

## Sjögren sendromu tanısında minör tükürük bezi biyopsisinin tekrarı gerekir mi?

Repeated minor salivary gland biopsy may be useful for diagnostic process in Sjögren's syndrome

Levent Kılıç<sup>1</sup>, Umur Kalyoncu<sup>1</sup>, İsmail Doğan<sup>1</sup>, Bünyamin Kısacık<sup>1</sup>, Ömer Karadağ<sup>1</sup>, İsmail Taşkıran<sup>2</sup>, Şule Apraş Bilgen<sup>1</sup>, Ali Akdoğan<sup>1</sup>, Sedat Kiraz<sup>1</sup>, İhsan Ertenli<sup>1</sup>, Meral Çalgüneri<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hacettepe Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Ünitesi, Ankara

<sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

### Özet

**Amaç:** Sjögren sendromunda (SS), minör tükürük bezi biyopsisi (MTBB) tekrarının tanısallık katkısı konusunda yeterli veri yoktur. Bu çalışmada SS düşünülen, fakat ilk MTBB normal olan hastalarda tekrarlanan biyopsilerin tanısallık yeri araştırılmıştır.

**Yöntem:** Ocak 2005-Ağustos 2009 tarihleri arasında SS ön tanısıyla yapılan 671 MTBB içerisinde tekrar biyopsi yapılan hastalar retrospektif olarak belirlendi. Demografik veriler, ağız ve göz kuruluğu semptomları, Schirmer testi, ANA, SS-A, SS-B, romatoid faktör (RF), C3, C4 düzeyleri ve almakta olduğu tedaviler not edildi. MTBB'leri Chisholm-Mason sınıflamasına göre evre 0 ve 4 arasında değerlendirildi. İki biyopsi arasında 2 birimden fazla artış olması ya da yeni biyopsinin  $\geq$  evre 3 olması anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** MTBB yapılmış 671 hastanın 61'inde (%9) [57'si kadın] tekrar biyopsi yapıldı. Bu hastaların ortalama yaşları  $53.8 \pm 10.9$  yıl, iki biyopsi arasındaki ortalama süre  $15.6 \pm 13.0$  aydı. Hastalarda ağız kuruluğu 21'inde (%34), göz kuruluğu 37'sinde (%61), Schirmer (+) yarisında, ANA [1/160] 19'unda (%31), SS-A 20'sinde (%33), SS-B 9'unda (%15), RF 12'sinde (%20), kompleman düşüklüğü 3'ünde (%5) saptandı. İlk MTBB'de evre 0, 1, 2, sırasıyla 24 (%39), 34 (%56) ve 3 (%5) hastada vardı. İkinci MTBB'de evre 0, 1, 2, 3 ve 4 sırasıyla 24 (%39.3), 18 (%29.5), 5 (%8.2), 9 (%14.8) ve 5 (%8.2) hastada saptandı. Biyopsi derecesinde en az iki birim artma 16 (%26.2) hastada vardı. Biyopsi derecesinde artma olan ve olmayan hastalar arasında fark saptanmadı.

**Sonuç:** Bu çalışmada tekrar edilen MTBB'lerin, SS düşünülen hastaların yaklaşık dörtte birinde basit ve tanısallık bir yöntem olduğu gösterilmiştir.

**Anahtar sözcükler:** Minör tükürük bezi biyopsisi, Sjögren sendromu, tanı

### Summary

**Objective:** There is no clear data about repeated minor salivary gland biopsy (MSGB) for diagnostic procedure of Sjögren's syndrome (SS). Objective of study was to assess diagnostic usefulness of repeated MSGB in patients with suspected SS.

**Methods:** Rebiopsies among 671 MSGB between 2005 January to August 2009 for the diagnosis of SS were examined retrospectively. Demographic data, ocular and oral symptoms, Schirmer's test, ANA, SS-A, SS-B, RF, C3, C4, MSGB results and medical treatments were noted. MSGB was assessed according to Chisholm-Mason classification between grade 0 and 4. At least two units increase in grades or grade  $\geq 3$  were considered significant.

**Results:** Sixty one (9%) [57 female] of 671 patients had repeated MSGB. The mean age was  $53.8 \pm 10.9$  years old and the mean time between two biopsies was  $15.6 \pm 13.0$  months. Clinical and laboratory findings were as follows; xerostomia 21 (34%), xerophthalmia 37 (61%), positive Schirmer's test 50%, ANA [1/160] 19 (31%), SS-A 20 (33%), SS-B 9 (15%), RF 12 (20%) and low complement levels 3 (5%). Grade 0, 1 and 2 of the first MSGB were 24 (39.3%), 34 (55.7%) and 3 (4.9%), respectively. Grade 0, 1, 2, 3 and 4 of second MSGB were 24 (39.3%), 18 (29.5%), 5 (8.2%), 9 (14.8%) and 5 (8.2%), respectively. Significant increase at grades was found in 16 (26.2%) patients. There were no difference in patients with and without increase grade in MSGB.

**Conclusions:** This study showed that repeated MSGB was simple and useful diagnostic approach almost quarter of patients with suspected SS.

**Key words:** Minor salivary gland biopsy, repeated salivary gland biopsy, Sjögren's syndrome, diagnosis.

### İletişim / Correspondence:

Dr. Levent Kılıç, Hacettepe Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Ünitesi, Sıhhiye 06100 Ankara.  
Tel: 0312 30514 50 • e-posta: drleventkili@yahoo.com

**Çıkar çakışması / Conflicts of interest:** Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.

www.raeddergisi.org  
doi:10.2399/raed.12.008  
Karekod / QR code:



Primer Sjögren sendromu (SS) ekzokrin bezlerin ve ekstraparadümler yapıların tutulumuyla karakterize otoimmün bir hastalıktır. Hastaların en sık yakınmaları ağız ve göz kuruluğudur. 2002 yılında yayınlanmış American-European Consensus Group (AECG) sınıflandırma kriterlerinde 6 kriter bulunmaktadır.<sup>[1]</sup> Primer SS tanısında ilk iki kriter sübjektif olarak en az 3 ay süreli ağız ve göz kuruluğunun bulunması gerekliliğidir. Üçüncü kriter göz kuruluğunun objektif değerlendirilmesidir ve sıklıkla Schirmer testi kullanılmaktadır. Dördüncü kriterde histopatolojik olarak minör tükürük bezinde lenfositik sialoadenitin gösterilmesi gerekmektedir. Beşinci kriter tükürük bezi tutulumunun objektif kanıtı ve altıncı kriter otoantikör pozitifliğidir. Primer SS tanısı konulması için alta yatan başka bir hastalık bulunmaksızın, yukarıdaki 6 kriterden herhangi 4'ünün pozitifliği bulunmalıdır. Bunlar arasında histopatolojik veya serolojik kriterden birisi mutlaka pozitif olmalıdır.<sup>[1]</sup>

SS kriterleri içerisinde minör tükürük bezi biyopsi incelemesi özellikle önemlidir. Parotis bölgesinden biyopsi alınmasındaki zorluk ve fasiyal sinir zedelenmesi nedeniyle tükürük bezi örneği sıklıkla sublingual bölgeden alınmaktadır. Primer SS hastalarında minör tükürük bezi biyopsisinin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %83.5 ve %82.8 olarak saptanmıştır.<sup>[2,3]</sup> SS'de histopatolojik sınıflama 1968 yılında Chisholm ve Mason tarafından tanımlanmıştır. Bu sınıflamaya göre evre 0 negatif, evre 1 hafif, evre 2 orta düzeyde lenfositik infiltrasyon olup fokus olmaması, evre 3 bir tane fokus olması ve evre 4 birden fazla fokus olması olarak tanımlanmıştır.<sup>[4]</sup> 2002 AECG sınıflandırma kriterlerinde histopatolojik olarak fokus skorunun mutlaka olması gerektiği vurgulanmıştır. Fokus skorunu da 4 mm<sup>3</sup>'de 50'den fazla lenfosit infiltrasyonu olarak tanımlamışlardır.<sup>[1]</sup> Tanısal amaçlı olarak minör tükürük bezinin tekrarlanması konusunda yeterli çalışma yoktur. Literatürde minör tükürük bezi biyopsisi ile ilgili yapılan tek çalışmada 9 hastanın değerlendirilmesinde, tekrar biyopsi yapmanın anlamlı olmadığı öne sürülmüştür.<sup>[5]</sup>

Bu çalışmada klinik veya laboratuvar olarak SS tanısı düşünülen ancak ilk minör tükürük bezi biyopsisi tanısal olmayan hastalarda tekrarlanan biyopsilerin tanısal değerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## Hastalar ve Yöntem

Ocak 2005- Ağustos 2009 tarihleri arasında Romatoloji kliniğinde SS ön tanısıyla yapılan tüm minör tükürük bezi biyopsi raporları incelenerek tekrar biyopsi yapılan hastalar belirlenmiştir. Bu dönem içerisinde 671 hastaya minör tükürük bezi biyopsisi yapıldığı saptandı. Bu hastaların 61'ine (%9) ilk biyopsileri tanısal olmaması, klinik ve/veya laboratuvar değerlendirmede SS şüphesi devam

etmesi nedeniyle tekrar biyopsi yapılmıştı. Tekrar biyopsi yapılan sekonder SS hastaları çalışmaya alınmadı. Hastaların demografik verileri ile ağız ve göz kuruluğu semptomları, Schirmer testi, ANA, SS-A, SS-B, romatoid faktör (RF), C3, C4 düzeyleri ve almakta olduğu tedaviler not edildi.

Birinci ve ikinci minör tükürük bezi biyopsileri aynı patoloj tarafından, Chisholm-Mason sınıflamasına göre değerlendirmesi not edildi. İki minör tükürük bezi patoloji örneği arasında 2 dereceden fazla artma olması anlamlı olarak kabul edildi.

## İstatistik

Verilerin dağılımını belirlemek amacıyla one-sample Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. Veriler ortalama ± standart sapma olarak sunulmuştur. Gruplar arasındaki farkların saptanması amacıyla kategorik değişkenler için ki-kare testi, nümerik veriler için student t-testi veya Mann-Whitney U-testi kullanılmıştır. Veriler SPSS 11.0 programında analiz edilmiştir.

## Bulgular

Minör tükürük bezi yapılmış 671 hastanın 61'inde (%9) tekrar biyopsi yapıldığı saptandı. Bu hastaların 57'si (%93.4) kadın, ortalama yaşları 53.8±10.9 yıl, iki biyopsi arasındaki ortalama 15.6±13.0 aydı. Ağız kuruluğu 21 (%34.4), göz kuruluğu 37 (%60.7) hastada mevcuttu. Hastaların yarısında Schirmer testi pozitif, 33'ünde (%54.1) ANA ≥ 1/80 titre, 19'unda (%31.1) ANA ≥ 1/160 titre, 20'sinde (%32.8) SS-A, 9'unda (%14.8) SS-B, 12'sinde (%19.7) RF pozitifliği, 3'ünde (%4.9) kompleman düşüklüğü saptandı. İlk minör tükürük bezi biyopsisinde evre 0, 1, 2 sırasıyla 24 (%39.3), 34 (%55.7) ve 3 (%4.9) sıklıkla saptandı. İkinci minör tükürük bezi biyopsisinde evre 0, 1, 2, 3 ve 4 sırasıyla 24 (%39.3), 18 (%29.5), 5 (%8.2), 9 (%14.8) ve 5 (%8.2) sıklıkla saptandı. Biyopsi derecesinde en az iki birim artma 16 (%26.2) hastada saptandı. Tekrar edilen minör tükürük bezlerinde anlamlı değişiklikler olan ve olmayan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri **Tablo 1**'de gösterilmiştir. Hastaların 14'ünde (%22.9) ikinci biyopsi sonucu SS için tanısalı. İki hastanın biyopsi evresi 0'dan evre 2'ye yükselmişti (**Tablo 2**). Bu yükselme SS tanısını doldurmamakla birlikte anlamlı kabul edildi. Biyopsi derecesinde artma olan ve olmayan hastaların karşılaştırılmasında, klinik ve laboratuvar değerler arasında fark saptanmadı. Birinci minör tükürük bezi biyopsisinden sonra 30 (49%) hastaya hidroksiklorokin ve/veya steroid tedavisi başlandı. Minör tükürük bezi biyopsi sonucunda değişme olan ve olmayan hastalar arasında tedavi alma durumuna göre fark saptanmadı (%56.3'e karşı %46.6, p>0.05).

**Tablo 1.** Tekrar edilen minör tükürük bezinde anlamlı sonucu olan ve olmayan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri.

	Minör tükürük bezi (-) (n=45)	Minör tükürük bezi (+) (n=16)	p
Yaş (yıl)*	52.9±11.1	56.0±10.4	>0.05
Kadın n (%)	42 (93.3)	15 (93.8)	>0.05
İki biyopsi arası süre (ay)*	15.2±13.8	16.8±11.2	>0.05
Ağız kuruluğu n (%)	16 (35.6)	5 (31.5)	>0.05
Göz kuruluğu n (%)	27 (60.0)	10 (76.9)	>0.05
Schirmer (mm/5 dak.)*	9.0±8.3	14.4±12.3	>0.05
Seroloji n (%)			
ANA(>160)	14 (31.1)	5 (31.3)	>0.05
RF(+)	7 (15.6)	5 (31.3)	>0.05
SS-A(+)	12 (26.7)	8 (50.0)	>0.05
SS-B(+)	6 (15.4)	3 (23.1)	>0.05
C3 (düşük)	2 (4.4)	0	>0.05
C4 (düşük)	1 (2.2)	0	>0.05

\* Ortalama ± SD

## Tartışma

Bu çalışmada klinik ve/veya laboratuvar olarak primer SS'den şüphelenilen ancak ilk minör tükürük bezi biyopsisi tanısal olmayan hastaların yaklaşık dörtte birinde tekrarlanan biyopsilerde tanısal sonuçlara ulaşılabileceği saptanmıştır. Minör tükürük bezi biyopsisinin pozitifleşmesiyle klinik ve laboratuvar bulgular arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Bu çalışmada saptanan tekrarlayan biyopsilerde pozitifleşme iki şekilde açıklanabilir. Birincisi lenfositik infiltrasyonun tükürük bezlerini bölgesel olarak tutması, ikincisi de hastalık progresyonudur. İki biyopsi arasındaki sürenin yaklaşık ortalama 1 yıl olması, bu sürenin çok uzun olmaması, daha çok bölgesel tutulumu akla getirmektedir. Bilindiği gibi SS'nin önemli bir tutulum yeri olan parotis bezi ataklar şeklinde aralıklı olarak şişmektedir. Minör tükürük bezi tutulumunun başta negatif olup zaman içinde pozitifleşmesi ataklarla da açıklanabilir. Bu nedenle klinik şüphesi yüksek olanlarda minör tükürük bezi biyopsisinin tekrar edilmesi basit bir tanısal yöntem olabilir.

SS'nin oluşum ve progresyon mekanizmaları hala net değildir. Ekzokrin bezlerin pre-duktal lenfositik infiltrasyon, SS'nin karakteristik bir özelliğidir. İlk olarak pre-duktal alanda görülen lenfositik infiltrasyonlar hastalığın

progresyonu ile glandüler asinüsler ve ilerleyen evrelerde bezlerin geniş alanlarında yoğun olarak yayılır.<sup>[6-8]</sup> Şu anda SS tanısı için tek başına yeterli bir klinik kriter ya da laboratuvar testi yoktur. 2002 AECG sınıflandırma kriterleri günümüzde tanı için en sık kullanılan ve temel alınan kriterlerdir. AECG sınıflandırma kriterlerinde de tanı için minör tükürük bezi veya seroloji olmazsa olmaz iki kriterdir.<sup>[9-14]</sup> Vitali ve ark'nın.<sup>[2,3]</sup> yaptıkları çalışmalarda SS tanısı için minör tükürük bezi biyopsisinin duyarlılığı ve özgülüğü sırasıyla %83.5 ve %81.8 olarak belirtilmiştir.

Klinik pratikte, sikka semptomları olup serolojik belirteçleri negatif ve histopatolojisi tanısal olmayan hastalar ve serolojisi pozitif olmasına rağmen tanı kriterlerini doldurmayan hastalar hala ikilem oluşturmaktadır. Bu hastalara tanısal açıdan ne tür bir yaklaşım sergileneceği konusunda kesin bilgiler yoktur. Sınırlı bazı hasta kohortlarında parotis bezi biyopsisinin, tükürük bezi biyopsisi ile tanısal açıdan eşdeğer olduğu şeklinde raporlar olmakla birlikte, zıttı yönde raporlar da vardır. Parotis bezi biyopsisi, özellikle deneyimli olmayan cerrahlar tarafından yapılırsa, fasiyal sinir paralizi, sialosel gelişimi ve Frey sendromu gibi ağır hasarlarla sonuçlanabilir.<sup>[15-16]</sup> Bu nedenle tanıya ulaşamayan hastalarda parotis bezi biyopsisinin alınması ilk etapta akla gelmemektedir.

**Tablo 2.** Hastaların 1. ve 2. biyopsilerinin Chisholm-Mason evrelerine göre dağılımı.

1. Minör tükürük bezi biyopsisi (n)	2. Minör tükürük bezi biyopsisi				
	Evre 0	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4
Evre 0 (24)	13 (%54.2)	5 (%20.8)	2 (%8.3)	3 (%12.0)	1 (%4.2)
Evre 1 (34)	10 (%29.4)	12 (%35.3)	3 (%8.8)	6 (%17.7)	3 (%8.8)
Evre 2 (3)	1 (%33.3)	1 (%33.3)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%33.3)

Literatürde minör tükürük bezi biyopsisini tekrarı konusunda yeterli veri yoktur. Teppo ve ark.'nın<sup>[5]</sup> 2006 yılında yaptıkları çalışmada, SS ön tanısıyla minör tükürük bezi yapılan 191 hastanın, 9'unda 2. biyopsi ve takibinde 3 hastaya da 3. biyopsi yapılmış ve bu hastaların 3'ünde tanı değişikliği olduğunu göstermiştir. Bu çalışmaya farklı bir gözle bakıldığında tekrarlayan biyopsi yapılan hastaların %33'ünde (3/9) tanısız değişiklik olduğu düşünülebilir. Bizim çalışmamızda da benzer oranda %26.2 (16/61) hastada tekrarlayan biyopsi sonucunda tanısız değişiklik olmuştur. Serolojik belirteçlerin değişimi konusunda literatürde yeterli veri olmamakla birlikte, genel kanı antikor düzeylerinin stabil seyrettiği şeklindedir, ancak zaman içerisinde dalgalandığını gösteren çalışmalar da vardır.<sup>[17]</sup> Bizim çalışmamızda da tekrarlayan biyopsi yapılan hastaların oto-antikorlarında (SS-A ve SS-B) takip sırasında pozitifleşme görülmemiştir.

Tartışmalı noktalardan birisi hangi hastalara tekrar biyopsi yapılması gerekliliği üzerinedir. Literatürde minör tükürük bezi biyopsisindeki lenfositik infiltrasyon yoğunluğunun sikka semptomlarının şiddeti, sialografi, sintigrafi bulguları ve tükürük bezi şişliği ile ilişkili olduğu gösteren çalışmalar vardır.<sup>[18-20]</sup> Ancak ekzokrin fonksiyonun şiddeti ile lenfositik infiltrasyonun derecesi arasında ilişki her zaman açık değildir.<sup>[21]</sup> Nakamura ve ark.<sup>[22]</sup> minör tükürük bezi biyopsisi ve SS-A'nın SS tanısına en çok katkıda bulunan parametreleri oluşturduğunu göstermişlerdir. Yazısız ve ark.<sup>[23]</sup> ise çalışmalarında serolojik belirteçlerin (ANA, RF, SS-A, SS-B) Chisolm-Mason skoru ile ilişkili olduğunu saptamıştır. Diğer bir çalışmada tanısız minör tükürük bezi biyopsisinin SS-A/SS-B ile belirgin ilişkili olduğu, SS şüphesi olan hastalarda öncelikle serolojik testlerle değerlendirilmesi, seroloji negatifliğinde minör tükürük bezi biyopsisi yapılmasının daha uygun bir yaklaşım olacağını belirtilmiştir.<sup>[24]</sup> Her ne kadar yukarıdaki çalışmalar ilk biyopsi sonuçlarına göre değerlendirilmiş olsa da, bizim çalışmamızda tekrarlayan biyopsilerde derece artımının klinik ve laboratuvar değerleri ile ilişkisi gösterilememiştir. Bir ilişkinin gösterilememiş olmasının bir sebebi hasta sayısının yeterli olmaması olabilir. Ancak bir diğer neden hasta seçim kriterleri ile ilgili olabilir. Gerçekten de bizim hastalarımızın hem klinik hem de laboratuvar değerlerine bakıldığında aslında birçok hastanın farklılaşmamış bağ dokusu hastalığı ile uyumlu olduğu görülmektedir. Hem klinik bulguların sıklığındaki düşük oranlar hem de oto-antikorlardaki, örneğin ANA'daki %70'lere varan, negatiflik bu çalışmanın sonuçlarını yorumlarken hasta grubunun da üzerinde durulması gerektiğine işaret etmektedir. Bu çalışmanın daha değişik bir dizaynı şu şekilde olabilirdi; AECG kriterlerine göre 3 kriteri dolduran ancak minör tükürük biyopsi-

sinde tanısız sonuca ulaşılamayan hastalarda tekrar edilen biyopsinin tanısız değeri araştırılabilirirdi. Diğer bir bakış açısıyla değerlendirildiğinde bu hasta grubuna tanı koymak için bu şekilde yoğun ve invaziv tanısız eforda bulunmak gerekli midir? Bilindiği gibi iç organ tutulumu olmayan bağ dokusu hastalarına immünsupresif tedaviler uygulanmamaktadır. Bu nedenle minör tükürük bezi biyopsisinin tekrarlanması bu hasta grubunda klinik olarak gereksiz gibi görülebilir. Ancak bu hasta grubunun klinik takibinde stabil mi kalacağı, özelleşmiş bir bağ dokusu hastalığına mı evrileceği konusunda net görüş birliği yoktur. Öte yandan ilk biyopsisi normal olan bir hastanın takipte alınan biyopsisinde tanısız sonuca ulaşılması hastalık patogenezi açısından klinisyenlere farklı bir bakış açısını göstermektedir.

Bizim çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Veriler retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Minör tükürük bezi biyopsileri sadece bir patoloji uzmanı tarafından değerlendirilmiştir. İki biyopsi arasında hastaların yaklaşık yarısı hidroksiklorokin ve steroid kullanmıştır, her ne kadar biyopsi sonuçlarında değişim tedavi alımına göre farklı olmasa da, tedaviler biyopsi sonuçlarını değiştirebilir. Bu çalışmada biyopsi sonuçları arasında iki birimden fazla artış olması anlamlı olarak kabul edildi. Ancak literatürde bu konuda yapılmış daha önce bir çalışma da yoktur. Örneğin 2 hasta evre 0'dan evre 2'ye çıkmıştır. Ancak evre 2 halen Chisolm-Mason tanı kriterlerini doldurmamaktadır. Bu açıdan da bir belirsizlik vardır.

Sonuç olarak bu çalışma tanı kriterlerini tam doldurmayan ancak SS klinik veya laboratuvar şüphesi olan hastalarda tanı için ikinci minör tükürük bezi biyopsisinin faydalı olabileceğini göstermektedir. Bizim bulgularımızın diğer merkezlerde ileriye dönük çalışmalar ile doğrulanmasına ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

1. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al.; European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-8.
2. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum* 1993;36:340-7.
3. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, et al. Assessment of the European classification criteria for Sjögren's syndrome in a series of clinically defined cases: results of a prospective multicentre study. The European Study Group on Diagnostic Criteria for Sjögren's Syndrome. *Ann Rheum Dis* 1996;55:116-21.
4. Chisolm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease. *J Clin Pathol* 1968;21:656-60.

5. Teppo H, Revonta M. A follow-up study of minimally invasive lip biopsy in the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 2007;26:1099-103.
6. Jonsson R, Moen K, Vestrheim D, Szodoray P. Current issues in Sjögren's syndrome. *Oral Dis* 2002;8:130-40.
7. Salomonsson S, Jonsson MV, Skarstein K, et al. Cellular basis of ectopic germinal center formation and autoantibody production in the target organ of patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2003;48:3187-201.
8. Jonsson MV, Szodoray P, Jellestad S, Jonsson R, Skarstein K. Association between circulating levels of the novel TNF family members APRIL and BAFF and lymphoid organization in primary Sjögren's syndrome. *J Clin Immunol* 2005;25:189-201.
9. Skopouli FN, Drosos AA, Papaioannou T, Moutsopoulos HM. Preliminary diagnostic criteria for Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl* 1986;61:22-5.
10. Manthorpe R, Oxholm P, Prause JU, Schiødt M. The Copenhagen criteria for Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl* 1986;61:19-21.
11. Fox RI, Robinson C, Curd J, Michelson P, Bone R, Howell FV. First international symposium on Sjögren's syndrome: suggested criteria for classification. *Scand J Rheumatol Suppl* 1986;61:28-30.
12. Homma M, Tojo T, Akizuki M, Yamagata H. Criteria for Sjögren's syndrome in Japan. *Scand J Rheumatol Suppl* 1986;61:26-7.
13. Pennec YL, Letoux G, Leroy JP, Youinou P. Reappraisal of tests for xerostomia. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11:523-8.
14. Daniels TE, Silverman S Jr, Michalski JP, Greenspan JS, Sylvester RA, Talal N. The oral component of Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1975;39:875-85.
15. Pijpe J, Kalk WW, van der Wal JE, et al. Parotid gland biopsy compared with labial biopsy in the diagnosis of patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology* 2007;46:335-41.
16. Wise CM, Agudelo CA, Semble EL, Stump TE, Woodruff RD. Comparison of parotid and minor salivary gland biopsy specimens in the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1988;31:662-6.
17. Wahren M, Tengnér P, Gunnarsson I, et al. Ro/SS-A and La/SS-B antibody level variation in patients with Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 1998;11:29-38.
18. Daniels TE, Whitcher JP. Association of patterns of labial salivary gland inflammation with keratoconjunctivitis sicca. Analysis of 618 patients with suspected Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1994;37:869-77.
19. Ianniello A, Ostuni PA, Sfriso P, Passarella P, Gambari PF. Usefulness of the labial salivary gland biopsy and new diagnostic criteria for Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12:459-60.
20. Wise CM, Woodruff RD. Minor salivary gland biopsies in patients investigated for primary Sjögren's syndrome. A review of 187 patients. *J Rheumatol* 1993;20:1515-8.
21. Humphreys-Beher MG, Brayer J, Yamachika S, Peck AB, Jonsson R. An alternative perspective to the immune response in autoimmune exocrinopathy: induction of functional quiescence rather than destructive autoaggression. *Scand J Immunol* 1999;49:7-10.
22. Nakamura H, Kawakami A, Iwamoto N, et al. A single centre retrospective analysis of AECG classification criteria for primary Sjögren's syndrome based on 112 minor salivary gland biopsies in a Japanese population. *Rheumatology* 2010;49:1290-3.
23. Yazısız V, Avcı AB, Erbasan F, Kiriş E, Terzioğlu E. Diagnostic performance of minor salivary gland biopsy, serological and clinical data in Sjögren's syndrome: a retrospective analysis. *Rheumatol Int* 2009;29:403-9.
24. Kessel A, Toubi E, Rozenbaum M, Zisman D, Sabo E, Rosner I. Sjögren's syndrome in the community: can serology replace salivary gland biopsy? *Rheumatol Int* 2006;26:337-9.