

# Sjögren Sendromunda Tükrük Nitrik Oksid Düzeyleri

## SALIVARY NITRIC OXIDE LEVELS IN SJOGREN'S SYNDROME

Zuhal PARILDAR\*, Tufan TÜRK\*\*, Dilek ÖZMEN\*\*\*, Gökhan KESER\*\*\*\*, Yasemin KABASAKAL\*\*\*\*\*, Oya BAYINDIR\*\*\*

\* Uz.Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD, Klinik Biyokimya BD, İZMİR

\*\* Uz.Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji BD, DENİZLİ

\*\*\* Prof.Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD, Klinik Biyokimya BD,

\*\*\*\* Doç.Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Romatoloji BD,

\*\*\*\*\*Prof.Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Romatoloji BD, İZMİR

### Özet

**Giriş:** Nitrik oksidin tükrük bezinde sinirsel uyarı yoluyla oluşan vazodilatör ve sekretuar cevaplarda rol aldığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, Primer Sjögren Sendromu (pSS)'da tükrükte stabil nitrik oksid metabolitleri olan nitrit ve nitrat düzeyleri araştırılmıştır.

**Yöntemler:** Çalışmaya Avrupa Topluluğu sınıflama kriterlerine göre pSS tanısı alan 50 hasta (yaşları:  $47.3 \pm 9.48$ , ortalama  $\pm$  SD) ile 32 sağlıklı kontrol (yaşları:  $35 \pm 8.2$ ) dahil edilmiştir. Tükrükte nitrit, Griess reaksiyonu ile ve nitrat, Bories ve Bories'in enzimatik metodu ile ölçülmüştür.

**Bulgular:** Toplam 23 hastada eklem tutulumu mevcuttu. Hastaların %60'ında ANA, %50'sinde romatoid faktör (RF), %42'sinde anti-La antikor, ve %54'ünde ise anti-Ro antikor pozitifliği saptandı. Olguların eritrosit sedimentasyon hızı  $29.2 \pm 16.5$  mm/saat olarak bulundu. SS'lu hastalarda tükrük nitrit + nitrat düzeyleri kontrollerden anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla,  $392.9 \pm 94.97$  ve  $162.72 \pm 85.69$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $p=0.0001$ ). Artriti olan 23 hasta ile artritis bulgusu olmayan 27 hasta arasında ve her bir parametre ayrı ayrı ele alındığında ANA, anti-La, anti-Ro ve RF için pozitif olan hastalarla negatif olanlar arasında nitrit ve nitrat düzeyleri istatistiksel anlamlı farklı bulunmadı.

**Sonuç:** pSS'lu hastaların tükrüğünde NO düzeyleri yükselmiştir. NO'nin etki mekanizması tam aydınlatılamamakla beraber, henüz belirlenmemiş sekretuar mekanizmaların inhibisyonuna katıldığı öne sürülmektedir. Artmış NO, pSS'da kserostominin patofizyolojisine katkıda bulunabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Sjögren Sendromu, Tükrük, Nitrik oksid

T Klin Tıp Bilimleri 2003, 23:295-299

### Summary

**Background:** Nitric oxide (NO) has been shown to be involved in mechanisms mediating nerve-evoked vasodilatory and secretory responses in salivary glands. In the present study, the stabil nitric oxide metabolites nitrite and nitrate levels were measured in primary Sjögren's syndrome (pSS) patients' saliva.

**Methods:** Fifty patients with pSS fulfilling EC criteria for pSS ( $47.3 \pm 9.48$  years old, mean  $\pm$  SD), and 32 healthy controls ( $35 \pm 8.2$  years old) were enrolled to the study. Salivary nitrite was measured by the Griess reaction and nitrate by the enzymatic method of Bories and Bories.

**Results:** Two or four joint involvement was observed in 23 of patients. 60% of the patients have shown ANA, 50% RF, 42% anti-La and 54% anti-Ro autoantibody positivity. Salivary NO (nitrite+nitrate) levels were significantly higher in pSS patients when compared to the controls ( $392.9 \pm 94.97$  and  $162.72 \pm 85.69$   $\mu\text{mol/L}$ , respectively,  $p=0.0001$ ). There were not significant differences in NO levels between patients with and without arthritis and ANA, anti-La, anti-Ro and RF positive and negative patients, one by one.

**Conclusion:** pSS patients had significantly increased salivary NO concentrations. Although the mechanism of actions of NO remains to be identified, it has been suggested that it may involve inhibition of some secretory mechanisms. Increased NO may contribute to the pathophysiology of xerostomia in pSS.

**Key Words:** Sjögren's syndrome, Saliva, Nitric oxide

T Klin J Med Sci 2003, 23:295-299

Sjögren Sendromu (SS), özellikle gözyaşı ve tükrük bezleri olmak üzere dış salgı bezlerinde salgısal cevap eksikliği ile karakterize, kronik,

otoimmün bir hastalıktır (1). Bu bezlerin fonksiyon bozukluğu gözlerde (keratokonjunktivitis sikka) ve ağızda (kserostomi) kurumaya neden olur. Hastalı-

ğın prevalansı yüksek olup, romatoid artrite benzerdir ve en sık görülen otoimmün hastalıklardan biri olduğu ileri sürülmektedir. Hastalık, genellikle kadınlarda görülmektedir.

Hastalığın ilerlemesinde organa özgü ve sistemik otoimmünitenin rol oynadığı düşünülmektedir. Diğer organa özgü otoimmün bozukluklarda olduğu gibi birçok çevresel ve genetik faktör SS'da hastalık riskine katkıda bulunabilir (2,3). SS'da tükrük bezlerinde duktal/asiner hücrelerin harabı, nöral hasar, nöral iletimin inhibisyonu gibi birçok patolojik mekanizma öne sürülmüştür. Tükrük ve göz yaşı akımının azalması olasılıkla birçok faktörlerden etkilenmektedir; ancak hem sekretuar ünite-lerin sayısında azalma, hem de kalanların fonksiyon kaybı ile karakterizedir (2). Asinilerin büyük kısmının (yaklaşık yarısı) morfolojik olarak sağlam oluşu, SS'da sekresyonun nöral düzenlenim eksikliğine desteklemektedir (4).

Tükrük bezinde yaygın nöronal nitrik oksid sentaz (NOS) yerleşimi, nitrik oksidin (NO) tükrük bezinin kan akımı ve sekresyonun düzenlenmesinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. NO'nin tükrük bezlerinde vasküler tonusu kontrol ettiği (5-9), tükrüğün antibakteriyel etkisinde ve oral karsinogenlerin detoksifikasyonunda (10), tükrüğün sıvı ve protein sekresyonunun (5,6,11-13) ve kolinerjik stimülasyonla uyarılan tükrük amilaz sekresyonunun düzenlenmesinde rol aldığı rapor edilmiştir (14). NOS'ın N(omega)-nitro-l-arjinin metil esteri (L-NAME) ile inhibisyonunun tükrük sekresyonunu uyardığı gösterilmiştir (15,16). Daha önce, SS'da hastaların tükrüğünde artmış nitrit düzeyleri rapor edilmiştir (17).

Bu çalışmada, SS'da tükrükte stabil NO metabolitleri olan nitrit ve nitrat düzeylerinin ölçülmesi ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

### Gereç ve Yöntem

Çalışmaya, Mayıs-2001 ve Mart-2002 tarihleri arasında Romatoloji Bilim Dalına başvuran, yaşları 22-66 arasında değişen (47.3±9.48, ortalama ± SD), 2'si erkek, 48'si kadın 50 primer Sjögren sendromlu hasta dahil edilmiştir. Hastalar, Avrupa

Topluluğu'nun (EC) kriterlerine göre Primer SS tanısı almıştır (18). Olguların hastalık süresi 5 ± 2.75 yıldır (ortalama ± SD). Hipertansiyon, diabetes mellitus, kanser veya aktif enfeksiyonu olan, sigara içen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. 23- 48 yaşları arasında (35 ± 8.2, ortalama ± SD) 3'ü erkek, 29'u kadın 32 sağlıklı gönüllü, kontrol grubunu oluşturmuştur. Çalışmaya katılan tüm olgulardan yazılı izin belgesi alınmıştır.

Örnekler sabah, aç karnına, 5 dakika süre ile yutkunulmadan ağızda tükrük biriktirilmesi ile elde edilmiştir.

### Nitrit ve Nitrat Ölçümü

Nitrit, Griess reaksiyonu ile (19) ve nitrat, Bories ve Bories (20)'in Hitachi 902 analizöre uyarlanmış enzimatik metodu ile ölçülmüştür. Bu metodda, nitrat redüktaz β-NADPH (Sigma Chemical Co. (St Louis, MO, USA)) varlığında nitratı nitrite dönüştürür. β-NADPH'ın oksidasyonu ile oluşan absorbans azalması 340 nm'de ölçülür.

### İstatistik

Hasta ve kontrol grubu arasındaki istatistiksel anlamlılık, t-testi kullanılarak değerlendirildi. Sonuçlar, ortalama ± SD şeklinde verildi. Korelasyonlar için Pearson korelasyon analizi kullanıldı ve p<0.05 düzeyi anlamlı olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS 10.0 (Statistical Packages for Social Sciences) kullanılarak gerçekleştirildi.

### Bulgular

SS'lu hastalarda tükrük nitrit + nitrat düzeyleri kontrollerden anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla, 392.9±94.97 ve 162.72±85.69 μmol/L, p=0.0001) (Tablo 1). Toplam 23 hastada 2 veya 4 eklem tutulumu mevcuttu. Artriti olan 23 hasta ile artriti olmayan 27 hasta arasında nitrit ve nitrat düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla, 383.55±102.79 ve 400.32±89.56 μmol/L, p=0.22). Hastaların 30'unda ANA (%60), 25'inde romatoid faktör (%50), 21'inde anti-La antikor (%42), ve 27'sinde ise anti-Ro antikor (%54) pozitifliği saptandı. ANA pozitif ve

**Tablo 1.** Sjögren Sendrom'lu hasta grubuna ve kontrol grubuna ilişkin veriler (ortalama  $\pm$  SD)

Parametre	Sjögren Sendrom'lu Hastalar (n=50)	Kontrol Grubu (n=32)	İstatistiksel Anlamlılık
Cins (K/E)	48/2	29/3	
Yaş (yıl)	47.3 $\pm$ 9.48	35 $\pm$ 8.2	
Tükrük nitrit + nitrat düzeyi ( $\mu$ mol/L)	392.9 $\pm$ 94.97	162.72 $\pm$ 85.69	p=0.0001
Sedimentasyon hızı (mm/saat)	29.2 $\pm$ 16.5	-	
ANA pozitifliği	% 60	-	
Romatooid Faktör pozitifliği	% 50	-	
Anti-La antikor pozitifliği	% 42	-	
Anti-Ro antikor pozitifliği	% 54	-	

negatif hastalar arasında (sırasıyla, 392.05  $\pm$  82.59 ve 394.39  $\pm$  114.81  $\mu$ mol/L, p=0.94), anti-La pozitif ve negatif olanlar arasında (sırasıyla, 392.32  $\pm$  109.61 ve 393.39  $\pm$  84.86  $\mu$ mol/L, p=0.97) anti-Ro pozitif ve negatifler arasında (sırasıyla, 393.07  $\pm$  84.43 ve 392.79  $\pm$  108.00  $\mu$ mol/L, p=0.99) ve RF pozitif ve negatifler arasında (sırasıyla, 393.03  $\pm$  103.01 ve 392.86  $\pm$  88.33  $\mu$ mol/L, p=0.98) tükrük nitrit + nitrat düzeyleri istatistiksel anlamlı farklı bulunmadı. Olguların sedimentasyon düzeyleri 29.2  $\pm$  16.5 mm/saat olarak bulundu. İncelenen parametreler arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı.

### Tartışma

SS'da tükrük bezlerinde duktal/asiner hücrelerin harabı, nöral hasar, nöral iletimin inhibisyonu gibi birçok patolojik mekanizma öne sürülmüştür. Asinilerin büyük kısmının (yaklaşık yarısı) morfolojik olarak sağlam oluşu, SS'da sekresyonun nöral düzenlenim eksikliğini desteklemektedir (4). Tükrük bezinin fonksiyonu primer olarak otonom sinir sistemi tarafından kontrol edilir. Fizyolojik olarak parasempatik sistem daha önemli görünmektedir. Sıvı tükrük akışı asiner ve duktal hücrelerin kolinerjik muskarinik reseptör agonistleri tarafından uyarılmasının sonucudur. Muköz tükrük akışı ise  $\beta$ -adrenerjik reseptörlerin uyarılışına yanıtır. Fonksiyonel bir sekretuar ünite, tükrük yapımını mukozal yüzeylerden efferent sinir sinyallerinin orta beyne gönderilmesi ve afferent sinir sinyallerinin beyinden asiner/duktal hücrelere gönde-

rilmesi yoluyla kontrol eder (4,21,22). SS hastalarında azalmış glandüler fonksiyon bu bölgelerin herhangi birindeki patolojik olaya bağlı olabilir. Bu olay, lenfositlerce muskarinik reseptörlere karşı oluşturulan antikorların veya sitokinlerin rezidü bezlerdeki nöral stimülasyonu inhibe etmeleri ile gösterilmiştir (21,23,24). Ayrıca, tükrük bezinin azalmış innervasyonuna ilişkin kanıtlar bulunmaktadır (1,25).

Tükrük bezinde yaygın nöronal nitrik oksid sentaz (NOS) yerleşimi, nitrik oksidin (NO) tükrük bezinin kan akımı ve sekresyonun düzenlenmesinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Parasempatik submandibuler gangliyonda tüm nöronların NOS immünreaktif olduğu domuz (26), sıçan (27) gösterilmiştir. Ayrıca, superior servikal gangliyonda az sayıda sempatik ganglion hücrelerinin NOS immünopozitif olduğu domuz (26) ve sıçanda (27) gösterilmiştir. Ek olarak asinilerin yakınında NOS immünoreaktif ince fibrillerden oluşan zengin ağı yapılar saptanmıştır. Tükrük kanallarını ve kan damarlarını çevreleyen reaktif sinir fibrilleri de yaygındır (27). NO'in istirahat ve otonom sinir stimülasyonu sonrası tükrük bezlerinde vasküler tonusu kontrol ettiği bilinmektedir (5-9). NO'in tükrüğe salındığı ve tükrüğün antibakteriyel etkisinde ve oral karsinojenlerin detoksifikasyonunda fizyolojik rol oynayabileceğine ilişkin deliller bulunmaktadır (10). Ayrıca, NO'in tükrüğün sıvı ve protein sekresyonunu düzenlediği iddia edilmektedir (5, 6, 11-13). NO'in kolinerjik stimülasyonla uyarılan tükrük amilaz

sekresyonunun kontrolünde de potansiyel düzenleyici rolü olduğu ileri sürülmektedir (14). Hem lakrimal hem de tükürük bezlerinin salgısal fonksiyonu muskarinik asetilkolin reseptörlerinin aktivasyonu ile düzenlendiğinden, dolaşımda bulunan antimuskarinik reseptör otoantikorlarının SS'da rol oynayabileceği öne sürülmüştür (28,29). Tükürük bezi muskarinik reseptörleri çeşitli sinyal yolları ile ilişkilidir (10,30,31). Bunlar arasında, birçok fizyolojik ve patolojik olayda rol alan NO özellikle önem taşımaktadır. Primer SS'da otoantikorlar tarafından M1 reseptörlerinin uyarılmasının primer SS'da NO yapımını uyardığı saptanmıştır (32). Kontinen ve arkadaşları, SS'lu hastaların tükürüğünde artmış nitrit düzeyleri rapor etmiştir (17). Bu bulgu ile uyumlu olarak biz de çalışmamızda pSS'lu olguların tükürüğünde artmış nitrit+nitrat düzeyleri saptadık. NO düzeylerindeki yükseklikten artmış inflamatuvar mediatörlerin sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (17). SS'da tükürük bezinde inflamasyonun en erken evrelerinde bile sitokinlerin hem lenfositler, hem de glandüler asiner hücreler tarafından salındığı bilinmektedir. IL-1 ve TNF- $\alpha$ 'nın kolinerjik sinirlerden asetilkolin salımını inhibe ettiği ve bu etkilerini olasılıkla muskarinik asetilkolin reseptörleri ile ortak ikincil haberciler olan G-protein ilişkili yolaklarla oluşturdukları bildirilmiştir (33). Nöral hücreler üzerinde muskarinik asetilkolin reseptörleri tarafından aktive olan uyarıcı ve inhibe edici kinaz yolakları aynı zamanda büyüme faktörleri, sitokinler, kemokinler, uyarılabilir NOS ve CD95 reseptörlerinin sinyallerinden de etkilenmektedir. SS'nun inflamatuvar mikroçevresindeki bu etkileşimler sonucu, rezidü bezdeki azalmış sekretuar fonksiyon, kuruluk semptomlarına yol açar. Ayrıca, endotel ve duktal epitel hücrelerinde sentezlenen NO'in parakrin yolla tükürük sekresyonu üzerinde inhibitör etki oluşturabileceği ileri sürülmüştür (14).

Romatoid faktör, ANA, anti-Ro antikor ve anti-La antikor pozitiflikleri hastaların yaklaşık yarısında görülmele birlikte bu parametrelerin pozitif ya da negatif oluşları ile tükürük nitrik oksid düzeyleri arasında bir ilişki bulunamamıştır. Daha önce tükürük nitrit düzeylerinin arttığını bildiren çalış-

mada ise bu parametrelere ilişkin veri bulunmamaktadır (17).

Sonuç olarak, pSS'lu hastaların tükürüğünde NO düzeyleri yükselmiştir. NO'in etki mekanizması tam aydınlatılamamakla beraber, henüz belirlenmemiş sekretuar mekanizmaların inhibisyonunu içerebilir. Tükürükte artmış NO düzeylerinin nedeni yine artan inflamatuvar faktörler olabilir.

#### KAYNAKLAR

1. Fox RI, Maruyama T. Pathogenesis and treatment of Sjogren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 1997;9:393-9.
2. Fox RI, Tornwall J, Michelson P. Current issues in the diagnosis and treatment of Sjogren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:364-71.
3. James JA, Harley JB, Scofield RH. Role of viruses in systemic lupus erythematosus and Sjogren syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:370-6.
4. Hakala M, Niemela RK. Does autonomic nervous impairment have a role in pathophysiology of Sjogren's syndrome. *Lancet* 2000 25;355:1032-3.
5. Schachter M, Matthews B, Bhoola KD. Evidence that nitric oxide or a related substance is a neurovasodilator in the submandibular gland of the cat. *Agents Actions Suppl* 1992;38 :366-70.
6. Edwards AV, Garrett JR. Nitric oxide-related vasodilator responses to parasympathetic stimulation of the submandibular gland in the cat. *J Physiol* 1993;464:379-92.
7. Modin A, Weitzberg E, Hokfelt T, Lundberg JM. Nitric oxide synthase in the pig autonomic nervous system in relation to the influence of NG--nitro-L-arginine on sympathetic and parasympathetic vascular control in vivo. *Neuroscience* 1994;62:189-203.
8. Fazekas A, Matheny JL, Roth GI, Richardson DR. Effect of nitric oxide inhibition on capsaicin-elicited vasodilation in the rat oral circulation. *Res Exp Med (Berl)* 1994;194:357-65.
9. Lohinai Z, Balla I, Marczi J, Vass Z, Kovach AG. The effect of a nitric oxide donor and an inhibitor of nitric oxide synthase on blood flow and vascular resistance in feline submandibular, parotid and pancreatic glands. *Arch Oral Biol* 1996;41:699-704.
10. Bodis S, Haregewoin A. Evidence for the release and possible neural regulation of nitric oxide in human saliva. *Biochem Biophys Res Commun* 1993 15;194:347-50.
11. Edwards AV, Garrett JR. Endothelium-derived vasodilator responses to sympathetic stimulation of the submandibular gland in the cat. *J Physiol* 1992;456:491-501.
12. Edwards AV, Tobin G, Ekstrom J, Bloom SR. Nitric oxide and release of the peptide VIP from parasympathetic terminals in the submandibular gland of the anaesthetized cat. *Exp Physiol* 1996;81:349-59.
13. Buckle AD, Parker SJ, Bloom SR, Edwards AV. The role of nitric oxide in the control of protein secretion in the submandibular gland of the cat. *Exp Physiol* 1995;80:1019-30.

14. Lohinai Z, Burghardt B, Zelles T, Varga G. Nitric oxide modulates salivary amylase and fluid, but not epidermal growth factor secretion in conscious rats. *Life Sci* 1999;64:953-63.
15. Takeuchi K, Ohuchi T, Miyake H, Okabe S. Stimulation by nitric oxide synthase inhibitors of gastric and duodenal HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> secretion in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;266:1512-9.
16. Barry MK, Aloisi JD, Pickering SP, Yeo CJ. Nitric oxide modulates water and electrolyte transport in the ileum. *Ann Surg* 1994;219:382-8.
17. Kontinen YT, Platts LA, Tuominen S, Eklund KK, Santavirta N, Tornwall J, Sorsa T, Hukkanen M, Polak JM. Role of nitric oxide in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1997;40:875-83.
18. Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S. The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjogren's syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1994 Oct;53(10):637-47.
19. Moshage H, Kok B, Huizenga JR, Jansen PLM: Nitrite and nitrate determinations in plasma: A critical evaluation. *Clin Chem* 1995; 41:892-6.
20. Bories PN, Bories C. Nitrate determination in biological fluids by an enzymatic one- step assay with nitrate reductase. *Clin Chem* 1995; 41:904-7.
21. Dawson LJ, Smith PM, Moots RJ, Field EA. Sjogren's syndrome-time for a new approach. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:234-7.
22. 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.
23. Kovacs L, Torok T, Bari F, Keri Z, Kovacs A, Makula E, Pokorny G. Impaired microvascular response to cholinergic stimuli in primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2000;59:48-53.
24. Jonsson R, Kroneld U, Backman K, Magnusson B, Tarkowski A. Progression of sialadenitis in Sjogren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1993;32:578-81.
25. Manthorpe R, Asmussen K, Oxholm P. Primary Sjogren's syndrome: diagnostic criteria, clinical features, and disease activity. *J Rheumatol* 1997;24 Suppl 50:8-11.
26. Modin A. Non-adrenergic, non-cholinergic vascular control with reference to neuropeptide Y, vasoactive intestinal polypeptide and nitric oxide. *Acta Physiol Scand Suppl* 1994;622:1-74.
27. Ceccatelli S, Lundberg JM, Zhang X, Aman K, Hokfelt T. Immunohistochemical demonstration of nitric oxide synthase in the peripheral autonomic nervous system. *Brain Res* 1994;656:381-95.
28. Bacman S, Sterin-Borda L, Camusso JJ, Arana R, Hubscher O, Borda E. Circulating antibodies against rat parotid gland M3 muscarinic receptors in primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Immunol* 1996;104:454-9.
29. Bacman S, Perez Leiros C, Sterin-Borda L, Hubscher O, Arana R, Borda E. Autoantibodies against lacrimal gland M3 muscarinic acetylcholine receptors in patients with primary Sjogren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:151-6.
30. Damas J. Pilocarpine-induced salivary secretion, kinin system and nitric oxide in rats. *Arch Int Physiol Biochim Biophys* 1994;102:103-5.
31. Dartt DA. Signal transduction and control of lacrimal gland protein secretion: a review. *Curr Eye Res* 1989;8:619-36.
32. Perez Leiros C, Sterin-Borda L, Hubscher O, Arana R, Borda ES. Activation of nitric oxide signaling through muscarinic receptors in submandibular glands by primary Sjogren syndrome antibodies. *Clin Immunol* 1999;90:190-5.
33. Dai YS, Ambudkar IS, Horn VJ, Yeh CK, Kousvelari EE, Wall SJ, Li M, Yasuda RP, Wolfe BB, Baum BJ. Evidence that M3 muscarinic receptors in rat parotid gland couple to two second messenger systems. *Am J Physiol*. 1991;261:C1063-73.

---

**Geliş Tarihi:** 05.02.2003

**Yazışma Adresi:** Dr.Zuhal PARILDAR  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Klinik Biyokimya BD  
35100, Bornova, İZMİR  
zuhalp@med.ege.edu.tr