulması Sonrası *T. forsythia* Düzeyi**

Sjögren alt gruplarının ikisinde de *T. forsythia* seviyesi kontrol grubundan yüksektir (p=0.0698, p=0.007455). Sjögren alt grupları arasında benzer sonuçlar tespit edilmiştir (p=0.5579) (Şekil 70).




**Şekil 3.70.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren alt gruplarının subgingival plak örneklerindeki *T. forsythia* düzeyleri (kopya/µl) (*p<0.05) (K-≤1yıl:p=0.007455, K->1yıl:p=0.0698, ≤1yıl->1yıl:p=0.5579).

### 3.6.4. *T. denticola* Düzeyi

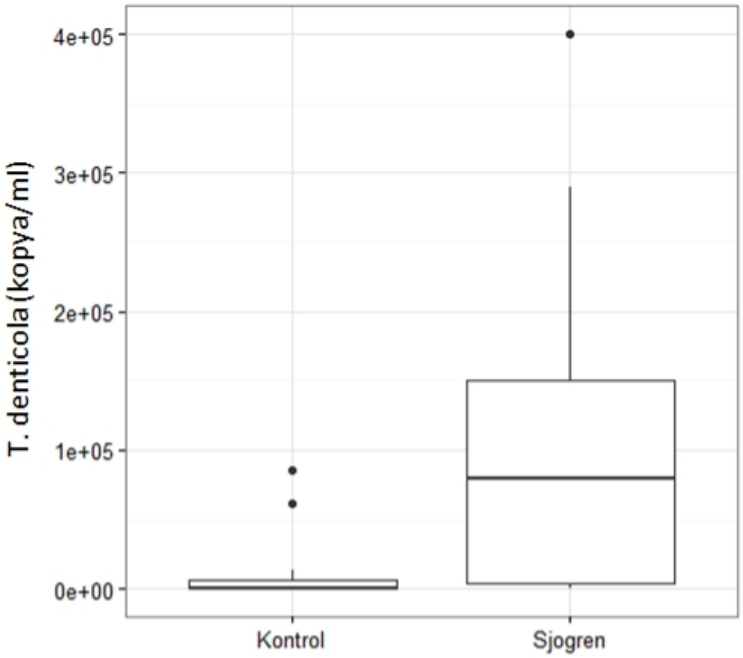
Çizelge 3.32'de kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin subgingival plak örneklerindeki *T. denticola* düzeyleri gösterildi.

**Çizelge 3.32.** Gruplar arası subgingival plak örneklerindeki *T. denticola* düzeyinin karşılaştırılması.

| | **K** n=16 | **SS** n=17 | **P** |
|---|---|---|---|
| **T. forsythia** Min-Maks Median | 99-85000 810 | 120-400000 80000 | 0.002034 |

*Mann-Whitney U testine göre p<0.05*

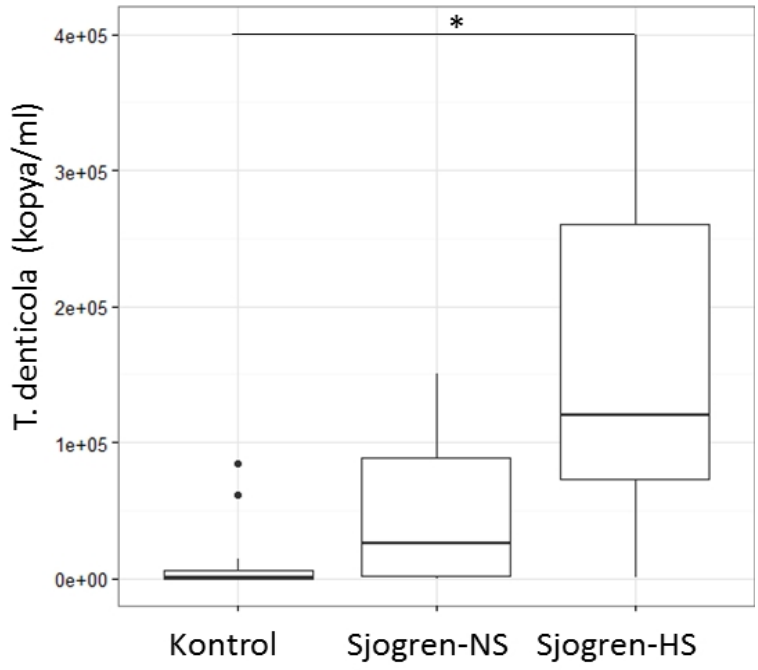
Kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin subgingival plak örneklerindeki *T. denticola* düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi (p<0.05) (Çizelge 3.32). Sjögren grubu *T. denticola* düzeyi, kontrol grubu düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (Şekil 3.71).




**Şekil 3.71.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren grubu bireylerinin subgingival plak örneklerinde *T. denticola* düzeyleri (kopya/µl) (p=0.002034).

**Tükürük Akış Hızına Göre Alt Grupların Oluşturulması Sonrası *T. denticola* Düzeyi**

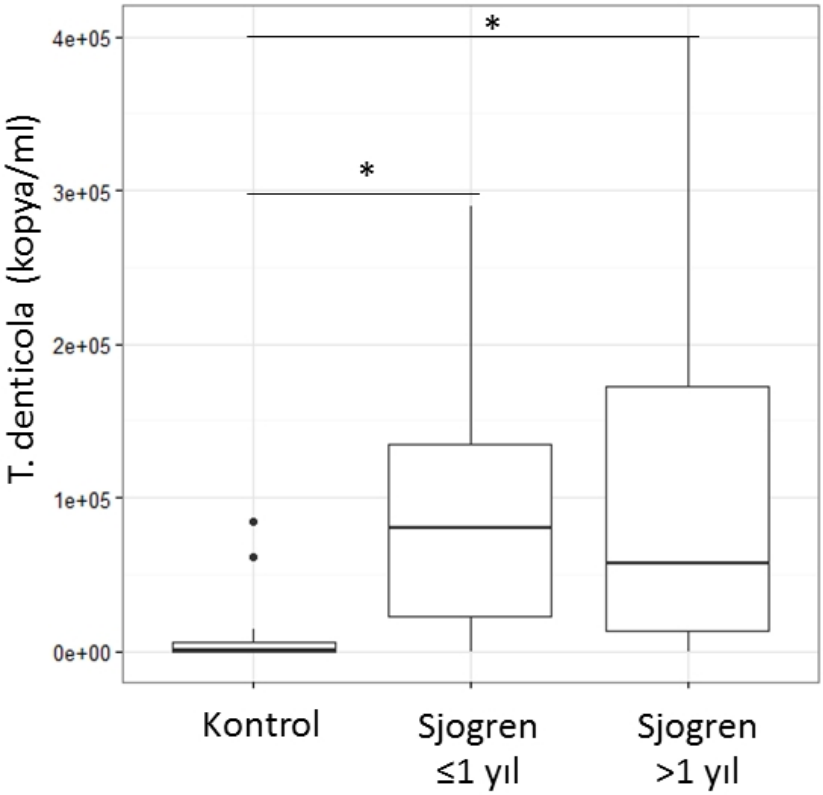
Sjögren alt gruplarının her ikisinde de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek düzeyde *T. denticola* saptandı (p=0.05692, p=0.001537). Sjögren alt grupları kendi aralarında karşılaştırıldıklarında anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi (p=0.1017) (Şekil 3.72).




**Şekil 3.72.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren alt gruplarının subgingival plak örneklerindeki *T. denticola* düzeyleri (kopya/µl) (*p<0.05) (K-NS:p=0.05692, K-HS:p=0.001537, NS-HS:p=0.1017).

**İlaç Kullanım Sürelerine Göre Alt Grupların Oluşturulması Sonrası *T. denticola* Düzeyi**

Sjögren alt gruplarının ikisinde de *T. denticola* seviyesi kontrol grubundan yüksektir (p=0.005487, p=0.02909). Sjögren alt grupları arasında benzer sonuçlar tespit edilmiştir (p=0.8835) (Şekil 73).




**Şekil 3.73.** Çalışmaya dahil edilen kontrol ve Sjögren alt gruplarının subgingival plak örneklerindeki *T. denticola* düzeyleri (kopya/µl) (*p<0.05) (K-≤1yıl:p=0.005487, K->1yıl:p=0.02909, ≤1yıl->1yıl:p=0.8835).

# 4. TARTIŞMA

Sjögren sendromu, tükürük ve gözyaşı bezlerinin lenfositik infiltasyonu ile karakterize kronik, otoimmün bir hastalıktır. Tükürük ve gözyaşı bezlerinin tutulumu sonucunda ağız ve göz kuruluğu meydana gelmektedir (Fox 2005). Sjögren sendromu olan hastaların çoğunluğunda ağız kuruluğu saptanmaktadır (Wong ve Segal 2008).

Tükürük akış hızı değeri, tükürük salgılanma miktarının uyarılmış veya uyarılmamış koşullarda ölçülmesi ile elde edilmektedir. Uyarılmamış tükürük çiğneme, tat alma gibi herhangi bir dış etken olmaksızın toplanmaktadır (Wong ve Segal 2008). Hiposalivasyon durumunda uyarılmamış tükürük akış hızı için eşik değer ≤ 0,1 ml/dk'dır (Vitali ve ark 1993). Tükürük akış hızı değerleri 0,2 ml/dk'nın üzerindeki değerler normal akış hızı değeri olarak kabul edilmektedir (Percival ve ark 1994).

Literatür incelendiğinde, Osailan ve ark.'nın çalışmasında pSS'li hastalardan oluşan grubun uyarılmamış total tükürük akış hızının kontrol grubuna kıyasla daha düşük çıktığı rapor edilmiştir (Osailan ve ark 2012). Pedersen ve ark.'nın pSS'li hasta grubu ile genç yaştaki sistemik sağlıklı bireylerden oluşan 1. kontrol ve pSS'li grupla yaş olarak eşleşen sistemik sağlıklı bireylerden oluşan 2. kontrol gruplarının tükürük akış hızlarını karşılaştırdıkları çalışmada, pSS'li grupta uyarılmamış tükürük akış hızı her iki kontrol grubundan da düşük saptanmıştır (Pedersen ve ark 1999). Almstahl ve ark.'larının çalışmasında ağız kuruluğu bulgusu olan bireyler 4 gruba ayrılmış (grup 1: radyotepari gören hastalar, grup 2: pSS'li hastalar, grup 3: ilaç ya da bilinmeyen faltörler sebebiyle ağız kuruluğu olan hastalar, grup 4: nöroleptik tedavi gören hastalar) bu gruplar hem kendi içlerinde hem de kontrol grubu ile tükürük akış hızı açısından karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda uyarılmamış tükürük akış hızı pSS'li grupta diğer gruplara göre düşük çıktığı belirtilmiştir (AlmståhI ve ark 2003). Boutsi ve ark.'larının çalışmasında SS (pSS ve sSS)'li hastalarla başka otoimmün hastalığı olan bireylerden oluşan 1. kontrol ve hiçbir otoimmün hastalığı olmayan bireylerden oluşan 2. kontrol grupları tükürük akış hızı açısından karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda SS'li grupta kontrol gruplarına göre tükürük akış hızı daha düşük çıkmıştır. Ayrıca çalışmada tükürük akış hızıyla servikal çürük lezyonu arasında güçlü bir negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir (Boutsi ve ark 2000). Marton ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada SS (pSS veya

sSS)'li hastalar ile sağlıklı kontroller uyarılmamış tükürük akış hızı açısından karşılaştırılmış ve uyarılmamış tüm tükürük akış hızı SS'li grupta kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (Márton ve ark 2006). Ergun ve ark.'ları tarafından pSS'li ve sSS'li gruplar arasında tükürük akış hızını değerlendirilen çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı, fakat her iki hastalık grubununda da kontrol grubuna kıyasla tükürük akış hızının anlamlı derecede düşük çıktığı rapor edilmiştir (Ergun ve ark 2010). Kang ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada pSS'li hastalarda uyarılmamış tükürük akış hızı, ağız kuruluğu olup SS'si olmayan hastalarla karşılaştırdığında anlamlı derecede düşük tespit edilmiştir (Kang ve ark 2011). Bu çalışmada da tükürük akış hızı pSS'li grupta kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı miktarda düşük saptanmıştır. Çalışmadaki Primer SS'li hastalardan 8'inin tükürük akış hızı $\leq$ 0,1 ml/dk'dır.

Çalışmaya katılan 17 pSS'li hastadan 10'u 1 yıl ve altı süredir pSS tanılı olup, 7'si 1 yıldan uzun süredir pSS tanılıdır (Vitali ve ark 2002). Literatürde sadece yeni teşhisli hastaların dahil edildiği çalışmalar mevcut olduğu gibi (Çelenligil ve ark 1998), farklı teşhis süreli hasta grubu içeren çalışmalar da mevcuttur (Tervahartiala ve ark 1995, Najera ve ark 1997). Ayrıca bazı çalışmalarda (Kuru ve ark 2002, Antoniazzi ve ark 2009) pSS tanısı için Avrupa tanı kriterleri kullanılırken, bazı çalışmalarda da Amerika-Avrupa Konsensus Grubu kriterleri kullanılmaktadır (Kabasakal ve ark 2006). Bu çalışmada da pSS'li hastaların tanısında, Amerika-Avrupa Konsensus Grubu kriterleri kullanılmıştır.

Çalışmadaki pSS'li hastalar tarafından kullanılan ilaçların kullanım sürelerinin, içeriklerinin ve dozlarının farklı olması gibi etkenlerin tükürük akış hızı değerlerini etkileyebileceği düşünülmektedir. Hastaların kullandıkları ilaçların çeşit ve dozlarının standardize edilememesi bu çalışmanın limitasyonudur.

Tükürük bezi tutulum şiddetinin çalışma sonuçlarını etkileyebileceği düşünülmektedir. Literatürde SS'li grubu hastalığın şiddetine göre sınıflandıran çalışmalar mevcuttur (Baudet-Pommel ve ark 1994, Çelenligil ve ark 1998). Ayrıca çalışmalarda pSS ve sSS sınıflandırılması yapılıp yapılmadığı da önemlidir. Bu çalışmada SS'li gruptaki bireyleri hastalık şiddetine göre sınıflandırdığımızda ve/veya çalışmaya sSS'li bireyleri de eklediğimizde sonuçların farklılık gösterebileceği düşünülmektedir.

Sjögren sendromlu hastaların çoğunluğu 40 yaş üzerindedir ancak 20 ve 30'lu yaşlarda da hastalık ortaya çıkabilmektedir. Kabasakal ve ark.'nın çalışmasında,

Amerika-Avrupa Konsensus Grubu kriterlerine göre SS tanı prevalansının ülkemizdeki erişkin kadınlardaki oranının % 0.72 olduğu rapor edilmiştir (Kabasakal ve ark 2006). Literatür incelendiğinde SS'li ve kontrol gruplarındaki bireylerin yaş ortalaması 40 yaş üzerindedir (Tervahartiala ve ark 1995, Kolavic ve ark 1997, Çelenligil ve ark 1998, Pedersen ve ark 1999, Boutsi ve ark 2000, Schiødt ve ark 2001, Kuru ve ark 2002, AlmståhI ve ark 2003, Leung ve ark 2004, Eliasson ve ark 2006, Leung ve ark 2007, Ergun ve ark 2010, Kang ve ark 2011). Bu çalışmada da bireylerin yaş ortalaması 40'ın üzerindedir.

Hastalığın kadın ve erkeklerde görülme sıklığı oranı 9/1 dir (Champey ve ark 2006, Delaleu ve ark 2008). Literatürde SS'nin araştırıldığı çalışmalarda ve bu çalışmada da çalışma grubunu oluşturan SS'li bireylerin çoğunluğu kadınlardan oluşmaktadır. Cinsiyet ve yaş benzer kontrol grubu oluşturulabilmesi için önce pSS'li grup oluşturulduğundan kontrol grubundaki bireylerin de çoğunluğunu kadınlar oluşturmaktadır.

Literatürde RA'lı hastalar ile kontrol grubu arasında VKİ yönünden karşılaştırılmalı çalışma mevcuttur (Shrivastava ve ark 2015) fakat pSS'li grupla kontrol grubu arasında VKİ açısından karşılaştırılma yapılan çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmanın bulguları, iki grup arasında VKİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmadığını göstermektedir.

Tükürük bezlerinin şiddetli tutulumu sonucunda azalan tükürük akışıyla birlikte, SS'li bireylerde Pİ değerlerinde artış beklenmektedir. Literatürde bunu destekleyen çalışmalar mevcuttur (Najera ve ark 1997, Çelenligil ve ark 1998, Pedersen ve ark 1999, Leung ve ark 2007, Antoniazzi ve ark 2009). Fakat aksine Sjögren ve kontrol grupları arasında Pİ değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmayan çalışmalar da literatürde mevcuttur (Tseng ve ark 1990, Tseng 1991, Boutsi ve ark 2000, Kuru ve ark 2002).

Çelengil ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada SS'li hastalarda kontrol grubuna kıyasla, SKY değerlerinde yüksek Pİ değerleri ile ilişkilendirilebilen artış tespit edilmiştir (Çelenligil ve ark 1998). Ayrıca literatürdeki diğer çalışmalarda da SS'li hastalarda kontrol grubuna göre artmış SKY değerleri elde edilmiştir (Márton ve ark 2006, Ergun ve ark 2010). Antoniazzi ve ark.'larının çalışmasında Sjögren ve kontrol grupları arasında Pİ, Gİ, SCD, SKY ve KAS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ve Pİ ile tükürük akış hızı arasında kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Antoniazzi ve ark 2009). Najera ve ark.'ları yaptıkları

çalışmada SS'li grupta kontrol grubuna göre daha fazla alveoler kemik ataçman kaybı saptadıklarını rapor etmişlerdir. Fakat çalışmacılar iki grup arasında 'periodontitis' vakası sayısı açısından önemli bir fark olmadığını ancak olasılık oranı analizini kullanarak, SS'li grupta kontrol grubuna kıyasla 2.2 kat fazla periodontal hastalık görülme riski olduğunu belirtmişlerdir (Najera ve ark 1997). Çelengil ve ark.'ları yaptıkları çalışmada SS'li grupta kontrol grubuna göre daha yüksek sondlamada cep derinliği değerleri elde etmişlerdir (Çelenligil ve ark 1998). Marton ve ark.'ları çalışmalarında SS'li hasta grupla sistemik sağlıklı bireyleri sondlama cep derinliği indeksi açısından karşılaştırmışlar ve SS'li grupta kontrol grubuna göre daha yüksek değerler elde etmişlerdir. Ayrıca çalışmacılar SCD ile serum otoantikor miktarları arasında pozitif korelasyon saptamışlardır (Márton ve ark 2006).

Bu çalışmaların aksine literatürde klinik periodontal parametreler açısından SS'li grupla kontrol grubu karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmeyen çalışmalar da mevcuttur. Örneğin; Tseng ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada klinik periodontal parametreler (Pİ, Gİ, SKY, SCD, KAS) açısından Sjögren ve kontrol grupları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı sonucuna varılmıştır (Tseng ve ark 1990, Tseng 1991). Najera ve ark.'larının çalışmasında Sjögren ve kontrol grubu arasında Gİ, SKY ve SCD değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını rapor edilmiştir (Najera ve ark 1997). Kuru ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada pSS'li, sSS'li ve kontrol grubu hastalarında Gİ, SCD, KAS ve SKY değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark olmadığı rapor edilmiştir (Kuru ve ark 2002). Pedersen ve ark.'larının yaptıkları çalışmada Pİ, Gİ ve SCD değerleri açısından pSS'li grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak bir fark mevcut olmadığı rapor edilmiştir (Pedersen ve ark 1999). Leung ve ark.'ları yaptıkları çalışmada pSS'li, sSS'li ve kontrol grubu bireylerinin SCD değerlerinin 4'ün üzerinde olan bölgelerinin yüzdesine bakılmış ve 3 grup arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını rapor edilmiştir (Leung ve ark 2007). Boutsi ve ark.'ları çalışmalarında SS'li hastalarla kontrol grubunu karşılaştırmış, SKİ, SCD, KAS değerleri açısından gruplar arasında fark olmadığını göstermişlerdir (Boutsi ve ark 2000). Schiodt ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada pSS'li hastalarla kontrol grubu arasında SCD parametresi açısından eşit prevalans değerleri bulunmuştur (Schiødt ve ark 2001). Tseng ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada SCD ve KAS değerleri açısından Sjögren ve kontrol gruplarını karşılaştırdıklarında aralarında istatistiksel olarak

anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir. Otörler bu durum sonucunda SS'nin periodontal hastalık gelişimi üzerinde etkisi olmadığını ileri sürmektedir (Tseng 1991). Ergun ve ark.'ları çalışmalarında SS'li grupla kontrol grubu arasında SCD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı sonucuna varmışlardır (Ergun ve ark 2010). Primer SS'li grup ile kontrol grubu hastalarının SCD, KAS, SKY, Pİ ve Gİ değerleri açısısından karşılaştırılmış olduğu çalışmamızda da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmadığı görülmüştür. Hasta seçimi, çalışma planlaması ve değerlendirme yöntemlerindeki farklılıklar daha önceki çalışmalar ile yaptığımız bu çalışmayı, klinik parametreler yönünden karşılaştırmayı güçleştirmektedir.

Daha önceki çalışmalar erken diş kaybının, ağız kuruluğunun bilinen bir nedeni olduğunu göstermektedir (Atkinson JC 1992). Çelenligil ve ark.'nın yaptıkları çalışmada da SS'li bireylerde yaşları uyumlu kontrol grubuna göre daha fazla diş kaybı olduğu rapor edilmiştir (Çelenligil ve ark 1998). Najera ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise mevcut diş sayısı açısından SS'li bireyler ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı, ancak DMFT skorlarının Sjögren grubunda daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (Najera ve ark 1997). Pedersen ve ark.'nın yaptıkları çalışmada pSS'li grupta, kontrol grubu ile kıyaslandığında DMFT değerlerinin arttığı ve mevcut diş sayısının azaldığı izlenmiştir (Pedersen ve ark 1999). Almstahi ve ark.'larının mevcut diş sayısı benzer olan pSS ve kontrol grubunu kıyasladığı çalışmada ise dolgulu ve kronlanmış diş sayısının pSS'li grupta arttığını rapor edilmiştir (AlmståhI ve ark 2003). Leung ve ark.'nın Çin'de, pSS'li ve sSS'li hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda mevcut diş sayısı ve DMFT skorlarını kıyasladıkları çalışmada, DMFT skorlarının pSS'li ve sSS'li grupta kontrol grubuna göre yüksek, mevcut diş sayısının ise pSS'li grupta sSS'li ve kontrol grubuna göre düşük olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada tüm grupların klinik periodontal indeksleri benzer olmasına rağmen, hareketli protez kullanımının, pSS'li grupta daha fazla olduğu da rapor edilmiştir (Leung ve ark 2004). Kuru ve ark.'larının pSS, sSS ve sağlıklı kontrol gruplarını kıyasladığı çalışmada diş sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Kuru ve ark 2002). Boutsi ve ark.'larının yaptıkları çalışmada SS'li hasta grubuyla kontrol grubu arasında mevcut diş, dolgu, arayüz/servikal çürük lezyonu, sabit veya hareketli protez kullanımı açısından fark tespit edilmemiştir (Boutsi ve ark 2000). Antoniazzi ve ark.'nın yaptıkları çalışmada pSS'li grup ile kontrol grubunda diş kaybının benzer

olduğu, sSS'li gruptaki diş kaybının ise her iki gruptan daha fazla olduğu gösterilmiştir (Antoniazzi ve ark 2009). Ergun ve ark.'larının yaptıkları çalışmada, pSS'li, sSS'li ve kontrol grupları arasında mevcut diş sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını rapor edilmiştir (Ergun ve ark 2010). Baudet-Pommel ve ark.'nın çalışmasında SS'li grup ile sağlıklı grup kıyaslandığında, tükürük akış hızı ve klinik parametreler açısından gruplar arasında fark olmadığı, erken diş kaybı ile dudak biyopsisindeki lenfosit infiltrasyonun derecesi arasında pozitif ilişki bulunduğu saptanmıştır. Çalışmada diş kayıplarının çürük kaynaklı olduğu, SS'li hastalarda periodontitisin nadir görüldüğü ve SS'nin periodontitis oluşumunda bir faktör olmadığı belirtilmiştir (Baudet-Pommel ve ark 1994). Marton ve ark.'larının çalışmasında ise SS'li hastalarda, sağlıklı kontrollere kıyasla DMFT değerlerinin daha yüksek olduğunu ve bu değerlerim serumdaki anti-SSA ve anti-SSB değerleriyle pozitif korelasyon gösterdiğini rapor edilmiştir (Márton ve ark 2006). Bizim çalışmamızda sSS'li grup olmamakla birlikte mevcut diş sayısı ve DMFT değerleri açısından iki grup arasında fark bulunmamaktadır.

Otoimmün hastalıklarda otoaktikorların ve diğer hastalık mediatörlerinin tespit ve izlenmesinde serum analizleri önemli bir yer tutmaktadır. Ancak serum örneklerinin alımının rahatsızlık verici olması, daha az invaziv olan yöntemlere olan ihtiyacı gündeme getirmiştir. Bu noktada tükürük örneklemesi kolay erişilebilirliği, hızlı toplanabilmesi, ağrısız ve risksiz bir prosedürü olması gibi avantajlarıyla öne çıkmaktadır. Tüm ağız tükürük örneği; majör ve minör tükürük bezleri salgılarını, DOS'u, plazma proteinlerini, kerotinosit ürünlerini ve oral bakterileri içeren kompleks bir biyolojik sıvıdır. Bu biyolojik sıvı vücuttaki emosyonel durumu, fizyolojik, endokrinal ve metabolik değişimleri yansıtmaktadır. Bu nedenle tükürük belirteç analizleri; SS, RA, ağız kanserlerinin tanı ve tedavi takibinde kullanılmaya başlanmıştır (Abrão ve ark 2016). Sjögren sendromu teşhisi için geniş yelpazede potansiyel biyolojik belirteç seçeneği olmasına karşın henüz net bir parametre belirlenememiştir. Son 20 yıldır tükürük bileşenleri incelenmektedir fakat hiçbiri SS'e spesifik veya sensisif olarak belirlenememiştir (Liu ve Duan 2012).

Sitokinler ağız boşluğundaki sağlık ve hastalık süreçlerinin birçoğunda önemli rol oynamaktadır (Vučićević Boras ve ark 2006). Sjögren sendromunun etiyopatolojisi henüz aydınlatılamamış olmakla birlikte doku yıkım ve fonksiyon bozukluğunda, T helper 1 lenfosit aktivasyonunun ve B lenfosit, makrofaj, dentritik hücre akümülasyonunun etkili olduğu düşünülmektedir (Katsifis ve ark 2009).

Ayrıca bu süreçte sitokin ağı da rol oynamaktadır (d'Elia ve ark 2009, Katsifis ve ark 2009). Sjögren sendromunda enflamatuvar sitokinlerin artmış salınımı, sadece lakrimal ve tükürük bezlerine karşı immün atağı sürekli kılarak değil, ayrıca fonksiyonlarını da bozarak önemli bir rol oynamaktadır. Bu sitokinler arasında; TNF-α, IL-1β, ve IL-6'nın tükürük ve gözyaşı bezi hasarında asıl rolü oynadığı bilinmektedir (Katsifis ve ark 2007). TNF-α, SS'li bireylerde glandüler bez hasarının potansiyel bir mediyatörüdür (Jabs ve ark 2004). TNF-α'nin inhibisyonu, glandüler bezlerdeki doku hasarının baskılanması ile ilişkilendirilmiştir (Katsifis ve ark 2007). Diğer çalışmada da pSS'li hastalarında kanlarında ve dokularında yüksek miktarda TNF-α bulunmuştur ve bu sitokinin pSS patofizyolojisiyle ilişkili olduğu düşünülmüştür (Qin ve ark 2013). Kang ve ark.'larının pSS'li hastalar ile kontrol grubunun, tükürük sitokin seviyelerini karşılaştırdıkları çalışmalarında; TNF-α, IL-1, IL-6, IL-10 konsantrasyon seviyeleri pSS'li grupta kontrol grubuna göre yüksek tespit edilmiştir. Çalışmada T lenfosit oranının da (Th-1/Th-2) pSS'li grupta kontrol grubuna göre daha yüksek çıktığı rapor edilmiştir (Kang ve ark 2011).

IL-1β, güçlü bir B lenfosit aktivatörüdür ve SS immunopatolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. IL-1β, TNF-α ile birlikte direkt olarak nöral aktiviteyi inhibe edebilmektedir. Bunu, lakrimal ve tükürük bezlerinin bozulmuş salgısına neden olan, nörotransmitter salınımını inhibe ederek yapmaktadır. Sjögren sendromu hastalığının süresi ile IL-1, salgılayan hücre sayısı arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (Utine ve Akpek 2010).

Daha önceki çalışmalarda ağız kuruluğu olan SS'li hastaların tükürük örneklerinde, IL-6 konsantrasyon miktarları incelenmiş ve normal bireylere kıyasla yüksek miktarda olduğu saptanmıştır (Grisius ve ark 1997, Fox ve ark 1998, Tishler ve ark 1999). Vučićević ve ark.'ları ise ilaca bağlı ağız kuruluğu olan hastalarla sistemik sağlıklı bireylerin tükürüklerindeki IL-6 ve TNF-α konsantrasyon seviyelerini karşılaştırmışlar ve iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı sonucunu elde etmişlerdir (Vučićević Boras ve ark 2006). Tishler ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada pSS'li bireylerden, diğer faktörlere bağlı ağız kuruluğu olan bireylerden ve sağlıklı bireylerden oluşturulan üç grubun tükürük IL-6 seviyeleri karşılaştırılmış ve pSS'li grupta diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek IL-6 seviyeleri elde edilmiştir. Diğer iki grupta ise tükürük IL-6 seviyesi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tishler ve ark 1999). Roescher ve ark.'ları çalışmalarında IL-6'nın serum ve tükürükteki miktarlarının bezin infiltrasyon

derecesi ve hastalığın şiddetiyle anlamlı pozitif korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir (Roescher ve ark 2010). Grisius ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada pSS'li hastalarda ve kontrol grubunda serum ve tükürük IL-6 miktarları karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda pSS'li hastalarda kontrol grubuna göre hem serum hem de tükürük örneklerinde IL-6 miktarı yüksek çıkmıştır. Çalışmacılar yüksek IL-6 miktarı ile hastalık derecesi arasında pozitif ilişki olduğunu rapor etmişlerdir (Grisius ve ark 1997). IL-6, ağız içi enflamatuvar ve kötü huylu hastalıklarda anahtar rol oynamaktadır. Dental ve periodontal hastalıklarda, oral kanserlerde ve prekanseröz lezyonlarda, SS ve OLP hastalarında makrafaj, nötrofil, endotel hücresi ve fibroblastlardan kaynak alan IL-6'nın miktarı lokal (dokuda, tükürükte) olarak arttığı gözlenmiştir (Barkhordar ve ark 1999, Shimada ve ark 2010, Sharma ve ark 2011). Sjögren sendromunun da içinde bulunduğu oral hastalıkların tedavisinde ve uzun dönem prognozunda, IL-6'nin sinyal nötralizasyonunu sağlayarak miktarını azaltılabileceği düşünülmektedir (Trikha ve ark 2003, Hong ve ark 2007, Nibali ve ark 2012).

Primer Sjögren sendromu, anormal B hücresi aktivasyonu ve hipergamaglobulinemi ile karakterizedir. Primer Sjögren sendromunda meydana gelen bu hipergamaglobulinemiden ve artmış otoantikor sentezine yüksek IL-10 seviyelerinin neden olacağı düşünülmektedir (Tian ve ark 2014, Vázquez-Villamar ve ark 2015). IL-10, ağız ve göz kuruluğuyla ilişkilidir. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda IL-10, antijen sunan hücrelerin matürasyonunu ve bunu sağlayan mediatörlerinin salınımını baskılayarak belirgin bir anti-enflamatuvar özellik göstermektedir (Moore ve ark 2001, Mantovani ve ark 2002). IL-10'un SS'li bireylerde anti-enflamatuvar özellik yerine pro-enflamatuvar özellik gösterdiği düşünülmektedir (Bertorello ve ark 2004). Tükürükteki artmış IL-10 seviyelerinin, pSS'nin şiddeti ile uyumlu olduğu gösterilmiştir (Hansen ve ark 2005). Bertorello ve ark.'nın SS'li hastaların tükürüklerinde ELISA analizi yaptıkları çalışmalarında, SS'li grupta kontrol grubuna göre IL-10 seviyesinin bariz miktarda fazla olduğu ve tükürükteki IL-10 miktarının hastalığın şiddetiyle ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Bertorello ve ark 2004). Halse ve ark.'nın pSS'li hastaların kan örneklerini inceledikleri çalışmada da pSS'lu grupta kontrol grubuna göre yüksek miktarda IL-10 ve IL-6 seviyesi gözlemlenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda SS'lu bireylerde tespit edilen bu IL-10 ve IL-6 sitokinlerinin, B lenfositleri aktive ettiği ve otoantikor salınımını arttırdığı düşünüldüğü bildirilmiştir (Halse ve ark 1999). Qin ve ark.'nın

pSS'li hastalardaki IL-10 ve TNF-α gen polimorfizminin incelendiği çalışmalardan hazırladıkları meta analiz ve sistematik derleme çalışmasında da TNF-α ve IL-10 polimorfizmleri ile pSS arasında kuvvetli ilişki saptandığı sonucu çıkmıştır (Qin ve ark 2013). Vazquez-Villamar ve ark.'nın çalışmasında da pSS'li hastalarda Ro/La antikorlarıyla korele şekilde artmış IL-10 miktarı tespit edilmiştir (Vázquez-Villamar ve ark 2015). IL-10'un SS üzerine şüphesiz ki etkilidir fakat SS'deki immunopatoloji ve immunosupresyon dengesini değerlendirmek güçtür. Ancak SS tedavisi için IL-10 gelecek vadetmektedir (Tian ve ark 2014).

Literatürdeki çalışmalara bakıldığında IL-8'in, SS'li hastaların gözyaşında ve pSS'li hastaların da konjunktiva epitelinden yüksek miktarda saptandığı görülmüştür (Agarwal 2003, Katsifis ve ark 2007).

Literatürdeki tükürük örneklerinde yapılan çalışmaların karşılaştırılmalarındaki problemlerinden biri, tükürük toplama yöntemindeki farklılıklardır. Tükürüğün uyarılmış ya da uyarılmamış şekilde toplanmasının, sitokinlerin konsantrasyon değerlerini etkileyebileceği düşünülmektedir. Ayrıca hangi bezlerin salgılarının toplandığı da önemli bir parametredir. Bu çalışmada tüm ağız uyarılmamış tükürük örnekleri toplanmış olup, bu örneklerde sitokin ve hs-CRP analizleri ELISA yöntemiyle yapılmıştır. Sitokinlerin konstrasyon seviyeleri pSS'li grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek çıkarken, sitokinlerin total miktar seviyeleri her iki grupta da benzer miktarda saptanmıştır. Konsantrasyon seviyelerindeki bu artışın, pSS'li grupta azalan sıvı sekresyonu sebebiyle göreceli olarak artığı düşünülmektedir.

Singh ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada RA'lı hastalarla kontrol grubu arasında serum örneklerindeki hs-CRP miktarları karşılaştırılmış ve bu miktar RA'lı hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir (Singh ve ark 2013). Shrivastava ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada da serum hs-CRP seviyeleri RA'lı grupta kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır (Shrivastava ve ark 2015). Çalışmamızda hs-CRP'nin tükürük örneklerinde, total miktar ve konsantrasyon seviyeleri her iki grupta da benzer miktarda saptanmıştır. Çalışma planlamamıza serum örnekleri de alınsaydı, serum örneklerinde değerlerin farklılık gösterebileceği düşünülmektedir.

Antoniazzi ve ark.'ları pSS'li ve sistemik sağlıklı kontrol grubu hastalarında DOS örneklerinde IL-1β seviyelerini incelemişler ve pSS'li grupta kontrol grubuna göre daha düşük seviyede IL-1β olduğu sonucunu rapor etmişlerdir (Antoniazzi ve

ark 2009). Steffen ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada, SS'li hastaların ve sistemik sağlıklı bireylerin sağlıklı, gingivitis ve periodontitis bölgelerinden DOS örneklemesi yapılmış, enflamasyona bağlı DOS hacim miktarı SS'li bireylerle kontrol grubu arasında eşit bulunmuştur. Ayrıca SS'li grupta sağlıklı bölgelerde gingivitisli ve periodontitisli bölgelere göre düşük DOS hacmi tespit edilmiştir. DOS IL-1β ve IL-6 seviyeleri ise SS'li ve kontrol grubunun 3 bölgesinde de benzer şekilde % 17-38 sıklıkta saptanmıştır. Sağlıklı bireylerin DOS örneklerindeki IL-8 seviyeleri % 52-76 sıklıkta olup, periodontitisli bölgelerinde daha yoğun miktarda saptanmıştır. Sjögren sendromlu bireylerin 3 bölgesinde de DOS örneklerinde IL-8 seviyeleri farklılık göstermemektedir ve % 83-88 sıklıkta saptanmıştır. SS'li grup ve kontrol grubunun sağlıklı ve gingivitisli bölgelerinde IL-8 seviyelerinde bariz bir farklılık gözlenmiştir. Kontrol grubundaki sağlıklı bölgelerdeki IL-8 miktarı periodontitisli bölgelerden yüksek çıkmıştır. SS'li bireylerin sağlıklı bölgelerindeki IL-8 miktarı hastalıklı bölgelerden yüksek çıkmıştır. SS'li ve kontrol grubundaki periodontitisli bölgelerdeki IL-8 miktarı diğer bölgelerden önemli miktarda farklılık göstermektedir. (Steffen ve ark 1998). Tervahartiala ve ark.'ları SS'li hastaların DOS'unda proteolitik enzim seviyelerini inceledikleri çalışmalarının bulguları sonucunda, DOS'un glandüler dokuların tutulumundan etkilenmeyen bir mikrosirkülayonunun olduğunu, bu sebepli SS'li grup ile kontrol grubunun biyokimyasal değerlerinin aynı çıktığını düşündüklerini rapor etmişlerdir. Bu çalışmada da pSS'li grupla kontrol grubu arasında DOS hacmi ve IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α, hs-CRP seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Periodontal hastalık patogenezi, periodontal sağlıktan periodontal hastalığa kadar olan olayların tümünü kapsamaktadır. Gingivitis ve periodontitis oluşumu için primer etken ajan mikroorganizmalardır. Ağız ortamında birçok farklı mikroorganizma türünün var olduğu bilinmektedir. Bunlardan; *P. gingivalis, A. actinomycetemcomitans, T. forsythia, C. rectus, E. corrodens, P. intermedia, T. denticola* periodontal hastalık oluşumu ve ilerlemesinde rol alan başlıca periodontopatojenlerdir (Page ve ark 1997). Bakterilerin biyofilme girişinin ve patojen hale geçişinin sebebi tam olarak bilinememektedir. Patojen bakterilerin tam olarak tanımının *in vitro* koşullarda laboratuvarda, konvansiyonel mikrobiyolojik yöntemlerle tanımlanmasındaki güçlükler, durumu daha da zorlaştırmaktadır. Bu nedenle moleküler yöntemler zaman içinde ön plana çıkmıştır (López-García ve Moreira 2008). Bu çalışmada biyolojik örneklerde bakteri saptanması için daha

önceki çalışmalarda da kullanılan ve mikrobiyal tespit için mümkün olan en hassas yöntem olan PCR tekniği kullanılmıştır (Slots ve ark 1995, Kuru ve ark 2002).

Otoimmün hastalarda ve radyoterapi gören hastalarda görülen normal tükürük akışındaki azalma ağız ekosistemini birkaç yoldan etkilemektedir. Birincisi, diş ve mukozal yüzeylerde bulunan organizmaların, konağın diyetiyle sağlananlardan daha çok tükürük tarafından sağlanan besin maddelerine bağımlı olduğu bilinmektedir. Normal bireylerle mide tüpüyle beslenen bireylerin plak ve tükürüklerindeki bakteri sayısı arasında az da olsa fark olmasına rağmen, içeriği arasında belirgin bir fark yoktur. İkinci olarak tükürükteki tuzlar ve proteinler bakterilerin asidik son ürünlerini nötralize ederek tamponlama etkisi sağlamaktadır. Üçüncü olarak da tükürük bakteri toksik ürünlerini sulandırarak yutma sırasında ağızdan uzaklaştırılmasını sağlamaktadır. Son olarak tükürük içeriğinde, salgısal antikorlar ve lizozim gibi antimikrobiyal ajanlar içermektedir. Bu sayede tükürük, patojenik bakteri türlerinin miktarını farklı yollarla azaltmaktadır. Tüm bunların sonucunda ağız kuruluğu olan hastalarda tükürüğün tamponlama ve dilüasyon yeteneğinin azalması sonucunda plaktaki asidik bakterilerin sayısında artış beklenmektedir. Ayrıca ağız kuruluğu olan hastalarda önemli miktarda artmış *Streptococcus* seviyesi ve çok sayıda çürük lezyonu olduğu rapor edilmiştir (Hillman 1996).

Streptokoklar içinde dental plaktan en sık izole edilen grup, *S. mutans* grubudur (Marsh ve ark 2009). Sjögren sendromlu grup ile sistemik olarak sağlıklı grup karşılaştırıldığında, SS'nin belirtisi olan ağız kuruluğuna bağlı olarak meydana gelen diş çürüğü miktarının, SS'li grupta sayıca daha fazla olduğu saptanmıştır. Literatürdeki çeşitli çalışmalarda *S. mutans*'ın da dahil olduğu streptokok ailesi mikroorganizmaların SS'li bireylerde yüksek miktarda mevcut olduğu rapor edilmiştir (Almståhl ve ark 2001, AlmståhI ve ark 2003). Almstahl ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada ağız kuruluğu bulgusu olan pSS'li hastaların %85'inde iyi oral hijyene sahip olmalarına, sık dişhekimi kontrollerine gitmelerine ve flor kullanımlarına rağmen *S. mutans* miktarının yüksek olduğunu gösterilmiştir (AlmståhI ve ark 2003). Yine Almstahl ve ark.'nın pSS'li hastalarda oral mikyobiyatayı inceledikleri çalışmalarında da *S. mutans* miktarı kontrol grubuna göre yüksek miktarda bulunmuştur (Almståhl ve ark 1999, Almståhl ve ark 2001). Risheim ve ark.'ları tarafından ağız kuruluğu şikayeti olan 22 hastada yapılan çalışmada, hastalarda yüksek miktarda *S. mutans* saptanmıştır. *Streptococcus mutans*'ın yüksek miktarda olmasının yanısıra bireylerin düşük tükürük akış hızına

sahip olmaları ve orta yaşta bireyler olmaları gibi faktörlerin de etkisiyle oral şeker klirensinin düşmesi ve bunların sonucunda kök çürüklerinin prevalansının yükselmesi çalışmanın diğer bir sonucudur (Risheim ve ark 1992). Kolavic ve ark.'nın pSS'li bireylerle kontrol grubunu oluşturan sistemik sağlıklı bireylerin tükürüklerindeki *S. mutans* miktarini inceledikleri çalışmalarında pSS'li grupta kontrol grubuna göre daha yüksek miktar *S. mutans* saptanmıştır (Kolavic ve ark 1997). Bu çalışmaların aksine, Leung ve ark.'ları yaptıkları çalışmada pSS'li grup ile kontrol grubunu, uyarılmış toplam tükürükte ve çürüksüz supragingival plak örneklerinde *S. mutans* prevalans ve konsantrasyonunu açısından karşılaştırmalı olarak incelemişlerdir. Çalışmanın sonucunda iki grup arasında hem tükürükte hem de supragingival plakta *S. mutans* prevalansı ve konsantrasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir (Leung ve ark 2007). Eliasson ve ark.'ları çalışmalarında aynı yaştaki, aynı mevcut diş sayısına ve tükürük akış hızına sahip pSS'li bireylerden oluşan grupla radyoterapi görmüş bireylerden oluşan grubun *S. mutans* miktarını karşılaştırmışlardır. Gruplar arasında *S. mutans* sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir (Eliasson ve ark 2006). Çelenligil ve ark.'ları tarafından, SS'li hastaların ve kontrol grubunun serum örneklerinde, ELISA yöntemiyle antikor analizi yapılan çalışmada, iki grup arasında *S. mutans* antikor seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmadığı rapor edilmiştir (Çelenligil ve ark 1998). Bu çalışmada da supragingival plak örneklerinin kantitatif PCR analizi ile incelenmesi sonucunda *S. mutans* miktarı açısından pSS'li ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. Bu çalışmadaki ve daha önceki çalışmalardaki bakteri tayin yöntemindeki farklılıklar karşılaştırmayı güçleştirmektedir.

Periodontal hastalık patogenezindeki rolü açısından, Socransky'nin yaptığı sınıflamada *P. gingivalis*, *T. denticola*, *T.forsythia* en patojen bakterilerin yer aldığı kırmızı komplekste bulunmaktadır (Socransky ve ark 1998). Bu çalışmada da subgingival plak örneklerinde kırmızı kompleksin önemli üyeleri olan bu 3 bakteri üzerinde çalışılmıştır.

Çelenligil ve ark.'larının ELISA yöntemiyle bakteri antikor analizi yaptıkları çalışmalarında, SS'li hastaların serum örneklerinde kontrol grubuna göre yüksek miktarda *P. gingivalis* ve *A. actinomycetemcomitans* antibody seviyesi olduğunu rapor etmişlerdir (Çelenligil ve ark 1998). Daha önceki çalışmalarda da çeşitli periodontal hastalıklarda *P. gingivalis* ve *A.* actinomycetemcomitans antikor

seviyelerinin miktarının artmış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca serumdaki *P.gingivalis* antikor miktarı ile periodontal yıkımın pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir (Humoral 1990, Ashimoto ve ark 1996, Umeda ve ark 1998). Sistemik olarak sağlıklı bireylerde periodontal hastalık şiddetiyle korele bir şekilde artmış antikor yanıtı alınırken, SS'li hastalarda hafif periodontal hastalıkta yüksek antikor yanıtı saptanmıştır. Bu durum, periodontal yıkımında periodontopatejenlerle beraber konak cevabının da etkili olduğu ve otoimmün hastalıklarda bu konak cevabının değişmiş olduğu şeklinde açıklanmaktadır (Çelenligil ve ark 1998). Kuru ve ark.'ları subgingival plak örneklerinde *P. gingivalis, T. denticola, T. forsythia'*nın da içinde bulunduğu periodontopatojenlerin PCR tekniğiyle analizini yaptıkları çalışmalarında pSS, sSS ve kontrol grupları arasında istatistiksel bir fark bulunmadığını göstermişlerdir. Çalışmacılar, çalışmada kullandıkları yöntemle SS'li hastalar için spesifik bir mikroorganizma tespit edemediklerini belirtmişlerdir (Kuru ve ark 2002). Subgingival ekoloji üzerinde birçok faktör etkilidir. Bakteri-bakteri arası, bakteri-konak arası yapısal ve fizyolojik etkileşimlerin halen net olarak aydınlatılamaması subgingival ekolojiyi anlamamızı zorlaştırmaktadır. Subgingival plağın besin ve tamponlama gibi ihtiyaçları tükürüktense daha çok DOS tarafından sağlandığına inanılmaktadır (Hillman 1996). Bu sebepten tükürük akış hızı ve kompozisyonunun subgingival flora üzerine direk etkisi olmadığını öne süren çalışmalar mevcuttur (Ashimoto ve ark 1996, Umeda ve ark 1998). Subgingival plak örneklerinde kantitatif PCR analizi yapılan bu çalışmada pSS'li grupta kontrol grubuna göre *P. gingivalis*, *T.denticola* ve *T. forsythia* seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen pSS'li hastaların kullandıkları immün modülatör ilaçların, patojen bakterilere karşı konağın verdiği cevabı çeşitli derecelerde baskıladığı ve bunun sonucunda pSS'li grupta yüksek bakteri konsantrasyonu tespit edilmesine rağmen bu durumun klinik tabloya aynı oranda yansımadığı düşünülmektedir. Yeni teşhis konulmuş tedaviye henüz başlanmamış SS'li bireylerin değerlendirildiği bir çalışma grubu değerlendirilseydi farklı sonuçların elde edilebileceği göz ardı edilmemelidir. Bu nedenle hiç ilaç kullanmamış veya ilaç kullanım süresi, kullanılan ilaç tipine göre farklı alt-grupların oluşturulabildiği ve birey sayısının daha fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca SS'li bireylerin, periodontal tedavi sonrası da izlendiği ve değerlendirildiği, uzun izlem periyodları olan çalışmaların da faydalı olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada sekonder SS'li bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Ayrıca sSS'li bireylerin, bu çalışmada değerlendirilen parametreler açısından pSS'li bireyler ile kıyaslanmasının faydalı olabileceğine de inanılmaktadır. Sekonder SS'li hastaların ve farklı şiddette periodontal hastalığı olan bireylerin dahil edildiği daha geniş hasta gruplarında, uzun izlem periyodları olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 5. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Sjögren ve kontrol grubunda demografik veriler ve klinik parametreler benzer tespit edildi.
2. Tükürük akış hızı Sjögren grubunda kontrol grubuna göre düşük seviyede saptandı.
3. Kontrol ve Sjögren grubu tükürük örneklerinde, sitokin ve hs-CRP total miktar düzeylerinin benzer olduğu görüldü.
4. Tükürük örneklerinde sitokin konsantrasyon düzeyleri, Sjögren grubunda kontrol grubuna göre yüksek miktarda saptanırken, hs-CRP konsantrasyon düzeyi her iki grupta da benzer seviyede tespit edildi.
5. DOS örneklerinde sitokin ve hs-CRP total miktar ve konsanstrasyon düzeyleri değerlendirildiğinde iki grup arasında farklılık kaydedilmedi.
6. Mikrobiyolojik parametreler değerlendirildiğinde supragingival plak örneklerinde *S. mutans* düzeyi her iki grupta benzer seviyede tespit edilirken, subgingival plak örneklerinde *P.gingivalis*, *T. forsythia* ve *T. denticola* düzeyleri Sjögren grubunda kontrol grubuna kıyasla yüksek miktarda saptandı.
7. Sjögren sendromlu hastaların tükürük örneklerinde sitokinlerin total miktar seviyelerinin değerlendirildiği herhangi bir çalışmaya literatürde rastlanmadı. Bu çalışma sonuçlarına göre saptanan total miktar sitokin seviyelerindeki benzerlik; hastaların kullanmış oldukları ilaçların, bu ilaçların kullanım sıklığının ve dozunun, hastalığın şiddetinin farklı olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.
8. Yeni teşhis konulan primer SS'li, sekonder SS'li ve kontrol gruplarından oluşan, daha fazla hasta sayılı, uzun dönem takipli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 6. KAYNAKLAR


Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE, 2005. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. Journal of clinical microbiology, 43, 11, 5721-32.

Abrão ALP, Falcao DP, de Amorim RFB, Bezerra ACB, Pombeiro GAN, Guimarães LJ, Fregni F, Silva LP, da Mota LMH, 2016. Salivary proteomics: A new adjuvant approach to the early diagnosis of familial juvenile systemic lupus erythematosus. Medical hypotheses, 89, 97-100.

Aceti A, Taliani G, Sorice M, Amendolea M, 1992. HCV and Sjögren's syndrome. The Lancet, 339, 8806, 1425-6.

Afonso AA, Monroy D, Stern ME, Feuer WJ, Tseng SC, Pflugfelder SC, 1999. Correlation of tear fluorescein clearance and Schirmer test scores with ocular irritation symptoms. Ophthalmology, 106, 4, 803-10.

Agarwal P, 2003. Immunopathogenesis of Sjögren's syndrome. J Indian Rheumatol Assoc, 11, 71-5.

Al-Hashimi I, 2001. The management of Sjoögren's syndrome in dental practice. The Journal of the American Dental Association, 132, 10, 1409-17.

Al-Rasheed A, Scheerens H, Rennick D, Fletcher H, Tatakis D, 2003. Accelerated alveolar bone loss in mice lacking interleukin-10. Journal of dental research, 82, 8, 632-5.

Al-Hashimi I, Khuder S, Haghighat N, Zipp M, 2001. Frequency and predictive value of the clinical manifestations in Sjögren's syndrome. Journal of oral pathology & medicine, 30, 1, 1-6.

Al-Rasheed A, Scheerens H, Srivastava AK, Rennick DM, Tatakis DN, 2004. Accelerated alveolar bone loss in mice lacking interleukin-10: late onset. Journal of periodontal research, 39, 3, 194-8.

AlmståhI A, Wikström M, Stenberg I, Jakobsson A, Fagerberg-Mohlin B, 2003. Oral microbiota associated with hyposalivation of different origins. Oral microbiology and immunology, 18, 1, 1-8.

Almståhl A, Kroneld U, Tarkowski A, Wikström M, 1999. Oral microbial flora in Sjogren's syndrome. The Journal of rheumatology, 26, 1, 110-4.

Almståhl A, Wikström M, Kroneld U, 2001. Microflora in oral ecosystems in primary Sjögren's syndrome. The Journal of rheumatology, 28, 5, 1007-13.

Amar S, Van Dyke T, Eugster H-P, Schultze N, Koebel P, Bluethmann H, 1994. Tumor necrosis factor (TNF)-induced cutaneous necrosis is mediated by TNF receptor 1. Journal of inflammation, 47, 4, 180-9.

Amin AR, Dave M, Attur M, Abramson SB, 2000. COX-2, NO, and cartilage damage and repair. Current rheumatology reports, 2, 6, 447-53.

Antoniazzi RP, Miranda LA, Zanatta FB, Islabao AG, Gustafsson A, Chiapinotto GA, Oppermann RV, 2009. Periodontal conditions of individuals with Sjögren's syndrome. Journal of periodontology, 80, 3, 429-35.

Armitage GC, 1995. Clinical evaluation of periodontal diseases. Periodontology 2000, 7, 1, 39-53.

Armitage GC, 1999. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. Annals of periodontology, 4, 1, 1-6.

Armitage GC, 2004. Analysis of gingival crevice fluid and risk of progression of periodontitis. Periodontology 2000, 34, 1, 109-19.

Arrago J, Rain J, Brocheriou C, Rocher F, 1987. Scintigraphy of the salivary glands in Sjögen's syndrome. Journal of clinical pathology, 40, 12, 1463-7.

Asadullah K, Sterry W, Trefzer U, 2002. Cytokine therapy in dermatology. Experimental dermatology, 11, 2, 97-106.

Ashimoto A, Chen C, Bakker I, Slots J, 1996. Polymerase chain reaction detection of 8 putative periodontal pathogens in subgingival plaque of gingivitis and advanced periodontitis lesions. Oral microbiology and immunology, 11, 4, 266-73.

Atkinson JC FP, 1992. Salivary gland dysfunction. Clin Geriatr Med, 8, 3, 499-511.

Aung W, Yamada I, Umehara I, Ohbayashi N, Yoshino N, Shibuya H, 2000. with Quantitative Salivary Gland Scintigraphy and Contrast Sialography.
Avila M, Ojcius DM, Yilmaz Ö, 2009. The oral microbiota: living with a permanent guest. DNA and cell biology, 28, 8, 405-11.
Bachrach G, Muster Z, Raz I, Chaushu G, Stabholz A, Nussbaum G, Gutner M, Chaushu S, 2008. Assessing the levels of immunoglobulins in the saliva of diabetic individuals with periodontitis using checkerboard immunodetection. Oral diseases, 14, 1, 51-9.
Baker PJ, 2000. The role of immune responses in bone loss during periodontal disease. Microbes and Infection, 2, 10, 1181-92.
Barkhordar R, Hayashi C, Hussain M, 1999. Detection of interleukin-6 in human dental pulp and periapical lesions. Dental Traumatology, 15, 1, 26-7.
Bartold PM, Haynes DR, 1991. Interleukin-6 production by human gingival fibroblasts. Journal of periodontal research, 26, 4, 339-45.
Bartold PM, Narayanan AS, 2006. Molecular and cell biology of healthy and diseased periodontal tissues. Periodontology 2000, 40, 1, 29-49.
Baudet-Pommel M, Albuisson E, Kemeny J, Falvard F, Ristori J, Fraysse M, Sauvezie B, 1994. Early dental loss in Sjögren's syndrome: histologic correlates. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, 78, 2, 181-6.
Beikler T, Peters U, Ehmke B, Flemmig TF, 2003. Sequence analysis of kgp in Porphyromonas gingivalis isolates from periodontitis patients. Oral microbiology and immunology, 18, 6, 393-7.
Berglundh T, Donati M, 2005. Aspects of adaptive host response in periodontitis. Journal of clinical periodontology, 32, s6, 87-107.
Bertorello R, Cordone M, Contini P, Rossi P, Indiveri F, Puppo F, Cordone G, 2004. Increased levels of interleukin-10 in saliva of Sjögren's syndrome patients. Correlation with disease activity. Clinical and experimental medicine, 4, 3, 148-51.
Boutaga K, Savelkoul PH, Winkel EG, van Winkelhoff AJ, 2007. Comparison of subgingival bacterial sampling with oral lavage for detection and quantification of periodontal pathogens by real-time polymerase chain reaction. Journal of periodontology, 78, 1, 79-86.
Boutsi EA, Paikos S, Dafni UG, Moutsopoulos HM, Skopouli FN, 2000. Dental and periodontal status of Sjögren's syndrome. Journal of clinical periodontology, 27, 4, 231-5.
Bozkurt FY, Berker E, Akkus S, Bulut S, 2000. Relationship between interleukin-6 levels in gingival crevicular fluid and periodontal status in patients with rheumatoid arthritis and adult periodontitis. Journal of Periodontology, 71, 11, 1756-60.
Brill N, 1960. Gingival conditions related to flow of tissue fluid into gingival pockets. Acta Odontologica Scandinavica, 18, 4, 421-46.
Camhi SM, Stefanick ML, Ridker PM, Young DR, 2010. Changes in C-reactive protein from low-fat diet and/or physical activity in men and women with and without metabolic syndrome. Metabolism, 59, 1, 54-61.
Cauli A, Yanni G, Pitzalis C, Challacombe S, Panayi GS, 1995. Cytokine and adhesion molecule expression in the minor salivary glands of patients with Sjögren's syndrome and chronic sialoadenitis. Annals of the rheumatic diseases, 54, 3, 209-15.
Cengiz A, Mısırlıgil A, Aydın MT, 2004. Diş Hekimliğinde Genel ve Özel Mikrobiyoloji. 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi.
Cervera R, Garcia-Carrasco M, Font J, Ramos M, Reverter J, Munoz F, Miret C, Espinosa G, Ingelmo M, 1996. Antiphospholipid antibodies in primary Sjogren's syndrome: prevalence and clinical significance in a series of 80 patients. Clinical and experimental rheumatology, 15, 4, 361-5.
Champagne CM, Buchanan W, Reddy MS, Preisser JS, Beck JD, Offenbacher S, 2003. Potential for gingival crevice fluid measures as predictors of risk for periodontal diseases. Periodontology 2000, 31, 1, 167-80.
Champey J, Corruble E, Gottenberg Je, Buhl C, Meyer T, Caudmont C, Bergé E, Pellet J, Hardy P, Mariette X, 2006. Quality of life and psychological status in patients with

primary Sjögren's syndrome and sicca symptoms without autoimmune features. Arthritis Care & Research, 55, 3, 451-7.
Chan E, McLaughlin R, 2000. Taxonomy and virulence of oral spirochetes. Oral microbiology and immunology, 15, 1, 1-9.
Charon NW, Goldstein SF, 2002. Genetics of motility and chemotaxis of a fascinating group of bacteria: the spirochetes. Annual Review of Genetics, 36, 1, 47-73.
Chisholm D, Mason D, 1968. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease. Journal of clinical pathology, 21, 5, 656-60.
Cimasoni G, 1982. Crevicular fluid updated. Monographs in oral science, 12, III-VII, 1-152.
Currie CJ, Poole CD, Conway P, 2008. Evaluation of the association between the first observation and the longitudinal change in C-reactive protein, and all-cause mortality. Heart, 94, 4, 457-62.
Çelenligil H, Eratalay K, Kansu E, Ebersole JL, 1998. Periodontal status and serum antibody responses to oral microorganisms in Sjögren's syndrome. Journal of periodontology, 69, 5, 571-7.
d'Elia HF, Bjurman C, Rehnberg E, Kvist G, Konttinen Y, 2009. Interleukin 6 and its soluble receptor in a central role at the neuroimmunoendocrine interface in Sjögren syndrome: an explanatory interventional study. Annals of the rheumatic diseases, 68, 2, 285-6.
Dahle UR, Titterud Sunde P, Tronstad L, 2003. Treponemes and endodontic infections. Endodontic Topics, 6, 1, 160-70.
Dahle UR, Tronstad L, Olsen I, 1993. Spirochaetes in oral infections. Dental Traumatology, 9, 3, 87-94.
Daniels T, Benn D, 1996. Is sialography effective in diagnosing the salivary component of Sjögren's syndrome? Advances in dental research, 10, 1, 25-8.
Daniels T, Fox P, 1992. Salivary and oral components of Sjogren's syndrome. Rheumatic diseases clinics of North America, 18, 3, 571-89.
Daniels TE, Whitcher JP, 1994. Association of patterns of labial salivary gland inflammation with keratoconjunctivitis sicca. Arthritis & Rheumatism, 37, 6, 869-77.
Darveau RP, Tanner A, Page RC, 1997. The microbial challenge in periodontitis. Periodontology 2000, 14, 1, 12-32.
Delaleu N, Jonsson MV, Appel S, Jonsson R, 2008. New concepts in the pathogenesis of Sjögren's syndrome. Rheumatic Disease Clinics of North America, 34, 4, 833-45.
Dewhirst F, Izard J, Paster B, Tanner A, Wade W, Yu W, Chen T, 2008. The human oral microbiome database. Journal vol, 5.
Dinarello CA, 2000. Proinflammatory cytokines. Chest Journal, 118, 2, 503-8.
Dinarello CA, 2009. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. Annual review of immunology, 27, 519-50.
Dinarello CA, 2011. A clinical perspective of IL-1β as the gatekeeper of inflammation. European journal of immunology, 41, 5, 1203-17.
Dye BA, Choudhary K, Shea S, Papapanou PN, 2005. Serum antibodies to periodontal pathogens and markers of systemic inflammation. Journal of clinical periodontology, 32, 12, 1189-99.
Dzink J, Socransky S, Haffajee A, 1988. The predominant cultivable microbiota of active and inactive lesions of destructive periodontal diseases. Journal of clinical periodontology, 15, 5, 316-23.
Ebersole JL, Cappelli D, 2000. Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. Periodontology 2000, 23, 1, 19-49.
Ebersole JL, Cappelli D, Mathys EC, Steffen MJ, Singer RE, Montgomery M, Mott GE, Novak MJ, 2002. Periodontitis in humans and non-human primates: oral-systemic linkage inducing acute phase proteins. Annals of periodontology, 7, 1, 102-11.
Eliasson L, Carlén A, Almståhl A, Wikström M, Lingström P, 2006. Dental plaque pH and micro-organisms during hyposalivation. Journal of dental research, 85, 4, 334-8.
Ellen RP, Dawson JR, Yang PF, 1994. Treponema denficola as a model for polar adhesion and cytopathogenicity of spirochetes. Trends in microbiology, 2, 4, 114-9.

Ellen RP, Ko KS-C, Lo C-M, Grove DA, Ishihara K, 2000. Insertional inactivation of the prtP gene of Treponema denticola confirms dentilisin's disruption of epithelial junctions. Journal of molecular microbiology and biotechnology, 2, 4, 581-6.

Ellen RP, Song M, McCulloch C, 1994. Degradation of endogenous plasma membrane fibronectin concomitant with Treponema denticola 35405 adhesion to gingival fibroblasts. Infection and immunity, 62, 7, 3033-7.

Erdemir EO, Duran I, Haliloglu S, 2004. Effects of smoking on clinical parameters and the gingival crevicular fluid levels of IL-6 and TNF-α in patients with chronic periodontitis. Journal of clinical periodontology, 31, 2, 99-104.

Erdemir EO, Mısırlıoğlu M, Nalçacı R, Apan T, Demirer S, 2007. Kronik periodontitisli hastalarda başlangıç periodontal tedavinin klinik parametreler ve dişeti oluğu sıvısı IL-6 ve IL-8 miktarı üzerine etkisi. Turkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences, 13, 2, 41-7.

Ergun S, Çekici A, Topcuoglu N, Migliari D-A, Külekçi G, Tanyeri H, Isik G, 2010. Oral status and Candida colonization in patients with Sjögren's Syndrome. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 15, 2, e310-5.

Fejerskov O, Kidd E, 2009. Dental caries: the disease and its clinical management, John Wiley & Sons, p.

Feng Z, Weinberg A, 2006. Role of bacteria in health and disease of periodontal tissues. Periodontology 2000, 40, 1, 50-76.

Fenno JC, Wong G, Hannam PM, Müller K, Leung WK, McBride BC, 1997. Conservation of msp, the gene encoding the major outer membrane protein of oral Treponema spp. Journal of bacteriology, 179, 4, 1082-9.

Fiorentino DF, Zlotnik A, Mosmann T, Howard M, O'garra A, 1991. IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. The Journal of Immunology, 147, 11, 3815-22.

Firestein G, Budd R, Harris E, 2008. McInnes IB, Ruddy S, Sergent JS. Kelleys textbook of rheumatology, 2v 8th ed. Philadelphia: Saunders.

Fisman EZ, Motro M, Tenenbaum A, 2003. Cardiovascular diabetology in the core of a novel interleukins classification: the bad, the good and the aloof. Cardiovascular diabetology, 2, 1, 11.

Fonseca J, Santos M, Canhao H, Choy E, 2009. Interleukin-6 as a key player in systemic inflammation and joint destruction. Autoimmunity reviews, 8, 7, 538-42.

Font J, Ramos-Casals M, de la Red G, Pou A, Casanova A, García-Carrasco M, Cervera R, Molina JA, Valls J, Bové A, 2003. Pure sensory neuropathy in primary Sjögren's syndrome. Longterm prospective followup and review of the literature. The Journal of rheumatology, 30, 7, 1552-7.

Fox PC, Grisius MM, Bermudez DK, Sun D, 1998. Cytokine mRNA expression in labial salivary glands and cytokine secretion in parotid saliva in Sjögren's syndrome. In: Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes 2. Eds: Springer, p. 909-15.

Fox RI, 2005. Sjögren's syndrome. The Lancet, 366, 9482, 321-31.

Fox RI, Liu AY, 2006. Sjögren's syndrome in dermatology. Clinics in dermatology, 24, 5, 393-413.

Gabay C, Kushner I, 1999. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. New England Journal of Medicine, 340, 6, 448-54.

García-Carrasco M, Fuentes-Alexandro S, Escárcega RO, Salgado G, Riebeling C, Cervera R, 2006. Pathophysiology of Sjögren's syndrome. Archives of medical research, 37, 8, 921-32.

Gaston J, Rowe M, Bacon P, 1990. Sjogren's syndrome after infection by Epstein-Barr virus. The Journal of rheumatology, 17, 4, 558-61.

Gazzinelli RT, Oswald IP, James SL, Sher A, 1992. IL-10 inhibits parasite killing and nitrogen oxide production by IFN-gamma-activated macrophages. The Journal of Immunology, 148, 6, 1792-6.

Gemmell E, Seymour G, 1998. Cytokine profiles of cells extracted from humans with periodontal diseases. Journal of dental research, 77, 1, 16-26.

Genco R, Slots J, 1984. Host responses in periodontal diseases. Journal of dental research, 63, 3, 441-51.
Genco RJ, 1992. Host Responses in Periodontal Diseases: Current Concepts*. Journal of periodontology, 63, 4s, 338-55.
Genco RJ, Goldman H, Cohen D, 1990. Classification and clinical and radiographic features of periodontal disease. Contemporary Periodontics, 139.
Giannopoulou C, Kamma JJ, Mombelli A, 2003. Effect of inflammation, smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level. Journal of clinical periodontology, 30, 2, 145-53.
Glurich I, Grossi S, Albini B, Ho A, Shah R, Zeid M, Baumann H, Genco RJ, De Nardin E, 2002. Systemic inflammation in cardiovascular and periodontal disease: comparative study. Clinical and diagnostic laboratory immunology, 9, 2, 425-32.
Goi G, Baquero-Herrera C, Licastro F, Dogliotti G, Corsi M, 2006. Advanced oxidation protein products (AOPP) and high-sensitive C-reactive protein (hs-CRP) in an "atheroma-free model": Down's syndrome. International journal of cardiology, 113, 3, 427-9.
Gold SI, 1985. Periodontics. The past. Journal of clinical periodontology, 12, 3, 171-89.
Gomes-Filho IS, Freitas Coelho JM, da Cruz SS, Passos JS, Teixeira de Freitas CO, Aragão Farias NS, Amorim da Silva R, Silva Pereira MN, Lima TL, Barreto ML, 2011. Chronic periodontitis and C-reactive protein levels. Journal of periodontology, 82, 7, 969-78.
Greenspan J, Daniels T, Talal N, Sylvester R, 1974. The histopathology of Sjögren's syndrome in labial salivary gland biopsies. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, 37, 2, 217-29.
Grenier D, 1992. Nutritional interactions between two suspected periodontopathogens, Treponema denticola and Porphyromonas gingivalis. Infection and immunity, 60, 12, 5298-301.
Grisius M, Bermudez D, Fox P, 1997. Salivary and serum interleukin 6 in primary Sjogren's syndrome. The Journal of rheumatology, 24, 6, 1089-91.
Gupta G, 2013. Gingival crevicular fluid as a periodontal diagnostic indicator-II: Inflammatory mediators, host-response modifiers and chair side diagnostic aids. Journal of medicine and life, 6, 1, 7.
Güner İ, Özmen D, Bayındır O, 1997. Sitokinler. Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences, 17, 2, 65-74.
Haapasalo M, Müller K, Uitto V, Leung W, McBride B, 1992. Characterization, cloning, and binding properties of the major 53-kilodalton Treponema denticola surface antigen. Infection and immunity, 60, 5, 2058-65.
Hajishengallis G, Martin M, Sojar HT, Sharma A, Schifferle RE, DeNardin E, Russell MW, Genco RJ, 2002. Dependence of bacterial protein adhesins on toll-like receptors for proinflammatory cytokine induction. Clinical and diagnostic laboratory immunology, 9, 2, 403-11.
Halse A, Tengner P, Wahren-Herlenius M, Haga H, Jonsson R, 1999. Increased frequency of cells secreting interleukin-6 and interleukin-10 in peripheral blood of patients with primary Sjögren's syndrome. Scandinavian journal of immunology, 49, 5, 533-8.
Hansen A, Lipsky PE, Dörner T, 2005. Immunopathogenesis of primary Sjögren's syndrome: implications for disease management and therapy. Current opinion in rheumatology, 17, 5, 558-65.
Hansson GK, Libby P, 2006. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. Nature Reviews Immunology, 6, 7, 508-19.
Hennekens CH, Lee I-M, Cook NR, Hebert PR, Karlson EW, LaMotte F, Manson JE, Buring JE, 1996. Self-reported breast implants and connective-tissue diseases in female health professionals: a retrospective cohort study. Jama, 275, 8, 616-21.
Herod EL, 1994. The use of milk as a saliva substitute. Journal of public health dentistry, 54, 3, 184-9.

Hillman J, 1996. Principles of microbial ecology and their application to xerostomia-associated opportunistic infections of the oral cavity. Advances in dental research, 10, 1, 66-8.

Hock J, Krishnan V, Onyia J, Bidwell J, Milas J, Stanislaus D, 2001. Osteoblast apoptosis and bone turnover. Journal of Bone and Mineral Research, 16, 6, 975-84.

Hong DS, Angelo LS, Kurzrock R, 2007. Interleukin-6 and its receptor in cancer. Cancer, 110, 9, 1911-28.

Humoral IGAO, 1990. Systemic humoral immune responses in periodontal disease.

Irshad M, van der Reijden WA, Crielaard W, Laine ML, 2012. In vitro invasion and survival of Porphyromonas gingivalis in gingival fibroblasts; role of the capsule. Archivum immunologiae et therapiae experimentalis, 60, 6, 469-76.

Jabs DA, Gérard HC, Wei Y, Campbell AL, Hudson AP, Akpek EK, Lee B, Prendergast RA, Whittum-Hudson JA, 2004. Inflammatory mediators in autoimmune lacrimal gland disease in MRL/Mpj mice. Investigative ophthalmology & visual science, 45, 7, 2293-8.

Johansson Å, Nakken B, Sundler M, Lindqvist AKB, Johannesson M, Alarcón-Riquelme M, Bolstad AI, Humphreys-Beher MG, Jonsson R, Skarstein K, 2002. The genetic control of sialadenitis versus arthritis in a NOD. Q× B10. Q F2 cross. European journal of immunology, 32, 1, 243-50.

Jonsson R, Moen K, Vestrheim D, Szodoray P, 2002. Current issues in Sjögren's syndrome. Oral diseases, 8, 3, 130-40.

Jureti M, Cerovi R, Belušić-Gobi M, Pršo IB, Kqiku L, Špalj S, Pezelj-Ribari S, 2013. Short Communication Salivary Levels of TNF-α and IL-6 in Patients with Oral Premalignant and Malignant Lesions. Folia Biologica (Praha), 59, 99-102.

Kabasakal Y, Kitapcioglu G, Turk T, Öder G, Durusoy R, Mete N, Egrilmez S, Akalin T, 2006. The prevalence of Sjögren's syndrome in adult women. Scandinavian journal of rheumatology, 35, 5, 379-83.

Kalk WW, Vissink A, Spijkervet FK, Möller JM, Roodenburg JL, 2001. Morbidity from parotid sialography. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 92, 5, 572-5.

Kang E, Lee Y, Hyon J, Yun P, Song Y, 2011. Salivary cytokine profiles in primary Sjögren's syndrome differ from those in non-Sjögren sicca in terms of TNF-α levels and Th-1/Th-2 ratios. Clinical and Experimental Rheumatology-Incl Supplements, 29, 6, 970.

Kassan SS, Moutsopoulos HM, 2004. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. Archives of Internal Medicine, 164, 12, 1275-84.

Katsifis GE, Moutsopoulos NM, Wahl SM, 2007. T lymphocytes in Sjögren's syndrome: contributors to and regulators of pathophysiology. Clinical reviews in allergy & immunology, 32, 3, 252-64.

Katsifis GE, Rekka S, Moutsopoulos NM, Pillemer S, Wahl SM, 2009. Systemic and local interleukin-17 and linked cytokines associated with Sjögren's syndrome immunopathogenesis. The American journal of pathology, 175, 3, 1167-77.

Kaufman E, Lamster IB, 2000. Analysis of saliva for periodontal diagnosis. Journal of clinical periodontology, 27, 7, 453-65.

Kaufman E, Lamster IB, 2002. The diagnostic applications of saliva—a review. Critical Reviews in Oral Biology & Medicine, 13, 2, 197-212.

Kaya S, 1997. Tükürük bezi hastalıkları. Güneş Kitabevi, Ankara.

Kinane DF, 2001. Causation and pathogenesis of periodontal disease. Periodontology 2000, 25, 1, 8-20.

Kirkwood KL, Cirelli JA, Rogers JE, Giannobile WV, 2007. Novel host response therapeutic approaches to treat periodontal diseases. Periodontology 2000, 43, 1, 294-315.

Kolavic SA, Gibson G, Al-Hashimi I, Guo IY, 1997. The level of cariogenic microlorganisms in patients with Sjögren's syndrome. Special Care in Dentistry, 17, 2, 65-9.

Kolenbrander PE, London J, 1993. Adhere today, here tomorrow: oral bacterial adherence. Journal of bacteriology, 175, 11, 3247.
Kones R, 2010. Rosuvastatin, inflammation, C-reactive protein, JUPITER, and primary prevention of cardiovascular disease–a perspective. Drug Des Devel Ther, 4, 4, 383-413.
Kono Y, Beagley K, Fujihashi K, McGhee J, Taga T, Hirano T, Kishimoto T, Kiyono H, 1991. Cytokine regulation of localized inflammation. Induction of activated B cells and IL-6-mediated polyclonal IgG and IgA synthesis in inflamed human gingiva. The Journal of immunology, 146, 6, 1812-21.
Kornman KS, Page RC, Tonetti MS, 1997. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. Periodontology 2000, 14, 1, 33-53.
Kuru B, McCullough M, Yilmaz S, Porter S, 2002. Clinical and microbiological studies of periodontal disease in Sjögren's syndrome patients. Journal of clinical periodontology, 29, 2, 92-1.
Kurzban G, Chu L, Ebersole J, Holt S, 1999. Sulfhemoglobin formation in human erythrocytes by cystalysin, an L-cysteine desulfhydrase from Treponema denticola. Oral microbiology and immunology, 14, 3, 153-64.
Laine M, Appelmelk B, Winkelhoff Av, 1996. Novel polysaccharide capsular serotypes in Porphyromonas gingivalis. Journal of periodontal research, 31, 4, 278-84.
Laine M, Farre M, Garcia-González M, Van Dijk L, Ham A, Winkel E, Crusius J, Vandenbroucke J, Van Winkelhoff A, Pena A, 2001. Polymorphisms of the interleukin-1 gene family, oral microbial pathogens, and smoking in adult periodontitis. Journal of Dental Research, 80, 8, 1695-9.
Laine M, Porola P, Udby L, Kjeldsen L, Cowland JB, Borregaard N, Hietanen J, Ståhle M, Pihakari A, Konttinen YT, 2007. Low salivary dehydroepiandrosterone and androgen-regulated cysteine-rich secretory protein 3 levels in Sjögren's syndrome. Arthritis & Rheumatism, 56, 8, 2575-84.
Lamster IB, Hartley LJ, Vogel RI, 1985. Development of a Biochemical Profile for Gingival Crevicular Fluid: Methodological Considerations and Evaluation of Collagen-Degrading and Ground Substance-Degrading Enzyme Activity during Experimental Gingivitis*. Journal of periodontology, 56, 11s, 13-21.
Lang NP, Adler R, Joss A, Nyman S, 1990. Absence of bleeding on probing an indicator of periodontal stability. Journal of Clinical Periodontology, 17, 10, 714-21.
Lang NP, Brägger U, 1991. Periodontal diagnosis in the 1990s. Journal of clinical periodontology, 18, 6, 370-9.
Lang NP, Tonetti MS, 1996. Periodontal diagnosis in treated periodontitis. Journal of Clinical Periodontology, 23, 3, 240-50.
Lappin D, MacLeod C, Kerr A, Mitchell T, Kinane D, 2001. Anti-inflammatory cytokine IL-10 and T cell cytokine profile in periodontitis granulation tissue. Clinical & Experimental Immunology, 123, 2, 294-300.
Lee M, Rutka J, Slomovic A, McComb J, Bailey D, Bookman A, 1998. Establishing guidelines for the role of minor salivary gland biopsy in clinical practice for Sjogren's syndrome. The Journal of rheumatology, 25, 2, 247-53.
Lemp MA, Foulks GN, 2007. The definition and classification of dry eye disease. Ocul. Surf, 5, 2, 75-92.
Leung K, Leung W, McMillan A, 2007. Supra-gingival microbiota in Sjögren’s syndrome. Clinical oral investigations, 11, 4, 415-23.
Leung K, McMillan AS, Leung WK, Wong M, Lau CS, Mok TM, 2004. Oral health condition and saliva flow in southern Chinese with Sjögren's syndrome. International dental journal, 54, 3, 159-65.
Liljenberg B, Lindhe J, 1980. Juvenile periodontitis. Journal of Clinical Periodontology, 7, 1, 48-61.
Lindhe J, Karring T, Lang NP, 2003. Clinical periodontology and implant dentistry, Blackwell Munksgaard Copenhagen, p.

Liu J, Duan Y, 2012. Saliva: A potential media for disease diagnostics and monitoring. Oral oncology, 48, 7, 569-77.
Liu YCG, Lerner UH, Teng YTA, 2010. Cytokine responses against periodontal infection: protective and destructive roles. Periodontology 2000, 52, 1, 163-206.
Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, Osinbowale O, Trevisan M, Levison ME, Taubert KA, Newburger JW, Gornik HL, Gewitz MH, 2012. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association? A scientific statement from the American Heart Association. Circulation, 125, 20, 2520-44.
López-García P, Moreira D, 2008. Tracking microbial biodiversity through molecular and genomic ecology. Research in microbiology, 159, 1, 67-73.
Löe H, Silness J, 1963. Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. Acta odontologica scandinavica, 21, 6, 533-51.
Löe H, Theilade E, Jensen SB, 1965. Experimental gingivitis in man. Journal of periodontology, 36, 3, 177-87.
Madianos P, Bobetsis Y, Kinane D, 2005. Generation of inflammatory stimuli: how bacteria set up inflammatory responses in the gingiva. Journal of Clinical Periodontology, 32, s6, 57-71.
Mandel I, Wotman S, 1975. The salivary secretions in health and disease. Oral sciences reviews, 8, 25-47.
Mantovani A, Sozzani S, Locati M, Allavena P, Sica A, 2002. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. Trends in immunology, 23, 11, 549-55.
Marakoğlu İ, Özdemir H, 2004. Periodontopatojenler. Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2, 7, 52-9.
Marsh P, 1992. Microbiological aspects of the chemical control of plaque and gingivitis. Journal of Dental Research, 71, 7, 1431-8.
Marsh PD, Martin MV, Lewis MA, Williams D, 2009. Oral microbiology, Elsevier Health Sciences, p.
Márton K, Boros I, Varga G, Zelles T, Fejérdy P, Zeher M, Nagy G, 2006. Evaluation of palatal saliva flow rate and oral manifestations in patients with Sjögren's syndrome. Oral diseases, 12, 5, 480-6.
Matsumoto M, Mariathasan S, Nahm MH, Baranyay F, Peschon JJ, Chaplin DD, 1996. Role of lymphotoxin and the type I TNF receptor in the formation of germinal centers. Science, 271, 5253, 1289-91.
Mikulicz J, 1892. Uber eine eigenartige symmetrische Erkrankung der Tranen-und Mundspeicheldrusen. Beitr. Chir. Fortschr. Stuttgart, 610.
Montebugnoli L, Servidio D, Miaton R, Prati C, Tricoci P, Melloni C, Melandri G, 2005. Periodontal health improves systemic inflammatory and haemostatic status in subjects with coronary heart disease. Journal of clinical periodontology, 32, 2, 188-92.
Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A, 2001. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. Annual review of immunology, 19, 1, 683-765.
Moore W, Moore LV, 1994. The bacteria of periodontal diseases. Periodontology 2000, 5, 1, 66-77.
Morgan WS, Castleman B, 1953. A clinicopathologic study of “Mikulicz's disease”. The American journal of pathology, 29, 3, 471.
Munemasa T, Takemoto T, Dahlen G, Hino T, Shiba H, Ogawa T, Kurihara H, Kurikara H, 1999. Adherence of Bacteroides forsythus to host cells. Microbios, 101, 399, 115-26.
Najera MP, Al-Hashimi I, Plemons JM, Rivera-Hidalgo F, Rees TD, Haghighat N, Wright JM, 1997. Prevalence of periodontal disease in patients with Sjögren's syndrome. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 83, 4, 453-7.

Nesto R, 2004. C-reactive protein, its role in inflammation, Type 2 diabetes and cardiovascular disease, and the effects of insulin-sensitizing treatment with thiazolidinediones. Diabetic medicine, 21, 8, 810-7.
Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA, 2011. Carranza's clinical periodontology, Elsevier health sciences, p.
Nibali L, Fedele S, D'aiuto F, Donos N, 2012. Interleukin-6 in oral diseases: a review. Oral diseases, 18, 3, 236-43.
Nikolopoulos GK, Dimou NL, Hamodrakas SJ, Bagos PG, 2008. Cytokine gene polymorphisms in periodontal disease: a meta-analysis of 53 studies including 4178 cases and 4590 controls. Journal of clinical periodontology, 35, 9, 754-67.
Nordmark G, Rorsman F, Rönnblom L, Cajander S, Taussig M, Kämpe O, Winqvist O, 2002. Autoantibodies to alpha-fodrin in primary Sjogren's syndrome and SLE detected by an in vitro transcription and translation assay. Clinical and experimental rheumatology, 21, 1, 49-56.
O'Brien-Simpson NM, Pathirana RD, Paolini RA, Chen Y-Y, Veith PD, Tam V, Ally N, Pike RN, Reynolds EC, 2005. An immune response directed to proteinase and adhesin functional epitopes protects against Porphyromonas gingivalis-induced periodontal bone loss. The Journal of Immunology, 175, 6, 3980-9.
Okada H, Murakami S, 1998. Cytokine expression in periodontal health and disease. Critical Reviews in Oral Biology & Medicine, 9, 3, 248-66.
Osailan S, Pramanik R, Shirlaw P, Proctor G, Challacombe S, 2012. Clinical assessment of oral dryness: development of a scoring system related to salivary flow and mucosal wetness. Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology, 114, 5, 597-603.
Page RC, 1991. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. Journal of periodontal research, 26, 3, 230-42.
Page RC, Kornman KS, 1997. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. Periodontology 2000, 14, 1, 9-11.
Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS, 1997. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. Periodontology 2000, 14, 1, 216-48.
Page RC, Schroeder HE, 1976. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology, 34, 3, 235-49.
Pattamapun K, Tiranathanagul S, Yongchaitrakul T, Kuwatanasuchat J, Pavasant P, 2003. Activation of MMP-2 by Porphyromonas gingivalis in human periodontal ligament cells. Journal of periodontal research, 38, 2, 115-21.
Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, 2003. Markers of inflammation and cardiovascular disease application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. Circulation, 107, 3, 499-511.
Pedersen A, Reibel J, Nordgarden H, Bergem H, Jensen J, Nauntofte B, 1999. Primary Sjögren's syndrome: salivary gland function and clinical oral findings. Oral diseases, 5, 2, 128-38.
Percival R, Challacombe S, Marsh P, 1994. Flow rates of resting whole and stimulated parotid saliva in relation to age and gender. Journal of dental research, 73, 8, 1416-20.
Peschon JJ, Torrance DS, Stocking KL, Glaccum MB, Otten C, Willis CR, Charrier K, Morrissey PJ, Ware CB, Mohler KM, 1998. TNF receptor-deficient mice reveal divergent roles for p55 and p75 in several models of inflammation. The Journal of Immunology, 160, 2, 943-52.
Qin B, Wang J, Liang Y, Yang Z, Zhong R, 2013. The association between TNF-α, IL-10 gene polymorphisms and primary Sjögren's syndrome: a meta-analysis and systemic review. PLoS One, 8, 5, e63401.

Ramos-Casals M, Font J, 2005. Primary Sjögren's syndrome: current and emergent aetiopathogenic concepts. Rheumatology, 44, 11, 1354-67.
Reichlin M. Antibodies to Ro and La. Annales de médecine interne, 34-41.
Reife RA, Coats SR, Al-Qutub M, Dixon DM, Braham PA, Billharz RJ, Howald WN, Darveau RP, 2006. Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide lipid A heterogeneity: differential activities of tetra-and penta-acylated lipid A structures on E-selectin expression and TLR4 recognition. Cellular microbiology, 8, 5, 857-68.
Remick DG, Friedland JS, 1997. Cytokines in health and disease, Informa Healthcare, p.
Ridderstad A, Abedi-Valugerdi M, Möller E, 1991. Cytokines in rheumatoid arthritis. Annals of medicine, 23, 3, 219-23.
Ridker PM, 2001. High-sensitivity C-reactive protein potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. Circulation, 103, 13, 1813-8.
Ridker PM, 2003. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. Circulation, 107, 3, 363-9.
Risheim H, Arneberg P, Birkhed D, 1992. Oral sugar clearance and root caries prevalence in rheumatic patients with dry mouth symptoms. Caries research, 26, 6, 439-44.
Rôças IN, Siqueira JF, Santos KR, Coelho AM, de Janeiro R, 2001. "Red complex"(Bacteroides forsythus, Porphyromonas gingivalis, and Treponema denticola) in endodontic infections: a molecular approach. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 91, 4, 468-71.
Roescher N, Tak PP, Illei GG, 2010. Cytokines in Sjögren's syndrome: potential therapeutic targets. Annals of the rheumatic diseases, annrheumdis115378.
Romero-Sánchez C, Robinson WH, Tomooka BH, Londoño J, Valle-Oñate R, Huang F, Deng X, Zhang L, Yang C, Yu DTY, 2008. Identification of acute phase reactants and cytokines useful for monitoring infliximab therapy in ankylosing spondylitis. Clinical rheumatology, 27, 11, 1429-35.
Rosen G, Sela MN, Naor R, Halabi A, Barak V, Shapira L, 1999. Activation of murine macrophages by lipoprotein and lipooligosaccharide of Treponema denticola. Infection and immunity, 67, 3, 1180-6.
Rosenbaum JT, Angell E, 1995. Paradoxical effects of IL-10 in endotoxin-induced uveitis. The Journal of Immunology, 155, 8, 4090-4.
Rosier BT, De Jager M, Zaura E, Krom BP, 2014. Historical and contemporary hypotheses on the development of oral diseases: are we there yet. Front Cell Infect Microbiol, 4, 92.
Saglie R, Newman M, Carranza Jr F, Pattison G, 1982. Bacterial invasion of Gingiva in advanced periodontitis in humans*. Journal of periodontology, 53, 4, 217-22.
Sahingur SE, Cohen RE, 2004. Analysis of host responses and risk for disease progression. Periodontology 2000, 34, 1, 57-83.
Sakellari D, Goodson J, Socransky S, Kolokotronis A, Konstantinidis A, 2000. Concentration of 3 tetracyclines in plasma, gingival crevice fluid and saliva. Journal of clinical periodontology, 27, 1, 53-60.
Sánchez-Guerrero J, Pérez-Dosal M, Cárdenas-Velázquez F, Pérez-Reguera A, Celis-Aguilar E, Soto-Rojas A, Avila-Casado C, 2005. Prevalence of Sjögren's syndrome in ambulatory patients according to the American–European Consensus Group criteria. Rheumatology, 44, 2, 235-40.
Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA, Dana MR, 2001. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. Jama, 286, 17, 2114-9.
Schiødt M, Christensen LB, Petersen P, Thorn J, 2001. Periodontal disease in primary Sjögren's syndrome. Oral diseases, 7, 2, 106-8.
Schroeder HE, Listgarten MA, 1997. The gingival tissues: the architecture of periodontal protection. Periodontology 2000, 13, 1, 91-120.
Schultz CP, Wolf V, Lange R, Mertens E, Wecke J, Naumann D, Zähringer U, 1998. Evidence for a New Type of Outer Membrane Lipid in Oral Spirochete Treponema

denticola Functioning Permeation Barrier Without Lipopolysaccharides. Journal of Biological Chemistry, 273, 25, 15661-6.
Seymour GJ, Gemmell E, 2001. Cytokines in periodontal disease: where to from here? Acta Odontologica, 59, 3, 167-73.
Sezgin N, Sezgin A, Güllü H, Karabulut A, Özyalın F, Topal E, Gözükara E, 2004. Sitokin, nitrik oksit ve süperoksit dismutaz düzeylerinin miyokard fonksiyonu üzerine etkileri. Turk J Biochem. 29 (2): 178, 182.
Sharma A, Sojar HT, Glurich I, Honma K, Kuramitsu HK, Genco RJ, 1998. Cloning, expression, and sequencing of a cell surface antigen containing a leucine-rich repeat motif from Bacteroides forsythus ATCC 43037. Infection and immunity, 66, 12, 5703-10.
Sharma M, Bairy I, Pai K, Satyamoorthy K, Prasad S, Berkovitz B, Radhakrishnan R, 2011. Salivary IL-6 levels in oral leukoplakia with dysplasia and its clinical relevance to tobacco habits and periodontitis. Clinical oral investigations, 15, 5, 705-14.
Shimada Y, Komatsu Y, Ikezawa-Suzuki I, Tai H, Sugita N, Yoshie H, 2010. The effect of periodontal treatment on serum leptin, interleukin-6, and C-reactive protein. Journal of periodontology, 81, 8, 1118-23.
Shinohara M, Ohura K, Ogata K, Inoue H, Miyata T, Yoshioka M, 1994. The relationship between the sialic acid concentrations in the serum and whole saliva in rats with naturally occurring gingivitis. The Japanese Journal of Pharmacology, 64, 1, 61-3.
Shrivastava AK, Singh H, Raizada A, Singh S, Pandey A, Singh N, Yadav D, Sharma H, 2015. Inflammatory markers in patients with rheumatoid arthritis. Allergologia et immunopathologia, 43, 1, 81-7.
Silness J, Löe H, 1964. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. Acta odontologica scandinavica, 22, 1, 121-35.
Singh HV, Shrivastava AK, Raizada A, Singh SK, Pandey A, Singh N, Yadav D, Sharma H, 2013. Atherogenic lipid profile and high sensitive C-reactive protein in patients with rheumatoid arthritis. Clinical biochemistry, 46, 12, 1007-12.
Siqueira J, Rôças I, Favieri A, Oliveira J, Santos K, 2001. Polymerase chain reaction detection of Treponema denticola in endodontic infections within root canals. International endodontic journal, 34, 4, 280-4.
Slade GD, Ghezzi EM, Heiss G, Beck JD, Riche E, Offenbacher S, 2003. Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the Atherosclerosis Risk in Communities study. Archives of internal medicine, 163, 10, 1172-9.
Slots J, 1979. Subgingival microflora and periodontal disease. Journal of clinical periodontology, 6, 5, 351-82.
Slots J, Ashimoto A, Flynn MJ, Li G, Chen C, 1995. Detection of putative periodontal pathogens in subgingival specimens by 16S ribosomal DNA amplification with the polymerase chain reaction. Clinical Infectious Diseases, 20, Supplement 2, S304-S7.
Socransky S, Haffajee A, Cugini M, Smith C, Kent R, 1998. Microbial complexes in subgingival plaque. Journal of clinical periodontology, 25, 2, 134-44.
Socransky SS, Haffajee AD, 1994. Evidence of bacterial etiology: a historical perspective. Periodontology 2000, 5, 1, 7-25.
Socransky SS, Haffajee AD, 2005. Periodontal microbial ecology. Periodontology 2000, 38, 1, 135-87.
Soto-Rojas AE, Kraus A, 2002. The oral side of Sjögren syndrome. Diagnosis and treatment. A review. Archives of medical research, 33, 2, 95-106.
Sreebny LM, 2000. Saliva in health and disease: an appraisal and update. International dental journal, 50, 3, 140-61.
Stamm LV, Bergen HL, 1999. Molecular characterization of a flagellar (fla) operon in the oral spirochete Treponema denticola ATCC 35405. FEMS microbiology letters, 179, 1, 31-6.

Steffen M, Montgomery M, Bradley L, Johnson-Alvares D, Ebersole J. Gingival crevicular fluid inflammatory mediators in Sjogren's syndrome (SS). JOURNAL OF DENTAL RESEARCH, 250-.

Streckfus C, Bigler L, 2002. Saliva as a diagnostic fluid. Oral diseases, 8, 2, 69-76.

Takashiba S, Naruishi K, Murayama Y, 2003. Perspective of cytokine regulation for periodontal treatment: fibroblast biology. Journal of periodontology, 74, 1, 103-10.

Takemura A, Nakagawa I, Kawai S, Inaba H, Kato T, Hamada S, Amano A, 2006. Inhibitory effects of tumor necrosis factor-alpha on migration of human periodontal ligament cells. Journal of periodontology, 77, 5, 883-90.

Taylor JJ, Preshaw PM, Donaldson PT, 2004. Cytokine gene polymorphism and immunoregulation in periodontal disease. Periodontology 2000, 35, 1, 158-82.

Tenovuo JO, 1989. Human saliva, CRC press, p.

Tervahartiala T, Ingman T, Sorsa T, Ding Y, Kangaspunta P, Konttinen YT, 1995. Proteolytic enzymes as indicators of periodontal health in gingival crevicular fluid of patients with Sjögren's syndrome. European journal of oral sciences, 103, 1, 11-6.

Theander E, Manthorpe R, Jacobsson LT, 2004. Mortality and causes of death in primary Sjögren's syndrome: a prospective cohort study. Arthritis & Rheumatism, 50, 4, 1262-9.

Tian G, Li J-L, Wang D-G, Zhou D, 2014. Targeting IL-10 in auto-immune diseases. Cell biochemistry and biophysics, 70, 1, 37-49.

Tillett WS, Francis T, 1930. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. The Journal of experimental medicine, 52, 4, 561-71.

Tishler M, Yaron I, Shirazi I, Yossipov Y, Yaron M, 1999. Increased salivary interleukin-6 levels in patients with primary Sjögren's syndrome. Rheumatology international, 18, 4, 125-7.

Trikha M, Corringham R, Klein B, Rossi J-F, 2003. Targeted anti-interleukin-6 monoclonal antibody therapy for cancer a review of the rationale and clinical evidence. Clinical Cancer Research, 9, 13, 4653-65.

Tsai C-C, Ho Y-P, Chen C-C, 1995. Levels of Interleukin-1β and Interleukin-8 in Gingival Crevicular Fluids in Adult Periodontitis*. Journal of periodontology, 66, 10, 852-9.

Tseng C, 1991. Periodontal status of patients with Sjogren's syndrome: a cross-sectional study. Journal of the Formosan Medical Association= Taiwan yi zhi, 90, 1, 109-11.

Tseng C, Wolff L, Rhodus N, Aeppli D, 1990. The periodontal status of patients with Sjögren's syndrome. Journal of clinical periodontology, 17, 5, 329-30.

Tsifetaki N, Kitsos G, Paschides C, Alamanos Y, Eftaxias V, Voulgari P, Psilas K, Drosos A, 2003. Oral pilocarpine for the treatment of ocular symptoms in patients with Sjögren's syndrome: a randomised 12 week controlled study. Annals of the rheumatic diseases, 62, 12, 1204-7.

Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett C, Knight R, Gordon JI, 2007. The human microbiome project: exploring the microbial part of ourselves in a changing world. Nature, 449, 7164, 804.

Tzioufas AG MH, 2003. Sjögren's Syndrome In. In: Rheumatology. Eds: MH HMSASJWMW. Spain: Mosby, p. 1431-43.

Tzioufas AG, Voulgarelis M, 2007. Update on Sjögren's syndrome autoimmune epithelitis: from classification to increased neoplasias. Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 21, 6, 989-1010.

Umeda M, Chen C, Bakker I, Contreras A, Morrison J, Slots J, 1998. Risk indicators for harboring periodontal pathogens. Journal of periodontology, 69, 10, 1111-8.

Utine CA, Akpek EK, 2010. Sjögren Sendromu ve İlişkili Kuru Göz Sendromunun İmmunopatolojisi. Turkish Journal of Ophthalmology/Turk Oftalmoloji Dergisi, 40, 2.

Vázquez-Villamar M, Palafox-Sánchez C, Muñoz-Valle J, Valle Y, Orozco-Barocio G, Hernández-Bello J, Oregon-Romero E, 2015. Analysis of IL10 haplotypes in primary Sjögren's syndrome patients from Western Mexico: Relationship with

mRNA expression, IL-10 soluble levels, and autoantibodies. Human immunology, 76, 7, 473-9.

Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos H, Alexander E, Carsons S, Daniels T, Fox P, Fox R, Kassan S, 2002. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Annals of the rheumatic diseases, 61, 6, 554-8.

Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM, Bjerrum KB, Braga S, Coll J, Vita SD, 1993. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. Arthritis & Rheumatism, 36, 3, 340-7.

Vivino FB, Gala I, Hermann GA, 2002. Change in final diagnosis on second evaluation of labial minor salivary gland biopsies. The Journal of rheumatology, 29, 5, 938-44.

Vučićević Boras V, Brailo V, Lukač J, Kordić D, Picek P, Blažič-Potočki Z, 2006. Salivary interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha in patients with drug-induced xerostomia. Oral diseases, 12, 5, 509-11.

Wang W, Tao R, Tong Z, Ding Y, Kuang R, Zhai S, Liu J, Ni L, 2012. Effect of a novel antimicrobial peptide chrysophsin-1 on oral pathogens and Streptococcus mutans biofilms. Peptides, 33, 2, 212-9.

Wang Y, Chung FF, Lee SM, Dykes GA, 2013. Inhibition of attachment of oral bacteria to immortalized human gingival fibroblasts (HGF-1) by tea extracts and tea components. BMC research notes, 6, 1, 1.

Weinberg A, Holt S, 1990. Interaction of Treponema denticola TD-4, GM-1, and MS25 with human gingival fibroblasts. Infection and immunity, 58, 6, 1720-9.

Whaley K AM, 1993. The eye and rheumatic disease In. In: Texbook of Rheumatology. Eds: Kelley WN HE, Ruddy S, Sledge CB, 4th. Philadelphia: WB Saunders Company, p. 999-1013.

Wong DT, Segal A, 2008. Salivary diagnostics: enhancing disease detection and making medicine better. European Journal of Dental Education, 12, s1, 22-9.

Yamazaki K, Tabeta K, Nakajima T, Ohsawa Y, Ueki K, Itoh H, Yoshie H, 2001. Interleukin-10 gene promoter polymorphism in Japanese patients with adult and early-onset periodontitis. Journal of Clinical Periodontology, 28, 9, 828-32.

Yılmaz B, 1993. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ne başvuran hastaların diş sağlığı düzeyi. Atatürk Üni. Diş Hek. Fak. Derg, 3, 2, 13-5.

Youinou P, 1995. Genetics of the antinuclear antibody production in primary Sjoegren's Syndrome. Rheumatology in Europe, 24, 60-2.

Yu L, Su J, Zou D, Mariano Z, 2013. The concentrations of IL-8 and IL-6 in gingival crevicular fluid during nickel–chromium alloy porcelain crown restoration. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 24, 7, 1717-22.

Zhang L, Budiman V, Day AS, Mitchell H, Lemberg DA, Riordan SM, Grimm M, Leach ST, Ismail Y, 2010. Isolation and detection of Campylobacter concisus from saliva of healthy individuals and patients with inflammatory bowel disease. Journal of clinical microbiology, 48, 8, 2965-7.

Zhang L, Henson BS, Camargo PM, Wong DT, 2009. The clinical value of salivary biomarkers for periodontal disease. Periodontology 2000, 51, 1, 25-37.

## 7. KLER

### EK A: Etik Kurul Onayı

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

**SELÇUK ÜNİVERSİTESİ**
**DİŞHEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞI**
**GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR**
**DEĞERLENDİRME KOMİSYONU**

Sayı: 05 28.01.2015
Konu: 2015/05 sayılı komisyon kararları

Sayın; Prof.Dr.Sema HAKKI

Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'nun 22.01.2015 tarihinde yapılan 2015/05 sayılı toplantısında yürütücüsü olduğunuz **"Primer Sjögren Sendromlu Hastalarda Periodontal Durumun Değerlendirilmesi "** konu başlıklı projenin, bilimsel etik açışından uygun olduğuna oy birliği ile karar verildi.

Gereğini bilgilerinize saygılarımla rica ederim.

Prof.Dr.Bora ÖZTÜRK
Komisyon Başkanı V.

**SELÇUK ÜNİVERSİTESİ**
**DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**
**GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR**
**DEĞERLENDİRME KOMİSYONU**

| Toplantı Sayısı : 2015/04 | Toplantı Tarihi : 15.01.2015 |
|---|---|

Selçuk Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim dalından Prof.Dr.Sema HAKKI ve ay
Anabilim Dalından Arş.Gör.Safiye KARADENİZ, S.Ü. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji A.D.' dan Doç.Dr.Uğur ARSLA
aynı bölümden Biolog Çiğdem ŞENKELEŞ ve Romatoloji A.D.'dan Doç.Dr.Sema YILMAZ tarafından sunul
**"Primer Sjögren Sendromlu Hastalarda Periodontal Durumun Değerlendirilmesi"** araştırma projesi
üyenin katılımı ile değerlendirildi.

Değerlendirme sonucunda, Projenin, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Yönerge
İlkelerine uygun olduğundan **"kabulüne"** oybirliği ile karar verildi.

Prof.Dr.Bora ÖZTÜRK
Katılmadı

Prof.Dr.Nilgün ÖZTÜRK
Üye

Doç.Dr.Esra ÜLKER
Üye

Prof.Dr.Doğan DOLANMAZ
Üye

Prof.Dr.Sema S.HAKKI
Katılmadı

Prof.Dr.Duygu FINDIK
Katılmadı

Prof.Dr.Ender ERDOĞAN
Üye

Prof.Dr.Ayçe ELDENİZ
Üye

Prof.Dr.Faruk AKGÜNLÜ
Üye

Doç.Dr.Gül TOSUN
Üye

Yrd.Doç.Dr.Zehra İLERİ
Üye

Yrd.Doç.Dr.Hüsamettin VATANSEV
Katılmadı

Doç.Dr.Kıhakan DOĞAN
Üye

## 8. ÖZGEÇMİŞ

Sakarya'da 1989 yılında doğdu. İlkokula Ahmet Akkoç İlköğretim Okulu'nda başlayıp Sakarya Üniversitesi Vakfı Özel İlköğretim Okulu'nda tamamladı. Liseyi Sakarya Fen Lisesi'nde tamamladıktan sonra 2007 yılında girdiği Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nden 2012 yılında mezun oldu. 2013 yılının nisan ayında yapılan DUS sınavı ile Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na yerleşerek uzmanlık eğitimi görmeye hak kazandı. Halen Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık öğrencisi olarak araştırma görevlisi ünvanıyla görevine devam etmektedir.