

İKİ SJÖGREN SENDROMU NEDENİ İLE

Merih ERYAVUZ*

Nazan ERDA**

Ayşe KARAKAŞ***

ÖZET

Sjögren Sendromu, keratokonjonktivitis sicca ve xerostomiye neden olan, gözyaşı ve tükürük bezleri sekresyonunda azalma ile karakterize, çoğunlukla romatoid artrit olmak üzere bir kollajen doku hastalığının tabloya eşlik ettiği kronik enflamatuvar bir hastalıktır.

Hastalığın Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Son yıllarda otoimmün hastalıklar grubuna sokulmuştur.

Burada Sjögren Sendromu tanısı konulan iki olgu yayımlanmıştır.

SUMMARY

TWO CASES OF SJÖGREN'S SYNDROME

Sjögren's syndrome is a chronic inflammatory disease characterized by diminished lacrimal and salivary gland secretion, resulting in keratoconjunctivitis sicca and xerostomia. It is associated with collagen tissue disease commonly rheumatoid arthritis.

The etiology of Sjögren's syndrome is unknown exactly. Recently it is considered as a auto-immun disease.

In this study it has reported two cases of Sjögren's syndrome.

GİRİŞ

Sjögren sendromu keratokonjonktivitis sicca ve xerostomiye neden olan, gözyaşı ve tükürük bezleri sekresyonunda azalma ile karakterize, çoğunlukla beraberinde bir kollajen doku hastalığı bulunan, kronik enflamatuvar bir hastalıktır (9, 14, 15).

Xerostomi ve keratokonjonktivitis sicca bir arada bulunduğu buna sicca kompleksi denilmektedir. Sicca kompleksi olan hastaların % 50'sinde

* Trakya Ün. Tıp Fak. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon ABD Yrd. Doçenti. - EDİRNE

** Trakya Ün. Tıp Fak. Göz Hastalıkları ABD Yrd. Doçenti. - EDİRNE

*** Trakya Ün. Tıp Fak. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon ABD Araştırma Gör. - EDİRNE

romatoid artrit veya başka bir kollajen doku hastalığı (Sistemik Lupus eritamatozus veya skleroderma) bulunmaktadır. Romatoid artritli hastalar arasında yapılan değişik çalışmalarda keratokonjonktivitis sicca oranı % 15-30 arasında değişmektedir, (4, 14, 15, 17). Parotis bezi hipertrofisi ise vakaların % 50'sinde bulunmaktadır (9, 14, 15, 17).

Bir kısım çalışmalarda hastaların % 5'inde Hashimoto tiroiditi, % 52'sinde primer bilier siroz, % 35'inde de kronik aktif hepatit tesbit edilmiştir. Ayrıca Sjögren sendromunda gastrik aklorhidri, akut pankreatit ve erişkin tipi Çöliak hastalığı tesbit edilmiştir (9, 14, 15, 17).

Hastalık ilk defa 1888'de Hadden tarafından tanımlanmıştır. 1892 de Mikulicz tükrük bezlerinin de olaya katıldığına dikkati çekmiştir ve tabloya Mikulicz Sendromu adını vermiştir. Daha sonra 1933 de Henrick Sjögren, Sicca kompleksi olan 19 hastada hastalığı klinik ve histolojik olarak tanımlamıştır. Bu hastaların 13'ünde kronik artrit bulunmuştur. Bu tarihten sonra sicca kompleksi + artrit tablosu Sjögren Sendromu olarak adlandırılmıştır. 1953 de ise Morgan ve Castleman Sjögren sendromu ile Mikulicz sendromunun aynı tablo olduğunu göstermişlerdir. (14, 15).

Hastalığın nedeni tam olarak bilinmemektedir. Avitaminoz, enfeksiyon, nöroendokrin bozukluklar ile allerji üzerinde durulmuştur. Kalıtsal olduğu düşünülmüştür. Son yıllarda ise otoimmün hastalıklar grubuna dahil edilmiştir. Doku antijenlerinden HLAB₈ ve HLADW₃ ile ilişkisi olduğu tesbit edilmiştir (2, 14, 15).

Patolojik olarak klasik lezyon, tükrük bezi, gözyaşı bezi, diğer solunum yolu, gastroentestinal sistem ve vajinal eksokrin bezlerdeki lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonudur. Böbreklerde ve iskelet kaslarında da lenfosit infiltrasyonu olabilmektedir (9, 14, 15, 17).

Hastalığın başlangıcı genellikle dördüncü ile altıncı dekadlar arasında olmakla birlikte, ender de olsa çocuklarda da bildirilmiştir (16). Kadınlarda sıktır.

Göz tutulması genellikle bilateral olmakla birlikte, bir gözdeki bulgular diğerinden ağır olabilir. Hastalarda başlangıçta gözde yabancı cisim hissi, kaşıntı, yanma, batma, kızarma, fotofobi, daha ileri dönemlerde göz kapağında hareket güçlüğü, ptozis gibi yakınmalar vardır. Hastalar bazen ağlarken gözyaşı gelmediğini söylerler. Rutin oftalmolojik muayenede erken dönemde hiçbir patolojik bulguya rastlanmayabilir. Hastalık ilerledikçe alt göz kapağı kenarındaki gözyaşı şeridi kaybolur, kornea ve konjonktiva matlaşır, korneada interpalpebral aralıkta daha yoğun olmak üzere punktat lezyonlar ve flamanlar görülebilir. Gözyaşı filmi olağandan daha yoğun-

dur ve çoğunlukla içinde artık epitel hücreleri ve mukus içerir. Konjonktivada çekilince sakız gibi uzayan mukoid sekresyon vardır (5). Keratokonjonktivitis sicca'lı gözlerde sekonder enfeksiyonlar oldukça sıktır. Hastalar sık sık konjonktivit, blefarit geçirirler. Hatta bazen sekonder enfeksiyon tablosu daha ağır basarak primer tabloyu gizleyebilir.

Tükrük bezlerinin hastalığa tutulması ile ağız kuruluğu, çiğneme, yutma ve konuşma bozukluğu, dil üzerindeki papillalarda azalma, ağız köşesinde fissurlar ortaya çıkar. Daha ileride ağız mukozasında ülserasyonlar görülebilir.

Artrit, vakaların % 50'sinde hastalığa katılır. Klinik bulgular, laboratuvar ve röntgen bulguları ile klasik romatoid artrit tablosu vardır. Kalan % 50 olguda diğer kollajen hastalıklar düşünülmelidir. (4, 15, 17).

Akciğerlerde muköz salgı yetersizliğine bağlı olarak tekrarlayan bronşit ve pnömoni ortaya çıkabilir. Zamanla kronik interstisyel akciğer fibrozu gelişebilir (2, 9, 15).

Diğer sistemlerde, perikardit, renal asidoz, periferik veya kranial nöropati, özellikle trigeminal nevralji, ciltte kuruluk ve terleme azalması, saç kuruluğu, alopecia, % 20 vakada da Reynaud Fenomeni, allerjik ilaç reaksiyonları, vulva ve vajinada kuruluk, yanıcı ağrı ve kaşıntı, lenfadenopati, splenomegali, hepatomegali bulunabilir. Servikal veya diğer lenf büyümelerinde malign lenfoma açısından dikkatli olunmalıdır.

Laboratuvar tetkiklerinde normokrom, normositler anemi (% 25), lökopeni (% 30), eozinofili (% 25) ve sedimantasyon yüksekliği (% 90) bulunur. CRP (+)'dir, Hastaların % 50'sinde genellikle tüm immunglobulin sınıflarında artışla karakterize hipergamaglobulinemi vardır. Özellikle glomerülonefrit ve pseudolenfomalı hastalarda cryoglobulinemi bulunabilir.

% 90 olguda romatoid faktör (+)'dir. % 15-20'sinde LE hücresi, % 70'inde ise ANA bulunabilir (2,9,15,17).

Parotis büyümesi sialografi veya sintigrafi ile tesbit edilebilir. Sialografide radyopak maddenin parotis bezi içindeki dut manzarasında punktat dağılımı tipiktir.

Keratokonjonktivitis Sicca'nın tanısında kullanılan en yaygın yöntem Schirmer testidir. Alt kapağın dış 1/3'üne konan filtre kağıdının 5 dakikada 5 mm. nin altında ıslanması patolojik kabul edilir ve tanıda çok değerlidir. Ancak Schirmer testinin yalancı negatif sonuçları sık olduğu gibi ba-

zen normal bir gözyaşı sekresyonuna rağmen KKS bulunabilir. Bu durumda KKS'nin patogeneğinde yüzey epitelinin intrensek bir anomalisinin rol oynadığı söylenmektedir (5). Tanıda kullanılan diğer bir yöntem gözyaşı parçalanma zamanıdır. Gözyaşının fluorescein ile boyanmasından sonra 10 saniyeden daha kısa bir sürede parçalanması stabil olmayan bir gözyaşı filmi gösterir.

Son yıllarda tanıda kullanılan çok değerli bir yöntem konjonktivanın impression sitolojisidir. Yüzeysel anesteziyenin sonra konjonktiva üzerine Milipor filtre kağıdının bastırılıp kaldırılması ile konjonktiva epitel hücrelerinin yüzeyel katlarının kolayca filtre kağıdı üzerine alınması mümkündür. Böylece filtre kağıdı hematoxilen ve PAS ile boyanarak konjonktiva epitelinin yapısı incelenebilir (7, 12, 13, 18). Ayrıca KKS'li hastalarda gözyaşında lizozim miktarı azalmıştır (11).

Sicca kompleksi lenfoma, lenfositik lösemi ve sarkoidozda da görülebileceğinden bu hastalıklarla ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Konservatif tedavi genellikle yeterlidir. KKS'nin tedavisinde suni gözyaşları kullanılır. Son yıllarda kornea üzerinde devamlılığı oldukça uzun olan solüsyonlar ve jeller üretilmiştir. Bunların günde 4-5 kez damlatılması çoğu hastada yeterli olmaktadır. Ayrıca hastaya sekonder enfeksiyon riskinin azaltılması için oftalmik hijyen kurallarına uyması önerilir.

Bu tedbirlerin yeterli olmadığı durumlarda punktumların silikon tıkaçla tıkanması, evde nemli bir ortam sağlanması, sigara dumanından kaçınılması ve açık havada özellikle rüzgarlı ortamda yanları kapalı, koruyucu gözlük takılması tavsiye edilir (11). Bu önlemlerle kontrol altına alınamayan olgularda kolinerjik ilaçlarla, gözyaşı stimülasyonu, bandaj kontakt lensler uygulanabilir veya tarsorafi yapılabilir. Mukoid sekresyonun fazla olduğu durumlarda asetilsistein damlaları ile mukus sekresyonu azaltılabilir. Son yıllarda ağır olgularda hergün fornikslere yerleştirilen hidroxipropil sellüloz insertler (Lacrisert) kullanılmaktadır (8).

Xerostomi için bol sıvı alınması, şekersiz jiklet çiğnenmesi önerilebilir. Ayrıca % 1-2'lik metilselüloz ağız kuruluğu için kullanılabilir.

Sicca kompleksi varlığı artrit veya diğer kollajen doku hastalığının temel tedavisini değiştirmez.

Romatoid artrit için nonsteroid antiinflamatuvar droglar, steroidler, uzun etkili ilaçlar (altın tuzları, Kloroquin, D-penicilamin, immunosupresif ve immunostimülanlar) kullanılabilir (2, 9, 14, 15, 17).

Olgu 1:

Olgumuz 43 yaşında ev kadını. N.T. (Prot: 6557-88). Eklemlerinde ağrı, şişlik, şekil bozukluğu, hareket kısıtlılığı, sabah tutukluğu ile polikliniğimize müracaat eden hastanın 10 yıldır şikayetleri mevcut. Bu 10 yıl içinde kortizon, penisilin, Augementin gibi ilaçlar kullanmış, zaman zaman iyilik dönemleri olmuş, 4 yıl önce göz kuruluğu, 1 yıldan beri ağız kuruluğu şikayetleri başlamış.

Hastanın yapılan muayenesinde temporomandibuler eklemlerde hareket kısıtlılığı ve ağrı, her iki el metakarpofalengeal eklemlerde simetrik şişlik, interossöz kaslarda atrofi, ulnar deviasyon, proximal interfalengial eklemlerde simetrik şişlik, 5.'nci parmakta kuğu boynu deformitesi, dizlerde genu valgus deformitesi, her iki dizde minimal efüzyon, her iki ayakta Hallux valgus deformitesi, her iki ayak ikinci parmakta çekiç parmak deformitesi tespit edildi. Ayrıca her iki omuzda deltoid atrofisi, ağrı, hareket kısıtlılığı, dirseklerde ağrı ve kısıtlı hareket tespit edildi.

4 yıldan beri göz şikayetleri bulunan hastanın yapılan rutin oftalmolojik muayenesinde her iki korneanın yaygın punktat boya aldığı ve sağda daha ileri olmak üzere bilateral filamentöz keratiti olduğu görüldü. 2 saatte bir damlattırılan suni göz yaşı ile kornea inflamasyonları oldukça azalan hastaya Schirmer testi uygulandı ve her iki gözde sekresyonun 0 mm., göz yaşı parçalanma zamanının 1 sn. olduğu gözlemlendi. İmpression sitolojisinde konjonktivada Goblet hücrelerinin bulunmadığı görüldü.

KBB muayenesinde parotis hipertrofisi tespit edildi.

Lenfadenopati, hepatosplenomegali bulunmadı.

Nörolojik muayenede özellik yoktu.

Diğer sistem muayenelerinde de bir özellik bulunamadı.

Laboratuvar tetkiklerde CRP (+ + + +) RF (+ + + +), sedimentasyon 131 mm/saat Hct: %30, Hb: 7.9 bulundu. Serum demiri ve demir bağlama kapasitesi normal sınırlarda idi. Immunelektroforezinde Ig G, M ve A'nın normal değerlerin üzerinde olduğu görüldü: Ig G: 36.8 gr/lt, Ig M: 14.14 gr/lt, Ig A: 4.85 gr/lt. Lökosit formülünde bir özellik yoktu. Karaciğer fonksiyon testleri normal bulundu. İdrar tahlilinde bir özellik yoktu. El grafilerinde kistik oluşumlar, proximal interfalengial ve metakarpofalengeal eklemlerde daralma, el bileği (özellikle naviküler) ve karp kemiklerinde değişik büyüklüklerde erozyonlar, 2. ve 3. metakarpofalengial eklemlerde sublüksasyonlar tespit edildi. Ayak grafisinde bilateral

hallux valgus, proximal interfalengial eklemlerde, eklem aralığında daralma ve kistik değişiklikler tespit edildi.

Çekilen sialografide parotis bezinde radyoopak maddenin punktat dağılımı dikkati çekti (Resim 1).

Akciğer grafisinde herhangi bir patoloji tespit edilemedi.



Olgu II:

Olgumuz 39 yaşında ev hanımı H.Ç. (Prot: 40-89). Şikayeti el ve ayaklarında halsizlik. 3 yıl önce ayak bileklerinde ve topuklarında ağrı başlamış 1 yıl sonra tüm eklem yerlerine ağrılar yayılmış. Polikliniğimize müracaat etmeden 1 yıl önce de ellerinde ağrı şişlik ve sabah tutukluğu başlamış. Bu süre içerisinde çeşitli antiinflamatuvar ilaçlar ve kortizon kullanmış. İlaçları kullandığı süre ağrılarında hafifleme olmuş. Hasta tetkik ve tedavi için Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Servisine yatırıldı.

Hastanın yapılan muayenesinde her iki el bileğinde minimal ağrı mevcuttu. Şişlik, kızarıklık, sıcaklık artışı, efüzyon ve hareket kısıtlılığı yoktu.

Her iki elde II. ve III. metakarpofalangeal eklemden ve IV. PIP eklemden hipertrofi mevcuttu. Minimal ağrı ve hareket kısıtlılığı mevcuttu. Her iki dirsekte şişlik, kızarıklık, sıcaklık artışı, hareket kısıtlılığı ve ağrı yoktu. Olekranon çıkıntısı ve stiloid çıkıntısı basmakla ağrılı idi.

Diğer sistem muayenelerinde bir özellik bulunmadı. Nörolojik muayenesi normaldi.

Gözünden herhangi bir şikayeti olmayan hastanın yapılan rutin oftalmolojik muayenesinde patolojik bulguya rastlanmadı. Ancak Schirmer testinin sağda 6 mm., solda 2 mm. bulunması üzerine, kornea epiteli, fluorescein ile boyandığında her iki korneanın punktata ve boya aldığı ve gözyaşı parçalanma zamanının sağda 1 sn. solda 2 sn. olduğu görüldü. İmpresion sitolojisinde konjonktivada Goblet hücrelerinin sayısında azalma dikkati çekti. Bunun üzerine hastanın tekrar sorgulaması yapıldığında 15 günden beri ağızda kuruluğu tespit edilerek KBB konsültasyonu istendi.

KBB muayenesinde parotis hipertrofisi tespit edilerek sialografi önerildi. Laboratuvar tetkikleri: Sed: 55/mm/saat, CRP: (+ + + -), RF: (+ + + +), Hemoglobin: 5.8 gr. Htc: % 26 Lokosit: 7000/mm³ Trombosit: 205.000/mm³ Serum Fe⁺⁺ ve Fe⁺⁺ bağlama kapasitesi kit olmadığından dolayı bakılmadı.

Lökosit formülünde bir özellik yoktu. Karaciğer fonksiyon testleri normal değerlerde bulundu. Total bilirubin normal değerlerde idi. İdrar tahlilinde bir özellik yoktu. İmmunelektroforezinde İg, A, G, ve M'in normal değerlerin üzerinde olduğu görüldü: İg A: 5.15 g/l, İg G: 31.5 g/l, İg M: 3.19 g/l.

Radyolojik tetkikte: Her iki el grafisinde karp kemiklerinde minimal crozif değişiklikler, her iki ayak grafisinde, epin calcanei mevcuttu. Akciğer grafisinde herhangi bir patolojik bulgu tesbit edilmedi.

Sialografide parotis bezinde radyopak maddenin punktata dağılımı dikkati çekti.

TARTIŞMA

Sjögren sendromu keratokonjonktivitis sicca ve xerostomiye bir kollajen doku hastalığının eşlik ettiği bir sendromdur.

1933 de göz hastalıkları arasında Sjögren sendromu sıklığı 1/2000 olarak saptanmıştır. Ancak tanı yöntemlerinin gelişmesi ile hastalığın bilinen-

den daha sık olduğu anlaşılmıştır. Romatoid artritli hastaların % 15-25'inde Sjögren sendromu saptanmaktadır. Romatoid artritli hastaların % 10-15'inde göz kuruluğu, gözde kuruluk olan hastaların % 50'sinde Sjögren sendromunun diğer belirtileri vardır (2, 15, 17).

Sicca kompleksi bazen senelerce aynı şekilde kaldıktan sonra tabloya bir kollajen doku hastalığı ilave olurken, bazen de romatoid artrit veya başka bir kollajen doku hastalığı seyrinde seneler sonra ortaya çıkabilmektedir, (2, 15, 17).

Kuru göze ait semptomlar bazen atipik olabilmektedir. Gözyaşı filmi- nin fonksiyonlarını ve yapısını araştırmada kullanılan testlerin oftalmolojide rutin muayene yöntemlerinin içinde olmaması göz yaşı problemlerinin sıklıkla gözden kaçmasına neden olmaktadır, (10). Bu nedenle kuru gözden şüphelenilen her hastada şikayeti olmasa da Schirmer testi, korneanın fluorescein ile boyanması, gözyaşı parçalanma zamanı ihmal edilmemeli ve bu testlerde şüphelenilirse ayırıcı tanıda çok önemli olan konjunktiva sitolojisine başvurulmalıdır.

Sjögren sendromlu hastalarda intraoküler cerrahiden sonra punktat keratit (14) ve hatta perforasyona kadar giden steril kornea ulkusları bildirilmiştir (3). Bu nedenle hastalığın tanısının konması ve cerrahi girişim yapılmadan önce ve yapıldıktan sonra muhtemel komplikasyonları önlemek için dikkatli bir tedavinin uygulanması gerekir.

Olgularımızın ilkinde romatoid artrit hikayesi 10 yıldan beri varken 4 yıldır göz kuruluğu ve bir yıldan beri de ağız kuruluğu yakınması olması, Sjögren sendromunun romatoid artrit seyrinde ortaya çıktığını düşündürmektedir.

İkinci olgumuzda ise romatoid artrit hikayesi üç senedir mevcuttu. Hastada kuru gözü düşündürecek tipik bir şikayet olmamasına rağmen Schirmer testi uygulandı. Fluroscein ile boyanarak kornea epiteli incelendi ve parçalanma zamanına bakıldı. Tüm testler hastada kuru göz olduğunu gösterdi. Ancak henüz ağır bir KKS tablosuna dönüşmemiş olan bu durum, hastanın anamnezinde önemli bir özellik olmamasına neden oldu.

Aynı hastada 15 günden beri mevcut olan ağız kuruluğu şikayeti, ancak ikinci kez sorgulamada ortaya çıkarılabildi. Bunun üzerine istenen KBB konsültasyonunda hastada parotis hipertrofisi bulunup sialografi önerildi. Sialografi tetkikindeki tipik görünüm dikkati çekti.

Her iki hasta ARA kriterlerine göre romatoid artrit bulgularını göstermekte idi. Göz ve KBB bulgularının tabloya katılması ile Sjögren sendro-

mu tanısı üzerinde duruldu. Ancak ayırıcı tanıda özellikle malign olaylardan ve sarkoidozdan ayırd edilmesi gerekirdi. Hastaların akciğerlerinde dinlemekle bir özellik saptanmadı. Akciğer grafilerinde de bir özellik yoktu. İmmun elektroforezde ise hipergammaglobulinemi tesbit edildi. Malignite için IgM fraksiyonunda düşme ve RF titrasyonunda azalma olması gerekli idi (2, 4, 15). Bu özellikleri nedeni ile hastalara romatoid artrit + kerato-konjonktivitis sicca ve xerostomi bulguları ile kesin Sjögren sendromu tanısı konuldu.

Daha önceleri oftalmolojide tanı yöntemlerinin çok kısıtlı olması nedeni ile ancak xerostomi ve romatoid artrit bulguları çok belirgin olduğunda sendromun tanınabilmesi, uzun yıllar çok az sayıda olgunun bildirilmesi (1, 6), hastalığın sık rastlanmadığı izlemine uyandırmıştır. Oysa ki son yıllarda muayene ve tanı yöntemlerinin çok geliştirilmesi bu sendromun çok daha erken ve kolay tanınması olanağını vermiştir.

Bu nedenle tüm hekim arkadaşlarımızın romatoid artrit veya başka bir kollajen doku hastalığında mutlaka, şikayeti olsun ya da olmasın dikkatli bir göz ve KBB muayenesi yaptırmasının, aynı şekilde ağız veya göz kuruluğu olan hastaların da kollajen doku hastalığı özellikle romatoid artrit açısından araştırılmasının gerekli olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. **Altuğ, H., Sezer, N., Sözen, N.:** *Sjögren sendromu vak'aları*. 8. Türk Oftalmoloji Milli Kongresi, 1966.
2. **Barnes, C.G.:** *Sjögren sendromu. Klinik Romatoloji*. Ed. Currey H.L.F. 4. Ed. Çeviri T. AKOĞLU, 1986.
3. **Cohen, K.L.:** *Sterile corneal perforation after cataract surgery in Sjögren's syndrome*. Brit. J. Ophthalmol. 66: 179-182, 1982.
4. **Dieppe, P.A. et all.:** *Rheumatological Medicine*. Churchill Livingstone. New york, 1985.
5. **Gold, H.D.:** *Clinical Ophthalmology* (Edited by Duane T.) Vol. 5, Chap. 26: 5-7, Harper and Row Publishers, INC, Hagerstown, 1976.
6. **Gördüren, S.:** *Bir Sjögren sendromu vakası*. Ank. Univ. Tıp Fak. Mecm. 10: 74-80, 1957.
7. **Götz, M.L., Jaeger, W., Kruse, F.E.:** *Die Impressionszytologie als nicht invasive Methode der Bindehautbiopsie und ihre Ergebnisse*. Klin. Mbl. Augenheilk. 188: 23-29, 1986.
8. **Kanski, J.J.:** *Clinical Ophthalmology*. Chap 3. Butterwords, London, 1984.
9. **Koffler, D.:** *The Immunology of Rheumatoid Diseases*. Clinical symposia CIBA. Vol. 31, N. 4, 1974.

10. **Leopold, I.H.:** *The Lacrimal Apparatus. Monograph 1: The Dry Eye: Tear film and Dry Eye Syndroms.* Office Seminars in Ophthalmology, Allergan Pharmaceutocals, inc 1978.
11. **Leopold, I.H.:** *The Lacrimal Apparatus. Monograph 2.* Office Seminars in Ophthalmology, Allergan Pharmaceuticals, inc. 1978.
12. **Nelson, J.D., Wright, J.C.:** *Conjunctival Goblet cell densities in ocular surface disease.* Arch. Opmhthalol. 102: 1049-1051, 1984.
13. **Nelson, J.D.:** *Ocular surface impressions using cellulose acetate filter material: Ocular pembergoid.* Survey of Ophthalmol. 27: 67-69, 1982.
14. **Şenol, N., Erda, S.:** *Üç vaka dolayısıyla Sjögren sendromu.* T.Ü. Tıp Fak. Dergisi 3 (1): 33-43, 1986.
15. **Talal, N.:** *Sjögren's Syndrome and Connective Tissue Disease with other Immunologic Disorders in. Arthritis and allied Conditions,* Ed. Mc. Carty D.J. 9 Ed. Lea and Febiger. Philadelphia, 1979.
16. **Török, M., Berta, A.:** *Sjögren Syndrom im Kindesalter.* Klin. Mbl. Augenheilk. 188: 50-51, 1986.
17. **Tuna, N.:** *Romatizmal Hastalıklar.* Hacettepe Taş Kit. Ltd. Şti. Ankara, 1982.
18. **Wittpenn, J.R., Jseng, S.C.G., Sommer, A.:** *Detection of early xerophthalmia by impression cytology.* Arch. Ophthalmol. 104: 237-239, 1986.