



**T.C.**

**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SJÖGREN SENDROMLU HASTALARDA VE SAĞLIKLI  
BİREYLERDE SERUM APELİN, FETUİN-A VE KAROTİS  
İNTİMA MEDIA KALINLIKLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Doğan SEVEN**

**UZMANLIK TEZİ**

**SİVAS**

**2016**



**T.C.**

**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SJÖGREN SENDROMLU HASTALARDA VE SAĞLIKLI  
BİREYLERDE SERUM APELİN, FETUİN-A VE KAROTİS  
İNTİMA MEDIA KALINLIKLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Doğan SEVEN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Doç. Dr. Ali ŞAHİN**

**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**

**SİVAS**

**2016**



Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010/ 1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir. Bu tez bu yönetmelik hükümlerine göre yazılmıştır.

**ONAY SAYFASI**

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

**İmza**

**Üye:** Prof. Dr. Ferhan CANDAN

**Üye:** Doç. Dr. Ali ŞAHİN

**Üye:** Doç. Dr. Serdal KORKMAZ

Bu tez, 29/06/2016 tarih ve 2016/3 Sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

**17/10/2016**

**Prof. Dr. Mehmet ÇİMEN**

**Tıp Fakültesi Dekan V.**

## TEŞEKKÜR

Bu tezi hazırlamamda ve 4 yıllık asistanlık hayatımda akademik ve eğitim sürecimde destek ve anlayışını esirgemeyen tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Ali ŞAHİN'e teşekkürü borç bilirim. Ayrıca asistanlığım süresince desteklerini esirgemeyen ve emeği geçen bölümümdeki tüm hocalarıma teşekkür ederim.

İstatistiksel değerlendirme ve tezimin yapımı konusunda yardımları için CÜTF Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR'a teşekkür ederim.

Eğitimim esnasında birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve kliniğimizin tüm personeline teşekkür ederim.

Son olarak hayatıma girdiği andan itibaren her zaman bana destek olan benim için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan ve bunu tez aşamasında da tezimdeki hastaların radyolojik görüntülemelerini itina ile yaparak tekrar gösteren CÜTF Radyoloji Anabilim Dalı araştırma görevlisi eşim Dr. Derya SEVEN'e ve canım oğlum Muhammed Emin SEVEN'e teşekkürü borç bilirim.

Dr. Doğan SEVEN

Sivas, 2016

## ÖZET

### SJÖGREN SENDROMLU HASTALARDA VE SAĞLIKLI BİREYLERDE SERUM APELİN, FETUİN-A VE KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIKLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

**Dr. Doğan SEVEN**

**İç Hastalıkları A.B.D. Sivas, 2016**

**AMAÇ:** Sjögren sendromu (SS) tükürük ve gözyaşı bezleri başta olmak üzere ekzokrin bezleri tutan ve kronik lenfositik infiltrasyon ile karakterize otoimmün inflamatuvar bir hastalıktır. Başlıca semptom ağız ve göz kuruluğu olsa da farklı organ tutulumu yapabildiği de bilinmektedir.

Sistatin ailesine bağlı bir sistein proteaz inhibitörü olan fetuin-A, glikoprotein yapıdadır. Akut enfeksiyöz patolojilerde konsantrasyonunun büyük oranda düştüğü saptanmış olup bazı yayınlarda albümin gibi negatif akut faz reaktanı olarak kabul edilmesi gerektiğini belirten görüşler mevcuttur. Romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritamatozus (SLE), ailesel akdeniz ateşi (AAA) gibi birçok romatolojik hastalıkta serum fetuin-A düzeyi ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Fetuin-A yüksekliği vasküler intima-media kalınlığı ile doğru orantılı olup glikoprotein yapısındaki bu molekülün kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Benzer şekilde protein yapıda ve adipokinler grubunda olan apelinin immünite, vücut glikoz-lipit dengesi, beslenme metabolizması, insülin rezistansı, kardiyovasküler sistem gibi birçok organ ve sistem üzerinde muhtemel etkileri nedeniyle serum seviyesi araştırılmıştır.

Bu çalışmada SS'lu hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde serum apelin, fetuin-A seviyeleri ve endotel inflamasyonunun kanıtlanmış göstergelerinden olan karotis intima media kalınlığını (KİMK) değerlendirdik. Böylece söz konusu belirteçlerin SS'nda inflamasyon belirteci olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırmayı amaçladık.

**YÖNTEM:** Bu çalışmaya, C.Ü.T.F. İç Hastalıkları Romatoloji kliniğinde SS tanısı ile takip edilen 61 hasta ile herhangi bir romatolojik, sistemik, metabolik hastalığı bulunmayan 59 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hasta ve sağlıklı tüm bireylerin boy, kilo, beden kitle indeksi (BKİ) kaydedildi. Serum fetuin-A ve serum apelin değerleri ölçümü için uygun tüplere periferik bir venden kan alındı. Kan tetkikleri C.Ü.T.F. Biyokimya A.D.'da ELİSA yöntemi ile çalışıldı. Tüm hastalara KİMK ölçümü C.Ü.T.F. Radyoloji A.D.'da Dr. D.S tarafından yapıldı.

**BULGULAR:** Bu çalışmada ortalama serum fetuin-A düzeyi SS'lu hastalarda  $1613.46 \pm 503.7$  (724-3129) mg/L, kontrol grubunda  $1370.33 \pm 627.85$  (510-2896) mg/L ( $p=0.021$ ), ve ortalama KİMK düzeyi SS'lu hastalarda  $0.53 \pm 0.1$  (0.4-0.95) cm, kontrol grubunda  $0.48 \pm 0.07$  (0.3-0.7) cm ( $p=0.001$ ) Sjögren Sendromu olan grupta anlamlı yüksek saptandı. Serum apelin düzeyi SS'lu hastalarda  $98.66 \pm 37.15$  (33.6-184.7) ng/L, kontrol grubunda  $178.02 \pm 55.23$  (58.7-280.5) ng/L ( $p=0.001$ ) Sjögren Sendromu olan grupta anlamlı olacak şekilde düşük saptandı. Serum apelin ile serum fetuin-A ( $r=0.276$ ,  $p<0.002$ ) arasında anlamlı ve pozitif yönlü, serum apelin ile KİMK ( $r=-0.194$ ,  $p<0.033$ ) arasında anlamlı negatif yönlü bir ilişki saptandı. Serum fetuin-A ile KİMK arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ) Fetuin-A, apelin ve KİMK değerleri için ROC analizi uygulandı. Fetuin-A için kesim noktası 1220 mg/L olarak tespit edilmiş olup, sensitivitesi %78.8, spesifitesi %65.9 olarak bulunmuştur. Apelin için ROC analizi uygulandığında kesim noktası 85.15 ng/L olarak tespit edilmiş olup, sensitivitesi: %50.8 spesifitesi: % 7.6 olarak ölçülmüştür. KİMK için ROC analizi uygulandığında ise kesim noktası 0.475 cm olarak tespit edilmiş olup, sensitivite % 72.1 spesifite % 47.5 olarak ölçülmüştür.

**SONUÇ:** Sjögren sendromu olan bireylerde serum fetuin-A ve ultrasonografik olarak kardiyovasküler risk belirteçlerinden olan ortalama KİMK düzeyleri anlamlı şekilde yüksek olarak saptandı. Serum apelin düzeyi ise SS olan grupta düşük olarak saptandı.

**Anahtar kelimeler:** Apelin, fetuin-A, karotis intima media kalınlığı, sjögren sendromu

**ABSTRACT****COMPARISON OF SERUM APELIN, FETUIN-A LEVELS AND CAROTID INTIMA-MEDIA THICKNESS IN PATIENTS WITH SJOGREN'S SYNDROME AND HEALTHY SUBJECTS****Doğan Seven, MD.****Department Of Internal Medicine, Sivas, 2016**

**AIM:** Sjogren Syndrome (SS) is a chronic autoimmune inflammatory disease that effects mainly exocrine glands, salivary and lacrimal glands, and causes lymphocytic infiltration in the involved glands. Although main symptoms are dryness in mouth and eyes, involvement can be seen also in other organs.

Fetuin-A is a cysteine protease inhibitor glycoprotein that is a member of cystatin family. Its concentration shows a major decrease in acute infectious pathologies and in the literature, there are some evidence showing that it might be accepted as a negative acute phase reactant like albumin. There are also many studies about serum fetuin-A levels in many rheumatologic disease like rheumatoid arthritis (RA), systemic lupus erythematosus (SLE), familial Mediterranean fever (FMF). As fetuin-A increase is correlated with vascular intima-media thickness, this glycoprotein structured molecule is thought to be related with cardiovascular diseases. Likewise apelin, a similar structured protein in adipokines group, is related with many rheumatologic diseases. Due to potential effects of apelin on immunity, glucose-lipid balance, nutrition metabolism, insulin resistance, cardiovascular system and in a number of organ and systems, serum level of apelin was investigated.

In this study, we compared the serum levels of apelin and fetuin-A in SS patients and healthy volunteers. Moreover, we evaluated the carotid intima-media thickness, a proven indicator of endothelial inflammation. Thus, we aimed to investigate whether these markers could be used as an inflammation markers in SS.



**METHODS:** 61 patients diagnosed with SS admitting to Cumhuriyet University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine Rheumatology Clinic between June 2015 - January 2016 and 59 healthy volunteers without any rheumatic, systemic and metabolic diseases enrolled in this study. The data about height, weight and body-mass index (BMI) of both SS and healthy participants were obtained. The blood from a peripheral vein using suitable blood tubes was withdrawn to measure serum fetuin-A and apelin levels. Blood tests were examined by Elisa method in Cumhuriyet University Department of Biochemistry. As a radiological marker of inflammation, patients' carotid intima-media thicknesses (CIMTs) were measured by carotid doppler ultrasonography.

**RESULTS:** The mean serum fetuin-A level SS:  $1613.46 \pm 503.7$  (724-3129) mg/L; control:  $1370.33 \pm 627.85$  (510-2896) mg/L, ( $p=0.021$ ) and mean CIMT level SS group:  $0.53 \pm 0.1$  (0.4-0.95) cm; control group:  $0.48 \pm 0.07$  (0.3-0.7) cm, ( $p=0.001$ ) were significantly higher in Sjogren Syndrome group. The mean serum apelin level was significantly lower in SS group SS:  $98.66 \pm 37.15$  (33.6-184.7) ng/L, control:  $178.02 \pm 55.23$  (58.7-280.5) ng/L, ( $p=0.001$ ). While the positive correlation was found between serum apelin and serum fetuin-A levels ( $r=0.276$ ,  $p < 0.002$ ), negative correlation was found between serum Apelin and CIMT ( $r= -0.194$ ,  $p < 0.033$ ). There was not any statistically significant correlation between serum fetuin-A and CIMT ( $p > 0.05$ ). ROC analysis was conducted for fetuin-A, apelin and CIMT values. The threshold value for fetuin-A was 1220 mg/L, with sensitivity 78.8 % and specificity 65.9 %. For apelin, the threshold value was 85.15 ng/L, with sensitivity 50.8 % and specificity 7.6 %. The threshold value for CIMT was 0.475 cm, with sensitivity 72.1 % and specificity 47.5 %.

**CONCLUSION:** We observed that serum fetuin-A and CIMT levels, an ultrasonographic cardiovascular risk marker, were significantly higher in SS group. In contrast, serum apelin level was significantly lower in this group.

**Key Words:** Apelin, fetuin-A, carotid intima-media thickness, sjogren's syndrome

**İÇİNDEKİLER**

TEŞEKKÜR .....	iv
ÖZET .....	v
ABSTRACT .....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	xi
ŞEKİLLER .....	xii
TABLolar .....	xiii
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. SJÖGREN SENDROMU .....	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe .....	3
2.1.2. Epidemiyoloji .....	3
2.1.3. Etyopatogenez .....	4
2.1.4. Klinik .....	7
2.1.5. Tanı .....	10
2.1.6. Laboratuvar .....	14
2.1.7. Oftalmolojik Testler .....	14
2.1.8. Oral Testler .....	15
2.1.9. Ayırıcı Tanı .....	16
2.1.10. Tedavi .....	17
2.2. Fetuin A: .....	17
2.3. Apelin: .....	18
2.4. Karotis İntima Media Kalınlığı: .....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	21
4. BULGULAR .....	24
5. TARTIŞMA .....	38

6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	45
8.ÖZGEÇMİŞ .....	59



**SİMGELER VE KISALTMALAR**

<b>KİMK</b>	Karotis İntima Media Kalınlığı
<b>ROC</b>	Receiver Operating Characteristic
<b>SS</b>	Sjögren Sendromu
<b>SLE</b>	Sistemik Lupus Eritematozus
<b>RA</b>	Romatoid Artrit
<b>MH</b>	Mikulicz Hastalığı
<b>HLA</b>	Human Leukocyte Antigen
<b>KKS</b>	Keratokonjonktivitis Sikka
<b>SSS</b>	Santral Sinir Sistemi
<b>MS</b>	Multipl Skleroz
<b>SS-A</b>	Anti-Sjögren's-Syndrome-Related Antigen A
<b>SS-B</b>	Anti-Sjögren's-Syndrome-Related Antigen B
<b>AIDS</b>	Akkiz İmmün Yetmezlik Sendromu
<b>pSS</b>	Primer Sjögren Sendromu
<b>sSS</b>	Sekonder Sjögren Sendromu
<b>IGF</b>	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
<b>PGI-2</b>	Prostaglandin I2
<b>PAİ-1</b>	Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
<b>BKİ</b>	Beden Kitle İndeksi
<b>APJ</b>	Anjiotensin Reseptör Like 1
<b>HOMA-IR</b>	The Homeostasis Model Assessment -insulin resistance

**ŞEKİLLER**

<b>Şekil 1.</b> Sjögren Sendromu Patogenezi.....	5
<b>Şekil 2.</b> Sjögren Sendromlu hastaların ve sağlıklı gönüllülerin serum Fetuin-A düzeylerinin karşılaştırılması .....	28
<b>Şekil 3.</b> Sjögren Sendromlu hastaların ve sağlıklı gönüllülerin serum Apelin düzeylerinin karşılaştırılması .....	29
<b>Şekil 4.</b> Sjögren Sendromlu hastaların ve sağlıklı gönüllülerin Karotis İntima Media Kalınlıklarının karşılaştırılması.....	30
<b>Şekil 5.</b> Fetuin-A ROC eğrisi.....	35
<b>Şekil 6.</b> Apelin ROC Eğrisi.....	36
<b>Şekil 7.</b> KİMK ROC eğrisi .....	37

**TABLULAR**

<b>Tablo 1.</b> Primer Sjögren Sendromunda hematolojik değişiklikler .....	10
<b>Tablo 2.</b> Amerika-Avrupa Uzlaşı Grubu SS sınıflama kriterleri.....	11
<b>Tablo 3.</b> Amerikan Romatoloji Birliği'nin düzenlediği kriterler .....	13
<b>Tablo 4.</b> Sjögren Sendromlu hastalarının klinik, laboratuvar, patolojik özellikleri ..	25
<b>Tablo 5.</b> Sjögren Sendromlu hastaların ve sağlıklı gönüllülerin demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması .....	26
<b>Tablo 6.</b> Sjögren Sendromlu hastaların ve sağlıklı gönüllülerin serum Fetuin-A, Apelin, KİMK açısından karşılaştırılması .....	27
<b>Tablo 7.</b> Çalışmaya katılan tüm bireylerde serum Fetuin-A, Apelin, KİMK düzeylerinin diğer demografik ve laboratuvar verileri ile ilişkisi.....	31
<b>Tablo 8.</b> Sjögren Sendromlu hastalarda ve sağlıklı bireylerde serum Fetuin-A, Apelin, KİMK düzeylerinin diğer demografik ve laboratuvar verileri ile ilişkisi .....	32
<b>Tablo 9.</b> Sjögren Sendromlu hastalarda serum Fetuin-A, Apelin, KİMK düzeyleri ile kompleman C3, C4 arasındaki ilişki .....	33
<b>Tablo 10.</b> Primer Sjögren Sendromlu ve Sekonder Sjögren Sendromlu hastalarda serum Fetuin-A, Apelin ve KİMK değerlerinin karşılaştırılması .....	34

## 1. GİRİŞ

Sjögren sendromu (SS) tükürük ve gözyaşı bezleri başta olmak üzere ekzokrin bezleri tutan, kronik lenfositik infiltrasyon ile karakterize otoimmün inflamatuvar bir hastalıktır. Başlıca semptom ağız ve göz kuruluğu olsa da farklı organ tutulumu yapabildiği de bilinmektedir. Hastalık tek başına (primer sjögren sendromu) veya başka bir otoimmün hastalıkla birlikte (sekonder sjögren sendromu) görülebilir. Hastalık prevalansı dünyada %0.3-0.9 iken Türkiye’de ise %0.16 olarak bildirilmiştir (1). Hastalığın tanısı ile ilgili Amerika-Avrupa Uzlaşma Grubu SS sınıflama kriterleri (2) ve Amerikan Romatoloji Birliği’nin tanı kriterleri (3) olmak üzere çeşitli kriterler geliştirilmiştir. Bu topluluklar SS hastalarına oküler, oral semptomları, laboratuvar ve histopatolojik kriterlerine göre tanı konulmasını benimsemişlerdir.

Otoimmün hastalıklar arasında en sık görülen hastalıklardan biri olan SS etyolojisi ve patogenezi hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Etyopatogenezi başlıca tükürük ve gözyaşı bezi gibi glandüler yapılarda epitel hücrelerini hedef alan immünolojik (T ve B lenfosit üzerinden), genetik faktörler, çevresel etkenler ve hormonlar suçlanmaktadır (4). SS laboratuvarında ise lökopeni, hipokomplementemi (özellikle C4 seviyesinde azalma), ANA, anti-Ro (SS-A), anti-La (SS-B) gibi antikörlerin pozitifliği, RF pozitifliği ve bazı hastalarda kan ve tükürük salgısında Ig G pozitifliği gibi belirteçler vardır (5). Ancak hastalık etyopatogeneziyle ilgili, teşhis ve takipte kullanılacak bir biyo-belirteç saptanamamıştır.

Bu çalışmada SS hastalarında ve sağlıklı gönüllülerde inflamatuvar ve metabolik olayların birçoğunda etkileri olan adipokinler grubundan apelin ve bazı yayınlarda enfektif olaylarda azaldığı gösterilerek negatif akut faz reaktanı olarak kabul edilmesi gerektiği belirtilen (6) fakat bazı yayınlarda ise pozitif akut faz reaktanı gibi davrandığı bildirilen veriler mevcut (7) olan fetuin-A’nın serum düzeylerini karşılaştırdık. Ayrıca bu çalışmada, kardiyovasküler hastalık riskini saptamak amacıyla endotel inflamasyonunun kanıtlanmış göstergesi olan karotis intima media kalınlığı (KİMK) ölçümü yapılmıştır. Bu parametrelerin hasta ve sağlıklı gönüllülerde nasıl değiştiğini, hastalıkla ilişkilerini ve hasta ile sağlıklıyı ayırt etme güçlerini değerlendirerek, SS hastaların sağlıklı gruptan ayırabilme kabiliyetlerini araştırdık.

Ayrıca bu parametrelerin SS ile ilişkili bir biyo-belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını belirlemek istedik.





## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. SJÖGREN SENDROMU

#### 2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Sjögren Sendromu (SS) ekzokrin bezlerin lenfositik infiltrasyonu ile karakterize ve çeşitli sistemleri tutabilen kronik, otoimmün ve inflamatuvar bir hastalıktır. Hastaların hemen hepsinde gözyaşı ve tükürük bezi tutulumuna bağlı kuru göz (kseroftalmi), kuru ağız (kserostomi) şikayetleri mevcuttur (8,9). Ağız ve göz kuruluğu ekzokrin salgı bezlerinin sitokinler ve metalloproteinazlar tarafından yıkılması ve buna bağlı olarak fonksiyonunu kaybetmesi ile gelişir. Hastalığın primer sjögren sendromu (altta yatan herhangi bir otoimmün hastalık olmaksızın gelişen) ve sekonder sjögren sendromu (romatoid artrit [RA], sistemik lupus eritematozus [SLE], dermatomyozit, skleroderma gibi otoimmün hastalıklarla beraber bulunduğu) olmak üzere iki formu bulunur (10). Salgı bezlerinin yanı sıra akciğer, böbrek, sinir sistemi, kan damarlarını etkileyebilmekte ve nörolojik, gastrointestinal, hematolojik bulgular görülebilmektedir (11,12).

Hastalık ilk kez 1892 yılında bilateral parotis bezinde şişlik ve lakrimal bez tutulumu olan bir hastada Mikulicz tarafından tanımlandı. Bu tarihten itibaren tükürük bezi ve gözyaşı bezinde tutulumu olan vakalar Mikulicz Hastalığı (MH) olarak tanımlandı. İsveçli bir oftalmolog Henrik Sjögren 1933 yılında göz kuruluğu, ağız kuruluğu ve artritle birlikte sistemik bir hastalık olarak 19 hastadan oluşan bir vaka serisi yayımlandı (13) ve ilk kez keratokonjunktivitis sikka terimini kullandı. Bu iki bilim insanının yayınladığı hastalıkların aynı hastalık olduğu ve MH'nin SS'unun alt grubu olduğu 1953 yılında Morgan ile Castleman tarafından tespit edildi ve SS literatüre bu yıldan sonra girdi (14).

#### 2.1.2. Epidemiyoloji

Sjögren sendromu tüm dünyada oldukça sık görülmektedir. Otoimmün hastalıklar arasında sıklık bakımından ilk 3 hastalık arasında yer almaktadır (15). Hastalığın prevalansı ile ilgili toplumların SS'una genetik yatkınlığının farklı olması ve yapılan araştırmalarda farklı sınıflama kriterlerinin kullanılması nedeni ile birçok

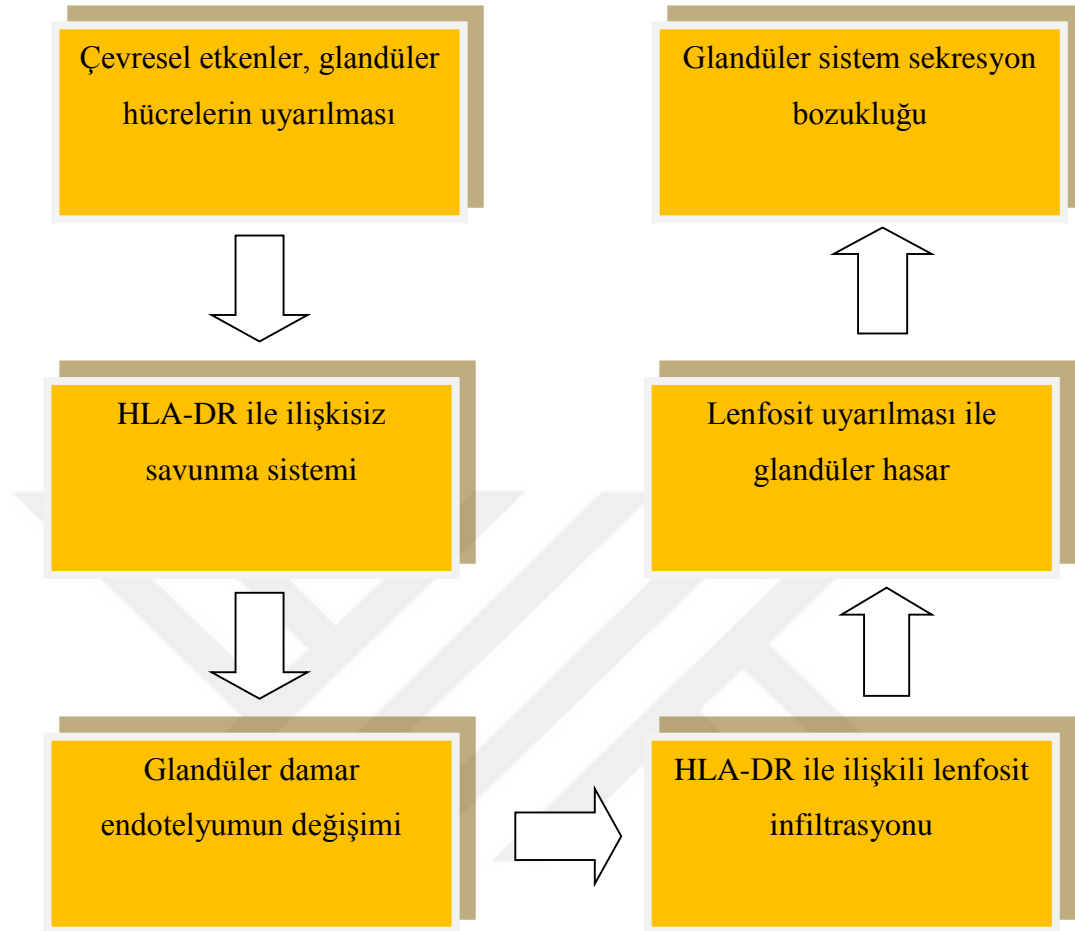
farklı oran saptanmıştır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada prevalansının dünyada %0.3-0.9 olduğu, Türkiye’de ise %0.16 olduğu bildirilmiştir (1). Sekonder sjögren sendromu vakalarının SLE ile birlikte görülme oranı %15 iken RA ve skleroderma hastalarında bu oran %25-30 olarak saptanmıştır. Kadınlarda erkeklerden 9 kat daha sık görülmektedir. Hastalığın 20-30’lu yaşlarda ve menapoz sonrası 50’li yaşlarda olmak üzere iki pik dönemi bulunmaktadır (16). RA’lı hastaların yaklaşık 3’te birinde SS mevcuttur (17).

### **2.1.3.Etyopatogenezi**

Sjögren sendromu hafif lokal ekzokrinopatilerden (kuru göz, kuru ağız) parankimal organ tutulumuna bağlı sistemik düzensizliğe, immünkompleks aşırı uyarılması ve buna bağlı lezyonlara (purpura, periferik nöropati, glomerülonefrit, ...) ve %5 oranında da lenfositik maligniteye kadar uzanan geniş klinik spektrumda izlenir (4,18). Yapılan çalışmalarla, lenfoproliferatif hasar gelişimi muhtemel hastaları tahmin etmek için kriyoglobülinemi, lökopeni, kompleman C3 ve C4 düşüklüğü, purpura ve ilerleyici tükürük bezi büyümesi gibi klinik, laboratuvar ve histopatolojik parametreler belirlenmiş ve bunlar kötü prognoz göstergeleri olarak kabul edilmiştir (4,19). Sjögren sendromu etyolojisi ile ilgili pek çok faktör suçlanmasına karşın bugün halen etyolojik ajan ya da patogenezi net olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Elde edilen veriler diğer otoimmün hastalıklar gibi multifaktöryel bir hastalık olduğu yönündedir. Genetik, hormonal, enfeksiyöz ve çevresel faktörlerin rolü olduğu düşünülmekte olup, ilk olarak otoimmün epitelit olarak başlayan lezyonun daha sonra lenfosit infiltrasyonu ile ilerlediğini belirten yayınlar da mevcuttur (20).

Çevresel etkenler tarafından etkilenen glandüler hücrelerce doğal immün yanıt (HLA bağımsız) tetkiklenir. Bu aşamadan sonra salgı bezine, lenfositler ve dendritik hücrelerin beze göçü olur bunun sonucunda da daha sonradan HLA bağımlı immün sistemin aktive edeceği T ve B lenfositler bezde birikmeye başlar. Özellikle SS-A ve SS-B antikoları pozitif saptanan hastalarda HLA-DR2 ve HLA-DR3 haplotipleri sıklıkla izlenmektedir. Bazı hastalarda oluşan glandüler doku dışındaki tutulumlar bu lenfositlerin ve bazı antikoların dokuya infiltrasyonu nedeniyle oluşur. Şekil 1 ‘de SS patogenezi şematize edilmiştir (20).

**Şekil 1.** Sjögren Sendromu Patogenezi (12)



İmmünopatolojik olarak bakacak olursak SS'nda T lenfosit aracılı bir hastalık ve T lenfositler de özellikle tükürük bezi lezyonlarında baskın olduğu görüşü kabul edilse de son yapılan çalışmalarda baskın olan hücre tipinin lezyonun şiddetine göre değişim gösterdiği saptanmıştır (21,22). T lenfositler hafif lezyonda B lenfositler ağır lezyonda baskındır. Hatta T regülatör hücrelerin düşük olması lenfoma oluşumu için gösterge olan parotis bezi büyümesi ve C4 hipokomplementemi ile doğru orantılı bulunmuştur. Makrofaj infiltrasyonu da lezyon şiddetiyle artar ve lenfoma gelişimi ile ilişkilidir (21-23). SS'unda otoimmün lezyonlarda T-Helper-1 (Th-1), hafif tükürük bezi lezyonlarında T-Helper-2'nin (Th-2) baskın olduğu tespit edilmiş. TH-17'nin ise lezyon şiddeti ile arttığı görülmüştür. IL-12, IL-18 ve B Hücre Aktivasyon Faktörü (BAF) SS'unun inflamatuvar lezyonlarının oluşumunda etkilidir. IL-12 ve IL-18 üretimi parotis bezi büyümesi ile pozitif, C4 seviyesi ile negatif ilişkilidir yani bu interlökinler lenfoma gelişiminde histopatolojik prognostik bir faktördür (24,25).

Sjögren sendromunda her ne kadar otoimmün mekanizmanın immünohistopatolojik özelliklerinin bir kısmı anlaşılmış olsa da infiltratif hücrelerin nasıl aktive oldukları, tükürük bezi lezyonunun neden malign değişime uğradığı halen tam olarak anlaşılabilmiş değildir (4).

Epitelin hastalığıdaki rolü uzun yıllardır bilinmektedir. SS' nda gerek ekzokrin bez gerekse parankimal organ tutulumu periepitel lenfosit lezyonları ile bağlantılı bulunmuştur (26,27). Son yıllarda yapılan çalışmalar tükürük bezi epitel hücrelerinin otoimmün ve inflamatuvar değişikliklerin ortaya çıkmasında, sürmesinde ve ilerlemesinde etki ettiğini göstermiştir (28,29).

Genetik olarak baktığımızda SS hastalarının aile üyelerinde SS'nun daha sık görüldüğü ve SS'nun HLA-B8, HLA-DR3 ve HLA-DW3 gen frekanslarının artışıyla ilişkili olduğu saptanmıştır [4]. Ayrıca SS'lu hastalarda HLA dışında gen polimorfizmi araştırılmış olup INF Tip 1'i etkileyen dikkat çekici birliktelikler saptanmıştır. Farklı uyaranlara genetik yatkınlığa göre daha yüksek interferon yanıtı hastalığın başlaması ve sürmesinde anahtar olaylardan biri olduğu bildirilmiştir (30).

Çevresel faktörlerin özellikle viral ajanların hastalık patogenezindeki rolü olabileceği görüşü uzun süredir düşünülmektedir. Ayrıca tip-1 interferon ile tükürük bezinde ortaya çıkan anormal immün yanıt da viral enfeksiyonların SS patogenezindeki rolünü desteklemektedir (31). SS'nu taklit eden HCV veya HIV gibi virüslerin kronik sialadenit oluşumuyla ilişkili olmasına rağmen anti-Ro ve anti-La antikoları negatiftir. SS'lu hastaların tükürük bezlerinde Sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr virüs (EBV), Herpes Virus Tip-6 (HHV-6), Herpes Virus Tip-8 (HHV-8), Retrovirüs ve Human T Lenfotropik Virüs (HTLV-1) gibi çeşitli virüslerin bulunduğu saptanmış olup, bu gizli viral patojenlerin SS'lu hastalarda epitel aktivasyonuna neden olabilecekleri öne sürülmüştür (4).

Sjögren sendromlu hastalarda kadın cinsiyetin baskın olması hormonal faktörleri akla getirmiş olup hastalığın özellikle perimenopozal dönemde pik yapması östrojen eksikliği ile ilgisi olabileceğini göstermiştir (32,33). Yapılan bir çalışmada farelerde östrojenin SS'u gelişimini önlediği, overi çıkarılan farelerin ise SS'na benzer klinik gösterdiği saptanmıştır (34).

Yine farelerde yapılan bir çalışmada aramotaz geni olmayan farelerde SS'na benzer lenfosittik ekzokrinopati bulguları tespit edilmiştir (35).

#### **2.1.4.Klinik**

##### **2.1.4.1.Glandüler Tutulum**

Sjögren sendromunda hastaları hekime getiren ilk şikayet sıklıkla ağız kuruluğudur. Ağız kuruluğu (kserostomi) tükürük bezi salgısındaki kronik azalmaya bağlı olarak gelişir. Hastalar ağız kuruluğu şikayetlerini kuru gıdaların çiğneme esnasında yanak mukozasına yapışması ve bunları yutmakta zorlanma, yiyeceklerden tat alamama, geceleri su içme ihtiyacı hissetme, takma diş kullanımında sıkıntı yaşamaları ve uzun süreli konuşmalarda ağız kuruluğu nedeniyle konuşmakta zorlanma şeklinde tarif edebilirler. Hastaların bir kısmında oral enfeksiyöz ajanlara özellikle kandidiyazise normal popülasyona göre daha sık rastlanmıştır. Ayrıca hastaların yarıya yakınında parotis bezinde şişlik ortaya çıkabilir [36]. SS'unda ekzokrin glandüler tutulumun diğer bir ayağı ise keratokonjonktivitis sikka (KKS) olarak adlandırılan gözyaşının aköz komponentinin azalmasına bağlı olarak oluşur. Hastaların gözünlerine kum kaçma hissi, göz kuruluğu, kaşıntı, fotosensitivite gibi belirtiler görülebilir bu olay kornea ve konjunktivada hasara neden olabilir. (37)

##### **2.1.4.2.Ekstraglandüler Tutulum**

Sjögren sendromunda ekstraglandüler tutulum hastaların yarısından daha azında görülür. Böbrek, karaciğer, gastrointestinal sistem organları, sinir sistemi tutulumundan artralji, myalji ve cilt tutulumuna kadar geniş bir yelpazede tutulum olabilmektedir.

**Solunum Sistemi:** SS'nda solunum sistemi sık olarak tutulmasına rağmen genelde klinik bulguların silik olması nedeniyle tanı alamaz. En sık semptom farinks, larinks, trekea ve bronşlarda meydana gelen mukozal kuruluğa bağlı olarak gelişen kuru öksürüktür, ayrıca hastaların bir kısmında intertisyel akciğer hastalığına kadar ilerleyen klinik izlenmiştir. Solunum sistemi ile ilgili burundaki salgı azlığına sekonder epistaksis ve daha nadir olarak farinks ve larinks salgılarında azalmaya bağlı ses kısıklığı izlenen hastalar bildirilmiştir (38).

**Gastrointestinal Tutulum:** Tükürük salgısında azalmaya bağlı olarak özefagustada kuruluk meydana gelir ve özefajial disfonksiyon, disfaji gibi semptomlar görülebilir. Tükürük salgısındaki azalma mide asit klirensinde azalmaya ve özefajite, epigastrik ağrıya neden olabilir. Aynı tükürük bezinde olduğu gibi gastrik mukozada da lenfositik infiltrasyona, bu da kronik atrofik gastrite neden olabilir. SS'unun primer biliyer siroz (PBS), portal hepatik fibrozis ile ilişkisi gösterilmiştir (39). PBS'lu hastaların %50-80'inde SS benzeri klinik izlenmiştir. SS'unun otoimmün sklerozan pankreatit ile ilişkisi olduğuna dair yayınlar da mevcuttur (40).

**Genitoüriner Tutulum:** SS'lu hastaların 1/10'unda belirgin böbrek tutulumu görülmekte olup, bu hastaların da yaklaşık 1/3'ünde idrar asidifikasyon bozukluğu (renal tübüler asidoz) mevcuttur. Distal tübülden yeterince hidrojen iyonu sekrete edilememekte olup distal renal tübüler asidoz gelişir ve bu SS hastalığında böbrek tutulumunun en sık görülen şeklidir. Ancak hastaların büyük bir kısmında klinik belirti vermediği için tanı alamaz. SS'unun böbrekte oluşturduğu temel patolojik lezyon intertisyel nefrittir. Ramos-Casals ve arkadaşlarının yaptığı 25 SS'lu hastanın biyopsi sonuçlarının karşılaştırıldığı çalışmada hastaların böbrek biyopsileri yapılmış ve 14 hastada tübülointertisyel nefrit, 10 hastada glomerulonefrit ve 1 hastada ise her iki histopatolojik sonuç birlikte tespit edilmiş olup, çalışmaya alınan hastaların 2 tanesinde hemodiyaliz ihtiyacına neden olacak kadar şiddetli böbrek hasarı gelişmiştir. Ayrıca bu çalışmada hastaların yarısından fazlasında renal tübüler asidoz gelişmiştir (41).

Goules ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 471 SS'lu hasta 10 yıl boyunca takip edilmiş ve bu hastalarda %4 oranında klinik açıdan önemli intertisyel nefrit veya glomerulonefrit saptanmıştır. Bu çalışmada glomerulonefrit intertisyel nefrite nazaran daha agresif seyrederek kalıcı böbrek hasarına daha fazla yol açmıştır (42). SS'da ayrıca tıpkı tükürük bezlerinde olduğu gibi genital organlardaki apokrin bezlerin salgılarında da azalmaya bağlı kadın dış genital organlarında (vulva, vajina) kuruluk ve buna sekonder enfeksiyon sıklığında artış saptanır (43).

**Nörolojik Tutulum:** SS'nda nörolojik tutulum kranial sinir tutulumu, periferik sinir veya santral sinir sistemi (SSS) tutulumu yapabilir. SSS tutulumu tartışmalıdır, bazı yayınlarda neredeyse periferik tutuludan fazla tespit edilen SSS tutulumu bazı

yazarlara göre çok daha azdır. Periferik sinir sistemi tutulumu %2-60 arasında geniş ve tutarsız bir aralıkta izlenmektedir. Bunun çeşitli nedenleri vardır. Öncelikle prevalansla ilgili bu çalışmalar son 20 yıllık dönemde yapıyorlarken, SS tanı kriterleri halen gelişmekte idi. Başka bir önemli neden ise çalışmaların çoğunun geriye dönük ve az sayıda hasta ile yapılmış olmasıdır (44). Nörolojik tutulum tüm SS'lu vakaların %20-25'inde bildirilmiş olup fokal lezyonlar şeklinde tutulum olabileceği gibi multifokal lezyonlar, demans ve multipl sklerozu (MS) taklit edebilen lezyonlara kadar geniş bir tutulum yelpazesine sahiptir. Bazı vakalarda MS benzeri beyin omurilik sıvısı (BOS) bulguları ve manyetik rezonans (MR) bulguları izlenmiştir (45-47). Nörolojik tutulum genelde ataklar halinde gelmekte arada uzun hastalısız dönemler olmakta ama neticede hastalık sinsice nörolojik defisit bırakarak ilerlemektedir. Nörolojik tutulum duysal ataksi, duysal nöropati, kranial nöropati, radikülopati, otonom nöropati, mononöritis mütipleks şeklinde karşımıza çıkabilir (48). Ayrıca SSS tutulumuna bağlı olarak duysal motor defisitlerin yanında, ensefalopati ve serebellar sendromlar hatta psikiyatrik bozukluklara kadar bulgu veren diffüz tutulum yapabilir ve optik nörit, korea, hafıza kayıpları ve depresyon gibi belirtilerle hasta başvurabilir (49).

**Kas ve İskelet Sistemi Tutulumu:** SS'lu hastalarda artralji %50-70 arasında değişen sıklıkta görülürken, bu hastaların sadece 1/3'ünde artrit mevcuttur. Artrit simetrik, elleri ve dizleri nispeten daha fazla tutan non-erozif karakterdedir, ancak SS'unda erozif artrit de görülebilir. Bu gibi durumlarda sekonder SS ve RA ile birliktelik akla gelmelidir (17).

**Cilt ve Vasküler Tutulumu:** SS'unda cilt tutulumu kserozis, raynaud fenomeni, livedo retikularis, vaskülit, eritema nodozum, vitiligo gibi çok çeşitli tutulumlar gösterebilir. Bu semptomlar içerisinde en sık görülen kserozis olarak adlandırılan ciltte kuruluk ve kaşıntı, en sık rastlanan damar tutulumu ise hastaların %10-40'ında görülen ANA pozitifliği ile de ilişkisi olan raynaud fenomenidir (41,50). SS'lu hastalarda cilt tutulumu ve vaskülit saptanan hastaların; ekstraplandüler tutulumları, komplikasyonları ve bu komplikasyonlarına bağlı ölüm oranı daha fazla izlenmektedir (51,52).

**Hematolojik Tutulum:** SS hastalarında hematolojik parametrelerde en sık göze çarpan değişiklik lökopeni ve anemidir (Tablo 1). Anemi gelişen hastaların hemen hepsinde normokrom normositerdir. Anemiye göre daha az görülse de yaklaşık %10 hastada trombositopeni bildirilmiştir. Hastaların yaklaşık 1/5'inde eritrosit sedimantasyon hızında artış saptanmıştır (53).

**Tablo 1.** Primer Sjögren Sendromunda hematolojik değişiklikler [20]

Hematolojik Parametre	Prevalans (%)
Lökopeni	18.5
Anemi	18.4
Eozinofili	11.6
Trombositopeni	11.5
Lenfopeni	8.6
Nötrofili	7.1
Eritrosit Sedimantasyon Hızı	21.6

**Endokrinolojik Tutulum:** Yapılan çalışmalarda SS-A ve SS-B pozitifliği olan hastalarda daha sık olarak otoimmün tiroid hastalığı izlenmiştir. Ayrıca otoimmün tiroid hastalığı ile takip edilen hastaların yaklaşık 1/3'ünde başka bir otoimmün hastalık bulunmaktadır ki bunların arasında en sık görüleni de SS'udur (54).

### 2.1.5.Tanı

SS tanısını koyabilmek için çeşitli çalışma grupları son yıllarda farklı tanı kriterleri yayınlamış olup, Amerika-Avrupa Uzlaşım Grubu SS sınıflama kriterleri Tablo 2'de gösterilmiştir (2).



**Tablo 2.** Amerika-Avrupa Uzlaşı Grubu SS sınıflama kriterleri (2)

<b><i>I. Oküler belirtiler, Aşağıdaki sorulardan en az birine olumlu yanıt:</i></b>
1- En az üç aydır, günlük, inatçı, sıkıntılı kuru göz şikayetiniz var mı?
2- Gözlerde tekrarlayan kum veya çakıl hissi var mı?
3- Günde en az 3 kez suni gözyaşı kullanıyor musunuz?
<b><i>II. Oral Belirtiler: Aşağıdaki sorulardan en az birine olumlu yanıt:</i></b>
1. En az üç aydır, günlük ağız kuruluğu hissi var mı?
2. Tekrarlayan ve inatçı tükürük bezi şişliği var mı?
3. Kuru gıdaları yutarken sık sık sıvı içecek içmeniz gerekiyor mu?
<b><i>III. Oküler Bulgular: Göz tutulumu nesnel kanıt olarak aşağıdaki iki testten en az biri için olumlu bir sonuç bulunması:</i></b>
1. Anestezi olmadan yapılan Schirmer testi sonucu, (5 dakika $\leq$ 5 mm)
2. Rose Bengal testi puanı veya diğer göz boya testleri skoru ( $\geq$ 4 van Bijsterveld puanlama sistemine göre)
<b><i>IV. Histopatoloji:</i></b> Minör tükürük bezinde (normal asinüs görünümü ile tespit edilen), uzman histopatolog tarafından gözlenen, fokal lenfositik siyaloadenit gözlenmesi. Fokus skorunun $\geq$ 1 olması gerekmektedir. Fokus skoru normal görünümlü asinüs dokusuna komşu 4 mm <sup>2</sup> bez dokusunda en az 50'den fazla lenfositin oluşturduğu odak sayısıdır.
<b><i>V. Tükürük Bezi Tutulumu:</i></b> Tükürük bezi tutulumu objektif delili olarak, aşağıdaki tanısal testlerin en az biri için olumlu bir sonuç gözlenmesi
1. Stimule edilmemiş tükürük miktarı (15 dakika $\leq$ 1,5 ml) atılım gözlenmesi

2. Parotis siyalografisinde, ana kanallarda tıkanıklık olmadan diffüz sialektazis (pункtat, kaviter veya destrüktif şekilde)
3. Tükürük bezi sintigrafisinde gecikmiş uptake, azalmış tükürük konsantrasyonu
<b>VI. Otoantikolar: Aşağıdaki otoantikoların serumda pozitifliği</b>
1. Ro (SSA) ve La (SSB) antijenlerine karşı antikoların veya her ikisinin pozitifliği

Hastada görülen semptomları açıklayacak SS dışında bir hastalık yok iken, yukarıdaki 6 kriterden 4 tanesinin varlığı (bir pozitiflik mutlaka histoloji veya serolojide olacak şekilde) veya objektif kriterler olan III, IV, V ve VI maddelerinden herhangi üçünün pozitif olması primer SS tanısını koydurur.

Ayrıca ispat edilmiş bir konnektif doku hastalığı olup; I veya II numaralı kriterlerin olması ve ek olarak III, IV, V numaralı kriterlerden iki tanesinin olması sekonder SS tanısını koydurmaktadır.

Kriterler AIDS, hepatit C, sarkoidoz, lenfoma gibi hastalıklarda; baş veya boyuna radyoterapi uygulanması durumunda antikolinergik, antihistaminik, trisiklik antidepresan, antipsikotik, diüretik ve beta-blokör gibi ilaç kullanımı durumunda belirleyici olmaktan uzaklaşır.

Amerikan Romatoloji Birliği'nin 2012'de yeniden düzenlediği kriterler Tablo 3'te gösterilmiştir (3).

**Tablo 3.** Amerikan Romatoloji Birliği'nin dzenlediđi kriterler (2012) (3)

<b>I. Aşağıdaki objektif özelliklerden en az 2'sinin bulunması</b>
1. Pozitif serum Anti-SSA/Ro ve/veya Anti-SSB/La veya pozitif Romatoid Faktör ve ANA titresi >1:320
2. Tükürük bezi biyopsisinde fokal lenfositik siyalodenit saptanması. Fokus skoru>1 fokus/4 mm <sup>2</sup>
3. Oküler boyanma skorunun* > 3 olması ve beraberinde keratokonjunktivitis sikka varlığı
<b>II. Aşağıdaki koşulların dışlanması</b>
Baş ve boyun bölgesine radyasyon almış olmak
Hepatit C enfeksiyonu
Akkiz immün yetmezlik sendromu (AIDS)
Sarkoidoz
Amiloidoz
Graft versus host hastalığı
IgG4-ilişkili hastalık
* Oküler Boyanma Skoru: lisamin yeşili ve floresan kullanılarak korneal ve konjunktival hasarın saptandığı; Rose Bengal, Schirmer ve gözyaşı kırılma zamanı (BUT) testlerinin alternatifi olarak geliştirilmiş testtir.

### 2.1.6.Laboratuvar

Sjögren sendromu hastalarında laboratuvarda göze çarpan en önemli bulgu CRP (C-reaktif protein) çoğu zaman normal iken eritrosit sedimentasyon hızında görülen artış ve hastaların %70'inde görülen ANA pozitifliği ile bunun yanısıra RF, anti-Ro (SS-A), anti-La (SS-B) gibi antikörlerin pozitifliğidir. Bu hastalarda ayrıca lökopeni, anemi ve trombositopenide gelişebilmekte olup anormal lökosit sayısında lenfoma göz önünde tutulmalıdır, yine trombosit sayısı düşük ve ANA pozitif hastalarda SLE mutlaka ekarte edilmelidir. SS'unda görülen anemi kronik hastalık anemisi olup daha nadir olarak pernisiyöz anemiye de rastlanabilir (55).

Hastalarda immünglobulin düzeyleri genellikle yüksek saptanmaktadır, özellikle IgG düzeyinin hem kan, hem de tükürük salgısında saptanan yüksek değerleri glandüler yıkım ile doğru orantılı olduğunu düşündürmektedir. SS'unda %80 oranında hipergamaglobulinemi saptanmakta albümin/globülin oranında anormallik saptanması durumunda (oran 1'in altında ise) protein elektroforezi yapılmalıdır.(53)

ANA hastaların 2/3'ünden fazlasında pozitif saptanırken, RNA antijenlerine karşı oluşmuş olan anti-Ro antikörleri pSS'de %75, sSS'de %15 pozitif, anti-La antikörleri pSS'de %40-50 pozitifdir. Diğer laboratuvar verileri olarak monoklonal kriyoglobülinemi ve düşük serum C3, C4 seviyeleri sayılabilir (5). Ancak bu antikörlerin hiçbirisinin pozitifliği hastalığa spesifik olmadığı gibi hastalık aktivitesi ile de ilişkili bulunmamıştır. SS'lu bir hastada tükürük bezi büyümesi, lenfadenopati, anti-Ro, anti-La antikörlerinin olması, kriyoglobulinemi, hipokomplementemi olması ekstraglandüler tutulumun ve hatta non-Hodgkin lenfomaya eğilimin göstergesi olabilir (5). Hipokomplementemi erken mortalite için bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilebilir. Çeşitli klinik ve laboratuvar değişkenler değerlendirildiği bir çalışmada düşük C4 seviyesi mortalite üzerine önemli bir risk faktörü olarak bulunmuştur (56).

### 2.1.7.Oftalmolojik Testler

Kuru gözü değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan Schirmer testi, Rose Bengal testi, Lisamin Yeşili testi ve gözyaşı kırılma zamanı olmak üzere 4 test vardır.

**Schirmer testi:** Test basit bir yöntemle gözyaşı üretimini ölçülmek için kullanılır. Bu testte alt göz kapağının lateraline yerleştirilen steril filtre kağıdında 5dk sonra oluşan ıslaklık ölçülmektedir. 5dk'da 5mm'nin altında ıslaklık olması kuru göze işaret eder. Test SS'una özgül değildir. (57).

**Rose Bengal testi:** Hastanın gözüne alt forniksten konulan Rose Bengal solüsyonunun mikroskopik olarak konjonktiva ve kornea yüzeyine yayılma miktarının ölçülmesine dayalı bir testir. Ölü ve fonksiyonunu kaybetmiş hücreleri ve keratinize olmuş konjonktivayı boyar. Testin amacı konjonktivadaki epitel lezyonlarını saptamaktır. Az miktarda yalancı pozitiflik olma ihtimali mevcut olup, spesifitesi schirmer testinden daha fazladır. Rose bengalin en önemli eksikliği ağır kuru göz vakalarında oküler irritasyona yol açabilmesidir (57).

**Lisamin Yeşili:** Rose bengale benzer şekilde floresein türevidir, yine boyama paterni de rose bengal gibidir. Rose bengale üstün olan tarafı ise rose bengal ağır göz kuruluğu vakalarında irritasyona neden olabilirken lissamin yeşili iritan değildir.

**Gözyaşı kırılma zamanı:** Bazen gözyaşı sekresyonu normalden fazla olsa bile gözyaşı kalitesine bağlı olarak kuru göz semptomları görülebilir. Bu test ile gözyaşı tabakasındaki kırılma miktarı ölçülür, aşırı kırılma lipid veya müsin tabakadaki patolojinin göstergesi olarak kabul edilir (47).

### 2.1.8.Oral Testler

**Tükürük Bezi Sintigrafisi:** Hastalığın fonksiyonel olarak değerlendirildiği testtir. Radyodiagnostik maddenin ( $^{99m}\text{Tc}$  perteknetat) SS'lu hastalarda tükürük bezi içerisine alımında geçen süre, bez içerisinde dağılım zamanı ve atılım zamanı gecikmiştir veya hiç yoktur. Sintigrafik olarak anormal değerler hastalığa özgül olmamakla birlikte, glandın lenfositik infiltrasyonunun düzeyi ile korelasyon gösterir (58).

**Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI):** Görüntüleme tetkikleri arasında bilgisayarlı tomografi (BT) ve ultrasonografiye (USG) göre daha üstündür.

**Sialometri:** Hastanın tüm tükürük bezlerinin tükürük üretimi ölçümüne dayanan bir testtir. Alınan gıda, yaş, cinsiyet ve ilaçlardan etkileneceği için tek ölçüm SS' için tanısız değildir (59).

**Tükürük Bezi Biyopsisi:** Son yıllarda yayınlanan kriter sistemlerin hemen hepsine göre tanısız yöntemler arasında yer alan tükürük bezi biyopsisi alt dudaktan alınır, alınan bölgede ülser lezyon yada travmatize olmuş doku olmamasına dikkat edilmelidir. Histolojik olarak SS'u ile uyumlu görünüm alınan lobülün merkezinden periferik uzanım gösteren lenfosit kümeleridir. Yaygın olarak kullanılan histolojik değerlendirme 4 mm<sup>2</sup>'lik alan başına 50 veya daha fazla lenfosit kümesi mevcut olan fokus sayısıdır. Değerlendirmede SS tanısı için en az iki ya da daha fazla sayıda fokus olmalıdır (60). Bir diğer sınıflama şeklide 1968 yılında Chisholm-Mason tarafından tanımlanmış olan Chisholm-Mason sınıflamasıdır. 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 (61). Biz de çalışmamızda da bu sınıflama sistemi kullandık.

### 2.1.9. Ayırıcı Tanı

Hastalığın ayırıcı tanısı kuru göze, kuru ağıza neden olan ve tükürük bezinde şişlik ile birlikteliği olan durumları içermektedir. Amiloidoz, sarkoidoz, tüberküloz, diyabetes mellitus (DM), hiperlipoproteinemiler, viral enfeksiyonlar ( HIV, EBV, CMV, HCV... vs), kronik pankreatit, lenfoma, graft versus host hastalığı, hemokromatoz, radyasyon gibi birçok neden gerek tükürük bezinde gerek gözyaşı bezinde benzer klinik bulgulara neden olmakta olup ayırıcı tanıda düşünölmelidir.

Bu hastalıklardan bazılarına bakacak olursak; HIV (insan immün yetmezlik virüsü) ile enfekte hastalarda parotis bezinde şişlik, kuru ağız hatta bazı hastalarda kuru göz de dahil olmak üzere SS semptomlarının hemen hepsi bulunmaktadır, ancak hastalarda anti-Ro ve anti-La'ya karşı antikor bulunmaz ve SS hastaları genelde kadın iken HIV ile enfekte hastalar çoğunlukla erkektir. Sarkoidozda klinik bulguları SS'a benzese de yine Ro (SSA) ve La (SSB) antijenlerine karşı antikorların görölmemesi ve patolojik olarak sarkoidoza özgü granömlerin biyopside tespit edilmesi ile ayırım

yapılır. Ayırıcı tanı için birçok neden gerek kendi tanılarına özgün testlerin yapılması, gerekse de SS'una özgü laboratuvar, patolojik testlerle yapılabilir.

### **2.1.10.Tedavi**

Sjögren sendromu geliştikten sonra hastalığı geriletecek seyrini etkileyecek tedavi rejimi bulunmamakla birlikte tedavi genellikle semptomatiktir (62). Ancak hastalarda oluşabilecek ekstraplandüler belirtiler içinde tedavi rejimi mevcuttur. Ağız kuruluşunun giderilmesi için tükürük salgısını daha da azaltacak olan besinlerin tüketiminden, sigaradan kaçınmalı ve bu hastalara daha sık aralıklarla diş hekimi kontrolü önerilmelidir. Bu hastaların beslenme değişikliği ile ağız kuruluşu şikayetlerinde gerileme olmazsa antikolinergik ajanlar olan pilokarpin hidroklorid ve sevimelemin tedavide önerilmektedir (62-64). Hastalarda diğer önemli semptom olan kuru gözün tedavisinde suni göz yaşı damlaları kullanılmakla birlikte pilokarpinin göz kuruluşunda da fayda sağladığını belirten yayınlar mevcuttur (64,65).

Antimalaryal bir ilaç olan hidroksiklorokin SS'unda 6-8 mg/kg/gün dozunda lenfadenopati, miyalji, atralji tedavisinde kullanılmaktadır (66), yine daha nadir olarak düşük doz metotreksatta aynı endikasyonlarla kullanılabilir (67). Hidroksiklorokin kullanan hastalarda çok nadir görülmekle birlikte makülopati açısından dikkatli olunmalı ve 3 ayda bir düzenli göz muayeneleri yapılmalıdır. Akciğer, böbrek tutulumu ve vaskülit gibi ekstraplandüler tutulumların tedavisinde kortikosteroidler ve siklofosfamid gibi immünsüpresif ajanlar kullanılabilir (67).

Sjögren sendromu için kullanımı onaylanmış biyolojik ajan tedavisi bulunmamaktadır. İnfliximab ve etanercept ile yapılan çalışmalarda her iki ajanın da plaseboya kıyasla üstünlüğü gösterilememiştir (68). Rituksimab ile ilgili uygun endikasyonlarda olumlu sonuçlar bildirilmiştir (63).

### **2.2. Fetuin A:**

Sistatin ailesine bağlı bir sistein proteaz inhibitörü olan Fetuin-A alfa-2-HS-glikoprotein (alfa-2-Heremans-Schmid glikoprotein) ilk kez 1944 yılında fetal sığır serumunda tanımlanmıştır (69). Ateroskleroz ve inflamatuvar süreç üzerinde etkisi

olan glikoprotein yapıda bir molekül olan Fetuin-A kan dolaşımında bulunur ve ana üretim yeri karaciğerdir. Daha az miktarda böbreklerde ve fetal gelişim sürecinde birçok organda sentezlenebilir (70).

Akut enfeksiyöz patolojilerde serum fetuin-A konsantrasyonunun büyük oranda düştüğü saptanmıştır. Bazı yayınlarda albümin gibi negatif akut faz reaktanı olarak kabul edilmesi gerektiğini belirten veriler mevcuttur (6). Yine enfektif olaylarda belirgin ölçüde azalan serum Fetuin-A düzeyi ile serum CRP düzeyleri arasında da negatif ilişki saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada fetuin-A ve adiponektinler arasında da negatif ilişki saptanmıştır (6). Ancak fetuin-A'nın pozitif akut faz reaktanı gibi davranış gösterdiği yayınlar da mevcuttur (7). Yapılan bir çalışmada fetuin-A'nın hem proinflamatuvar hem de anti-inflamatuvar özellik gösterebileceği belirtilmiştir (71). Fetuin-A hidroksiapatit kristallerinin oluşumunu önler fakat önceden oluşmuş olan kristaller üzerine etkisi yoktur, çeşitli yayınlarda fetuin-A'nın damar duvarını kalsifikasyondan koruduğu gösterilmiştir (72). Fetuin-A düzeyindeki yükseklik ile miyokart enfaktüsü, iskemik inme, multipl skleroz ve Tip-2 DM arasındaki ilişki olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar da mevcuttur (73,74). Fetuin-A insülin duyarlılığında, vücut yağ birikiminde ve kilo alımında önemli bir role sahiptir. İnsülin üzerine olan etkisini reseptör düzeyinde inhibisyonla gösterir. Yapılan çalışmalar fetuin-A'nın karaciğer yağlanması ve insülin direnci ile pozitif ilişkili olduğu yönündedir (75,76). Fetuin-A yüksekliği vasküler intima-media kalınlığı ile doğru orantılı olup glikoprotein yapısındaki bu molekülün kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu düşünülmektedir (77).

### **2.3. Apelin:**

Vücutta adipoz doku hücrelerinden insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I), leptin, visfatin, apelin, resistin, adiponektin, anjiyotensinojen, prostaglandin I2 (PG I2), plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) ve bunlara benzer daha birçok protein yapıda molekül salgılanmakta olup bu moleküllere adipokinler adı verilmektedir (78-80). Vücutta oluşan inflamatuvar ve metabolik olayların birçoğu yukarıdaki adipokinlere yanıt olarak meydana gelmekte olup, immünite, vücut glikoz, lipit dengesi, beslenme metabolizması, insülin rezistansı, kardiyovasküler sistem gibi birçok organ ve sistem üzerinde etkileri mevcuttur. Ayrıca diyabetes mellitus,



hipertansiyon, hiperlipidemi, ateroskleroz gibi obeziteye sekonder olarak ortaya çıkan birçok komplikasyonun patogenezinde de rol alırlar (81). Adipokin olduğu yakın zaman zarfında ortaya çıkan apelinin de vücut sıvı hemostazında, vasküler şekillenme ve hücre çoğalması, kardiyovasküler fonksiyon düzenlenmesi ve daha birçok metabolik, immünolojik olayda rolü olduğu tespit edilmiştir (81,82).

Apelin Xq25-26.1 kromozomu üzerinde bulunan, 77 aminoasitlik bir preproapelinin çeşitli kısımlarından parçalanarak farklı sayıda aminoasit sayısı (apelin-10, apelin-12, apelin-13, apelin-36, ...vs ) ve farklı etki gücüne sahip fragmanlar oluşturan bir peptiddir [79,83,84]. Bu peptid transmembran bir protein olan G-proteinine bağlı APJ (apelin reseptör) reseptörüne bağlanan endojen ligant olarak 1998 yılında Totemato ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (85). Apelin ve reseptörü olan APJ santral sinir sistemi, adipoz doku, kalp, sindirim sistemi organları, akciğer, karaciğer, böbrekler, over, testis gibi dokularda tanımlanmış olup farklı birçok etkiye sahiptir (79,82,86). Apelinin adipoz dokudan salgılanması insülin ve Tümör Nekrozis Faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) tarafından uyarılmasına karşın apelin insülin salgılanmasını inhibe eder (87). Apelin hipotalamusta ventromedial nükleus alanında yani beslenme alışkanlığı ile ilgili alanda etki ederek beslenme alışkanlığını etkiler, dolaşım sistemindeki apelin seviyeleri, BKİ (beden kitle indeksi) ile pozitif korelasyon gösterir. BKİ ölçümü yüksek olan hastaların plazma apelin konsantrasyonu da yüksektir (88). Hipotalamusta sıvı regülasyonu ile görevli paraventriküler ve supraoptik nükleuslarda da apelin ve APJ reseptörü tespit edilmiş olup vücut sıvı-elektrolit dengesi üzerinde de apelinin etkisi olduğu anlaşılmıştır (79). Apelin dolaşımdaki antidiüretik hormon seviyesini neredeyse yarı yarıya azaltarak diüretik etkiye neden olur (79). Yapılan çalışmalarda araştırmacılar apelinin kan basıncı değişiminde rolü olduğunu göstermiş olup bu rolünü gerek anjiotensinojen ile yapısal olarak benzerliğine gerekse de kardiyovasküler sistem de yüksek oranda bulunmasına bağlamışlardır (89). Apelin vasküler sistemde vasküler endotelde NO salınımını arttırarak vazodilatasyona neden olur iken, hasarlanmış vasküler endotelde ise vazokonstrüksiyon yapmaktadır. Kan basıncını düşürücü ve pozitif inotropik etkisi de mevcuttur.(90)

Apelin hipotalamus, kardiyovasküler sistem başta olmak üzere bilinen birçok farklı özelliğe sahiptir, bu adipokin üzerine çalışmalar halen devam etmektedir.

#### **2.4. Karotis İntima Media Kalınlığı:**

Ultrasonografi ile karotis intima media kalınlığı (KİMK) ölçümleri in vitro olarak ilk kez 1984 yılında Paolo Pignoli tarafından tespit edilmiştir (91). Bu yapılan ölçümler ilerleyen yıllarda cerrahi olarak bakılan aortadaki intima media kalınlığına çok yakın olduğu tespit edilmiş ve 90'lı yıllarda yapılan çeşitli çalışmaların sonucunda KİMK aterosklerozu belirlemede yeni bir parametre olarak kullanılmaya başlanmıştır (91). KİMK gösterilmesinde kullanılan ultrasonografi (USG) ile intima ve media tabakalarının ayrımı yapılamaz. İntima tabakası kalınlaşması endotel fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak gelişen ateroskleroz ile ilişkilendirilirken media tabakası kalınlığından ise hipertansiyona bağlı oluşan düz kas hipertrofisi sorumlu tutulmaktadır (92). Karotis arterlerin yüzeysel yerleşimleri büyük ve hareketsiz olması nedeni ile görüntülenmeleri kolay olduğu için İMK ölçümünde en sık kullanılan damar olma özelliğini taşırlar. Ortalama değerleri 0.4-1.0 mm arasında değişmekte olup yaş, DM, kan lipid seviyesi, sigara gibi etkenler kalınlık artışını tetiklemektedir. Birçok çalışmada KİMK inme, miyokard enfarktüsü, aort anevrizmaları, kardiyovasküler ölüm riskinin güçlü bir göstergesi olarak belirtilmiştir (93). Son yıllarda çeşitli romatizmal hastalıklarda ateroskleroza neden olan vasküler etkenlere yönelik çalışmalarda da KİMK ölçümleri sık olarak kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle RA ve SLE gibi hastalıklarda erken ateroskleroz kardiyovasküler hastalıkların ve ölümün ana nedenleri arasında olduğu görüşü ortaya atılmıştır. KİMK ultrasonografik ölçümü şu an tıp dünyasının elinde bulunan ateroskleroz ve kardiyovasküler ölüm riskinin noninvaziv olarak gösteren en önemli tetkiklerden birisi konumundadır (94,95). Ancak bu tetkikin gerçekten aterosklerozun varlığını yansıtıp yansıtmadığı ise halen tartışılmaktadır. Bu konu ile ilgili daha fazla ve çeşitli çalışmalara gerek olduğu aşikardır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı'nda yürütülmüştür. Çalışmamız için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul başkanlığından 26.05.2015 tarih ve 2015-05/44 sayılı karar ile izin alınmıştır. Çalışma, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi esaslarına uyularak yapılmıştır. Çalışmamız için mali destek Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (CÜBAP) tarafından (T-647 nolu proje) sağlanmıştır.

#### 3.1.Hastalar

Çalışmamıza Haziran 2015 ile Ocak 2016 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Romatoloji polikliniğine başvuran ve klinik olarak SS ile uyumlu olan minör tükürük bezi biyopsisi yapılmış, patolojik tanı almış hastalar dahil edilmiştir. Kontrol grubunda yer alan sağlıklı kişiler ise Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Genel Dahiliye polikliniğine başvuran bireyler arasından seçilmiştir. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 61 SS'lu hasta ve 59 sağlıklı gönüllü bilgilendirme formu okutularak, kabul edenlere aydınlatılmış onam formu imzalatılarak çalışmaya dahil edildiler.

#### 3.2. Dahil Edilme Kriterleri

- a) Çalışmayı kabul etmiş ve bilgilendirilmiş olur formunu imzalamış olmak
- b) 18 yaş üstü olmak
- c) Bilinen nöropsikiyatrik hastalığı olmamak
- d) Çalışma sırasında aktif enfeksiyonu olmamak
- e) Hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, ...vs gibi ek sistemik/metabolik hastalıkları olmamak. (sağlıklı gönüllüler için ek olarak herhangi bir romatolojik hastalığı olmamak)

### 3.3. Dışlama kriterleri

- a) Çalışmayı kabul etmemek ve bilgilendirilmiş olur formunu imzalamamak
- b) 18 yaş altı olmak
- c) Herhangi bir nöropsikiyatrik hastalığı bulunmak
- d) Çalışma sırasında aktif enfeksiyonu olmak
- e) Hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, ...vs gibi ek sistemik/metabolik hastalıkları olmak. (sağlıklı gönüllüler için romatolojik hastalığı bulunmak)

### 3.4. Verilerin Toplanması

Sjögren Sendromu olan gönüllü hastalar ve sağlıklı gönüllülerin demografik özellikleri; gönüllü hastalardan oluşan grubun hastalık tanıları, hastalık seyirleri ve bunlar için aldıkları tedaviler hasta dosyalarından ve hastalar ile birebir görüşülerek temin edildi. Bunlarla birlikte her iki grubunda antropometrik ölçümleri yapıldı, boy ve kiloları ölçülerek beden kitle indeksleri (BKI) hesaplandı.

### 3.5. Laboratuvar Ölçümleri

Gerek hasta gerekse kontrol grubunda laboratuvar testleri ölçümü için antekübital venden kan alınarak polipropilen jelli 5 ml'lik tüplere boşaltıldı. Kan alımını takiben örnekler uygun devirde santrifüj edildikten sonra ölçüm yapılacağı güne dek  $-80^{\circ}\text{C}$ ' de bekletildi. Fetuin-A ölçümünde Sun Red Human Fetuin-A (FETU-A) ELİSA Kiti (katalog no: 201-12-1387), apelin ölçümünde Sun Red Human Apelin (AP) ELİSA Kiti (katalog no: 201-12-2015) kullanıldı.

### 3.6. Karotid Arter İMK ölçümleri

Karotid arter İMK ölçümü için hastalar, sırtüstü pozisyonda, başları arkaya doğru eğimli olacak şekilde yatırıldı. Ölçümler sağ ve sol karotis arterlerde, ana karotis arter bulbusundan itibaren ilk 2 cm'lik distal bölge içinde, 1 cm'lik bir segment belirlenerek Toshiba Aplio 500 ultrasonografi cihazı ve 11L4 Doppler ultrasonografi

probu kullanılarak yapıldı. İMK ölçümü ultrasonografi cihazının uzak kenar ölçüm yöntemine dayanılarak, ele alınan segmentin en üst ve ortalama karotis İMK değerleri saptandı. Ölçüm her iki ana karotis arter için de uygulandı. Ölçüm Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda Dr. D.S. tarafından yapılmıştır.

### **3.6. İstatistiksel Analiz**

Çalışmamızda elde edilen veriler SPSS 22.0 programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirildiğinde (Kolmogorov-Simirnov testi ile değerlendirildi) bağımsız gruplarda iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, parametrik test varsayımlar yerine getirilemediğinde Kruskal-Wallis testi ve Man Whitney U testi (pearson) kullanıldı. ROC analizi yapılarak değişkenlere ait kesim noktası bulundu, sensitivite ve spesifite değerleri verilerek yanılma düzeyi <0.05 olarak alındı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik ve Klinik Özellikler

Çalışmamıza toplam 120 birey dahil edilmiş olup bireylerin 61'i SS tanısı ile Dahiliye Romatoloji Polikliniğinde takip edilen hastalardan seçilmiş olup 59'u ise SS ve herhangi bir romatolojik, metabolik, sistemik hastalığı bulunmayan sağlıklı kişiler arasından gönüllü olarak çalışmamıza dahil edilmiştir.

Kontrol grubundaki bireylerin 1'i (%1.7) erkek, 58'i (%98.3)'ü kadındı. SS'lu hastaların ise hepsi kadındı. Cinsiyet yönünden gruplar arasındaki farklılık önemsizdi ( $p>0.05$ ). SS hastalarının ortalama yaşı  $47.61 \pm 11.99$  (22-71) yıl, kontrol grubundaki bireylerin ortalama yaşları  $44.54 \pm 9.44$  (32-66) yıl olup; yaş yönünden gruplar arasındaki farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Sjögren sendromlu hastaların hastalık süreleri ortalama  $13.24 \pm 9.78$  (2-42) ay olarak tespit edildi.

Çalışmamıza alınan SS'lu hastaların tamamında tükürük ve gözyaşı bezi kuruluşu saptandı. Hastaların 16'i (%26.23) pSS, 45 (%73.77) hasta ise sSS olarak çalışmaya alındı. Sekonder SS hastalarının 43'ü (%95.6) RA, 2'sinin (%4.4) SLE tanıları mevcuttu. Patolojik olarak chilsom skoru 2 ve üzerinde olan hasta sayısı 56 (%91.8) idi. Hastaların 3(%4.91) tanesinde renal tutulum mevcuttu.

Çalışmamıza alınan SS'lu hastaların klinik, laboratuvar ve patolojik (Chisholm-Mason sınıflamasına göre 2 ve üzerindeki hastalar tabloya alındı) olarak değerlendirilmesi Tablo-4'de gösterilmiştir.

Chisholm-Mason sınıflamasına göre evre 0 negatif, evre 1 hafif lenfositik infiltrasyon, evre 2 orta düzeyde lenfositik infiltrasyon olup fokus olmaması evre 3 bir tane fokus olması ve evre 4 birden fazla fokus olması olarak tanımlanmıştır (61).

**Tablo 4.** Sjögren Sendromlu hastalarının klinik, laboratuvar, patolojik özellikleri

Ağız Kuruluğu	61 (%100)
Göz Kuruluğu	61 (%100)
Schirmer Testi pozitifliği	54 (%88.5)
Primer SS	16 (%26.23)
Sekonder SS	45 (%73.77)
RA+SS	43 (%70.49)
SLE+SS	2 (%3.28)
Biyopside Sjögren ile uyumlu bulgular (Chilsom 2 ve üzeri olan hastalar)	56 (%91.80)
Anti-Nükleer Antikor (ANA)	48 (%78.68)
Otoantikör (anti Ro/La) pozitifliği	30 (%49.18)
Renal tutulum	3 (%4.91)

Sjögren sendromlu hastaların ve sağlıklı gönüllülerin demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması Tablo 5’de gösterilmiştir.

**Tablo 5.** Sjögren Sendromlu hastaların ve sağlıklı gönüllülerin demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	<b>HASTA</b>		<b>KONTROL</b>		<b>P</b>
	<b>n=61</b>	<b>ort±ss</b>	<b>n=59</b>	<b>ort±ss</b>	
<b>Yaş (yıl)</b>		47.61 ± 11.99		44.54 ± 9.44	0.122
<b>Boy (cm)</b>		161.05 ± 5.35		161.5 ± 5.98	0.716
<b>Kilo (kg)</b>		70.29 ± 8.05		72.93 ± 10.23	0.107
<b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>		27.21 ± 3.87		28.08 ± 4.51	0.264
<b>Trigliserid (mg/dL)</b>		123.06 ± 51.07		123.28 ± 59.43	0.986
<b>LDL-K (mg/dL)</b>		131.52 ± 30.03		139.56 ± 37.53	0.199
<b>AKŞ</b>		93.25 ± 12.75		90.84 ± 9.02	0.176
<b>insülin (µIU/mL)</b>		7.91 ± 3.19		7.11 ± 3.28	0.175
<b>HOMA-IR</b>		1.84 ± 0.85		1.61 ± 0.81	0.117

(Sonuçlar ortamala ± standart sapma olarak verildi. İki grup arasındaki karşılaştırma bağımsız değişkenlerde t testi kullanılarak yapıldı. P değeri < 0.05 anlamlı olarak kabul edildi. BKİ= Beden kitle indeksi, LDL-K= Low Density Lipoprotein Kolesterol, AKŞ= Açlık kan şekeri, HOMA= Homeostatic Model Assessment, IR=İnsülin Rezistansı).



Çalışmamıza dahil edilen iki grup arasında boy, kilo, BKİ açısından anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). İki grup arasında serum lipid düzeyleri açısından da anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ).

Ortalama açlık kan şekeri değeri SS:  $93.25 \pm 12.75$  (75-130) mg/dl; kontrol:  $90.84 \pm 9.02$  (75-114) mg/dl ( $p=0.176$ ), ortalama insülin SS:  $7.91 \pm 3.19$  (1.25-16.1) uIU/mL; kontrol:  $7.11 \pm 3.28$  (1.61-20.57) uIU/mL ( $p= 0.175$ ) ve HOMA-IR SS:  $1.84 \pm 0.85$  (0.25-4.30); kontrol:  $1.61 \pm 0.81$  (0.33-4.98) ( $p=0.117$ ) düzeyleri SS olan grupta kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Tablo 6’da hasta ve kontrol grubunun Serum Fetuin-A, Serum Apelin, KİMK açısından karşılaştırılması görülmektedir.

**Tablo 6.** Sjögren Sendromlu hastaların ve sağlıklı gönüllülerin serum Fetuin-A, Apelin, KİMK açısından karşılaştırılması

	HASTA		KONTROL		P
	n=61	ort±ss	n=59	ort±ss	
<b>FETUİN-A(mg/L)</b>		1613.46±503.7		1370.33±627.85	<b>0.021*</b>
<b>APELİN(ng/L)</b>		98.66 ± 37.15		178.02 ± 55.23	<b>0.001*</b>
<b>KİMK(cm)</b>		0.53 ± 0.1		0.48 ± 0.07	<b>0.001*</b>

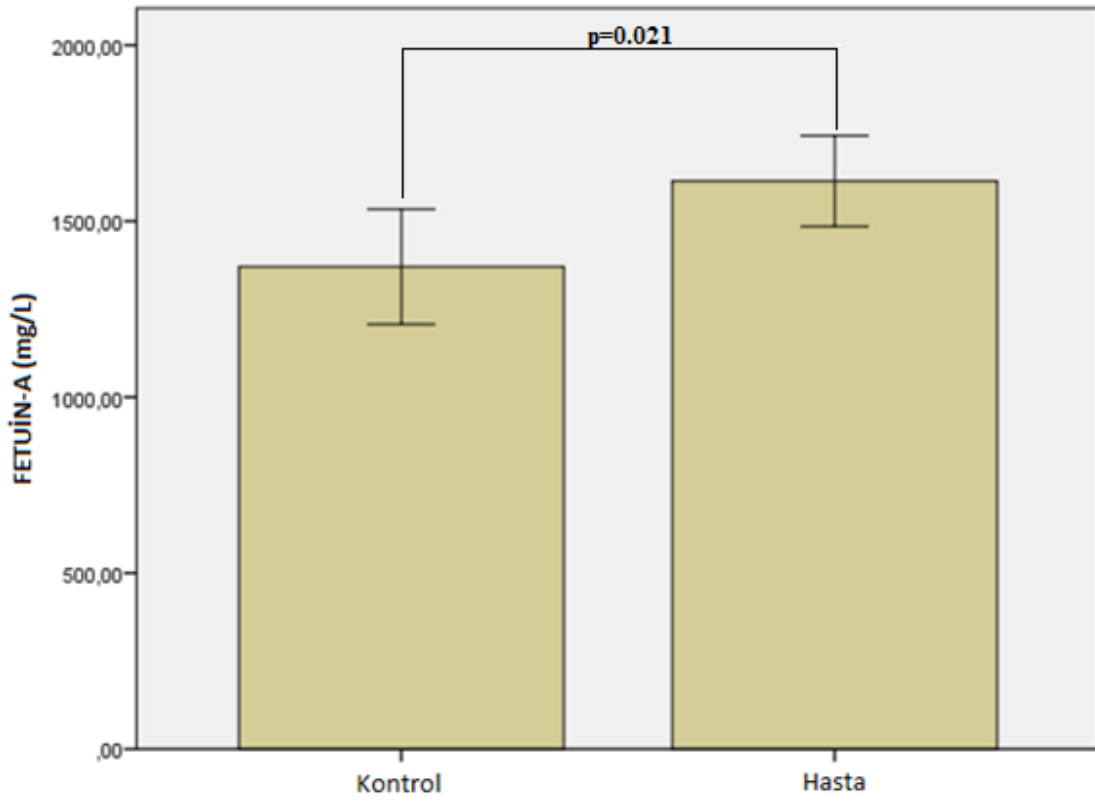
\* İstatistiksel olarak anlamlı

(Soniclar ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. İki grup arasındaki karşılaştırma bağımsız değişkenlerde t testi kullanılarak yapıldı. P değeri  $< 0.05$  olarak kabul edildi. KİMK = Karotis İntima Media Kalınlığı )

Sjögren sendromlu hastalarda ortalama serum fetuin-A düzeyi  $1613.46 \pm 503.7$  (724-3129) mg/L olarak, sağlıklı bireylerde ise  $1370.33 \pm 627.85$  (510-2896) mg/L olarak saptandı ( $p=0.021$ ). Ortalama KİMK değeri SS’lu hastalarda  $0.53 \pm 0.1$  (0.4-0.95) cm, sağlıklı bireylerde  $0.48 \pm 0.07$  (0.3-0.7) cm olarak ölçüldü ( $p=0.001$ ). Ortalama serum apelin düzeyi ise SS hastalarında  $98.66 \pm 37.15$  (33.6-184.7) ng/L,

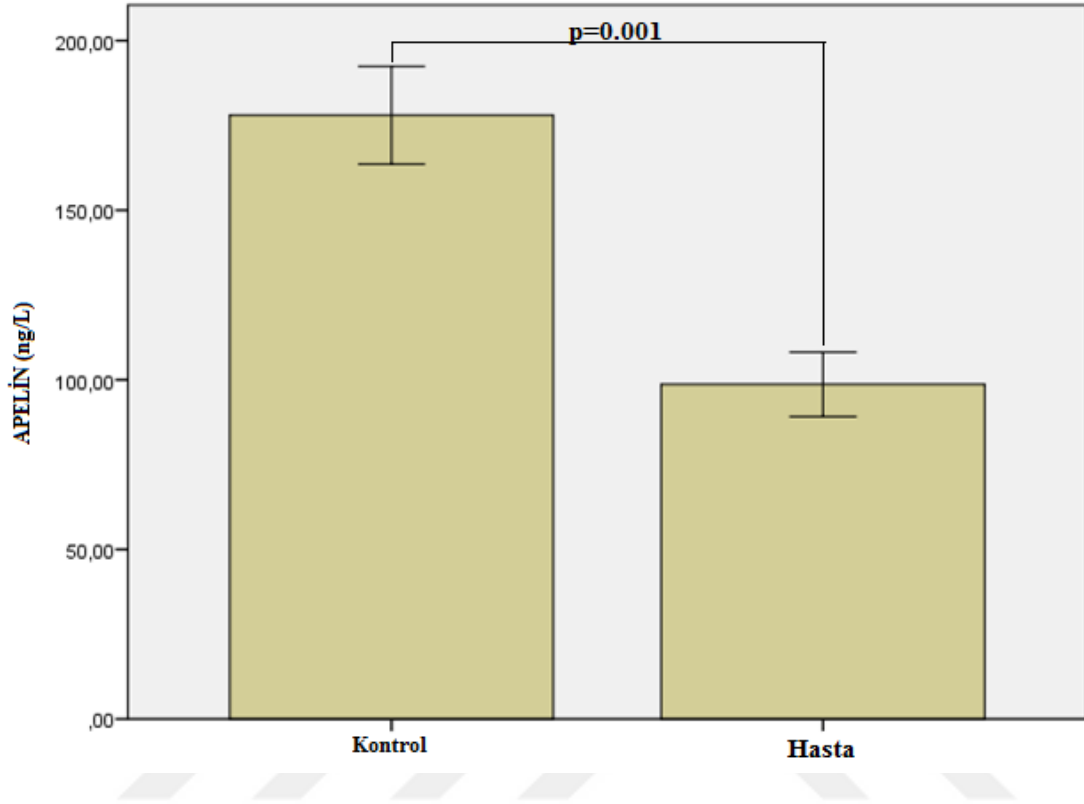
sağlıklı bireylerde  $178.02 \pm 55.23$  (58.7-280.5) ng/L olarak saptandı (p=0.001). Sjögren sendromlu hastalarda serum fetuin-A ve KİMK değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Buna karşın serum apelin düzeyi ise SS olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı.

**Şekil 2.** Sjögren Sendromlu hastaların ve sağlıklı gönüllülerin serum Fetuin-A düzeylerinin karşılaştırılması



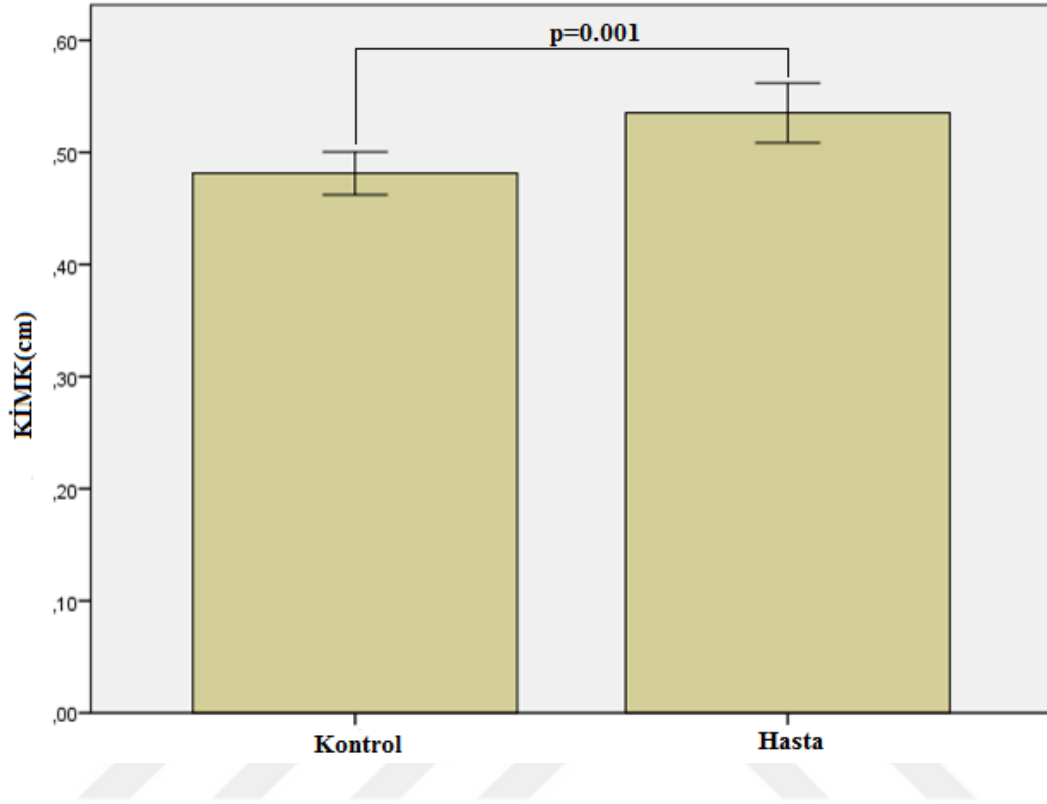
Şekilde serum fetuin-A düzeyleri SS'lu hastalarda sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandığı gösterilmektedir (p=0.021).

**Şekil 3.** Sjögren Sendromlu hastaların ve sağlıklı gönüllülerin serum Apelin düzeylerinin karşılaştırılması



Şekilde serum apelin düzeyleri SS'lu hastalarda sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandığı gösterilmektedir ( $p=0.001$ ).

**Şekil 4.** Sjögren Sendromlu hastaların ve sağlıklı gönüllülerin Karotis İntima Media Kalınlıklarının karşılaştırılması



Şekilde Karotis İntima Media Kalınlıklarının SS'lu hastalarda sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandığı gösterilmektedir ( $p=0.001$ ).

### Korelasyon Analizi

Çalışmaya katılan tüm bireylerde serum fetuin-A, serum apelin, Karotis İntima Media Kalınlığı düzeyleri ile laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki Pearson's korelasyon katsayısı ile hesaplandı. Mevcut bulgular Tablo 7'da gösterildi.

**Tablo 7.** Çalışmaya katılan tüm bireylerde serum Fetuin-A, Apelin, KİMK düzeylerinin diğer demografik ve laboratuvar verileri ile ilişkisi

		FETUİN-A	APELİN	KİMK
AKŞ	p	0.437	0.141	<b>0.036</b>
	r	-0.72	-0.135	<b>0.192</b>
İnsülin	p	<b>0.025</b>	0.287	0.978
	r	<b>-0.204</b>	-0.98	0.003
HOMA-IR	p	<b>0.046</b>	0.200	0.637
	r	<b>-0.183</b>	-0.118	0.44
BKİ	p	0.467	0.861	0.58
	r	-0.67	0.16	0.174
Trigliserid	p	0.946	0.933	<b>0.046</b>
	r	0.06	-0.008	<b>0.183</b>
LDL-K	p	0.461	0.743	<b>0.05</b>
	r	-0.68	0.30	<b>0.254</b>

(Pearson korelasyon analizi kullanıldı. r: Pearson's korelasyon katsayısı. p değeri <0.05 anlamlı olarak kabul edildi. KİMK: Karotis İntima Media Kalınlığı, BKİ: Beden Kitle İndeksi, LDL-K:Low Density Lipoprotein Kolestrol AKŞ: Açlık Kan Şekeri, HOMA: Homeostatic Model Assessment, IR:İnsülin Rezistansı)

Tüm bireylerde bakılan serum fetuin-A düzeyi ile insülin ( $r = -0.204$ ,  $p < 0.025$ ) ve HOMA-IR ( $r = -0.183$ ,  $p < 0.046$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı ve negatif yönde bir ilişki saptandı ( $p < 0.05$ ).

Serum Apelin ile AKŞ, insülin, HOMA-IR, BKİ ve serum lipid düzeyleri arasında ilişki saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

Tüm bireylerde bakılan KİMK ile AKŞ ( $r = 0.192$ ,  $p < 0.036$ ), LDL-K ( $r = -0.254$ ,  $p < 0.025$ ) ve trigliserid ( $r = -0.183$ ,  $p < 0.046$ ) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde bir ilişki saptandı ( $p < 0.05$ ).

**Tablo 8.** Sjögren Sendromlu hastalarda ve sağlıklı bireylerde serum Fetuin-A, Apelin, KİMK düzeylerinin diğer demografik ve laboratuvar veriler ile ilişkisi

		FETUİN-A		APELİN		KİMK	
		Hasta	Kontrol	Hasta	Kontrol	Hasta	Kontrol
Yaş	r	0.246	0.219	0.017	-0.052	<b>0.506</b>	<b>0.335</b>
	p	0.056	0.096	0.899	0.696	<b>0.000</b>	<b>0.009</b>
Boy	r	-0.93	0.068	-0.139	-0.055	-0.192	-0.20
	p	0.478	0.609	0.286	0.677	0.138	0.882
Kilo	r	<b>0.271</b>	-0.186	0.078	-0.226	0.213	0.169
	p	<b>0.035</b>	0.158	0.550	0.086	0.100	0.200
BKİ	r	<b>0.263</b>	-0.176	0.130	-0.200	<b>0.271</b>	0.217
	p	<b>0.041</b>	0.181	0.319	0.129	<b>0.034</b>	0.99
Trigliserid	r	0.025	-0.056	-0.172	0.033	0.206	<b>0.376</b>
	p	0.847	0.674	0.185	0.804	0.111	<b>0.003</b>
LDL-K	r	0.006	0.009	-0.141	-0.071	0.237	<b>0.517</b>
	p	0.961	0.946	0.279	0.590	0.066	<b>0.000</b>
AKŞ	r	-0.020	-0.178	-0.07	-0.213	0.193	0.154
	p	0.880	0.177	0.958	0.106	0.136	0.244
İnsülin	r	-0.204	<b>-0.331</b>	0.128	-0.151	0.011	0.046
	p	0.115	<b>0.01</b>	0.324	0.254	0.935	0.730
HOMA-IR	r	-0.175	<b>-0.339</b>	0.117	-0.183	0.072	0.56
	p	0.176	<b>0.009</b>	0.367	0.166	0.580	0.676

Sjögren sendromlu hasta grubunda serum fetuin-A ile kilo ( $r = 0.271$ ,  $p < 0.035$ ) ve BKİ ( $r = 0.263$ ,  $p < 0.041$ ) arasında anlamlı ve pozitif yönlü ilişki saptandı.

Kontrol grubunda ise serum fetuin-A ile insülin ( $r = -0.331$ ,  $p < 0.01$ ) ve HOMA-IR ( $r = -0.339$ ,  $p < 0.009$ ) arasında anlamlı negatif yönlü bir ilişki saptandı.

Sjögren sendromlu hasta grubunda KİMK ile yaş ( $r = 0.506$ ,  $p < 0.000$ ), BKİ ( $r = 0.271$ ,  $p < 0.034$ ) arasında anlamlı ve pozitif yönlü ilişki saptandı. Kontrol grubunda da KİMK ile yaş ( $r = 0.335$ ,  $p < 0.009$ ), trigliserid ( $r = 0.376$ ,  $p < 0.003$ ), LDL-K ( $r = 0.517$ ,  $p < 0.000$ ) arasında anlamlı ve pozitif yönlü bir ilişki saptandı.

**Tablo 9.** Sjögren Sendromlu hastalarda serum Fetuin-A, Apelin, KİMK düzeyleri ile kompleman C3, C4 arasındaki ilişki

		FETUİN-A	APELİN	KİMK
<b>C3</b>	r	0.011	-0.019	<b>0.276</b>
	p	0.931	0.886	<b>0.032*</b>
<b>C4</b>	r	0.069	-0.041	<b>0.384</b>
	p	0.597	0.754	<b>0.002*</b>

Sjögren sendromlu hastalarda KİMK ile kompleman C3 ( $r:0.276$ ,  $p:0.032$ ), C4 ( $r:0.384$ ,  $p:0.002$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönlü bir ilişki saptandı. Serum fetuin-A, serum apelin ile kompleman seviyeleri arasında ilişki saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 10.** Primer Sjögren Sendromlu ve sekonder Sjögren Sendromlu hastalarda C3,C4 düzeylerinin karşılaştırılması

	pSS n=16 ort±ss	sSS n=45 ort±ss	p
<b>C3 (mg/dL)</b>	91.66 ± 21.66	112.92 ± 24.50	<b>0.003</b>
<b>C4 (mg/dL)</b>	18.30 ± 5.57	22.67 ± 7.78	<b>0.021</b>

Primer SS'lu hastalarda ortalama C3 düzeyi  $91.66 \pm 21.66$  (55.2-117) mg/dl ve sekonder SS'lu hastalarda  $112.92 \pm 24.50$  (68.1-181) mg/dl ( $p=0.003$ ) olarak saptandı.

Primer SS'lu hastalarda ortalama C4 düzeyi  $18.30 \pm 5.57$  (10.5-30) ve sekonder SS'lu hastalarda  $22.67 \pm 7.78$  (6.01-43.4) ( $p=0.021$ ) olarak saptandı.

Serum C3, C4 seviyeleri primer SS'lu hastalarda sekonder SS'lu hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ( $p<0.05$ ).

**Tablo 10.** Primer Sjögren Sendromlu ve Sekonder Sjögren Sendromlu hastalarda serum Fetuin-A, Apelin ve KİMK değerlerinin karşılaştırılması

	pSS		sSS		p
	n=16	ort±ss	n=45	ort±ss	
<b>FETUİN-A (mg/L)</b>		$1645.09 \pm 571.53$		$1602.22 \pm 483.86$	0.773
<b>APELİN (ng/L)</b>		$98.89 \pm 32.47$		$98.58 \pm 39.02$	0.978
<b>KİMK (cm)</b>		$0.506 \pm 0.08$		$0.545 \pm 0.10$	0.196

Primer SS'lu hastalarda ve sekonder SS'lu hastalarda karşılaştırdığımız serum fetuin-A, serum apelin ve KİMK değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

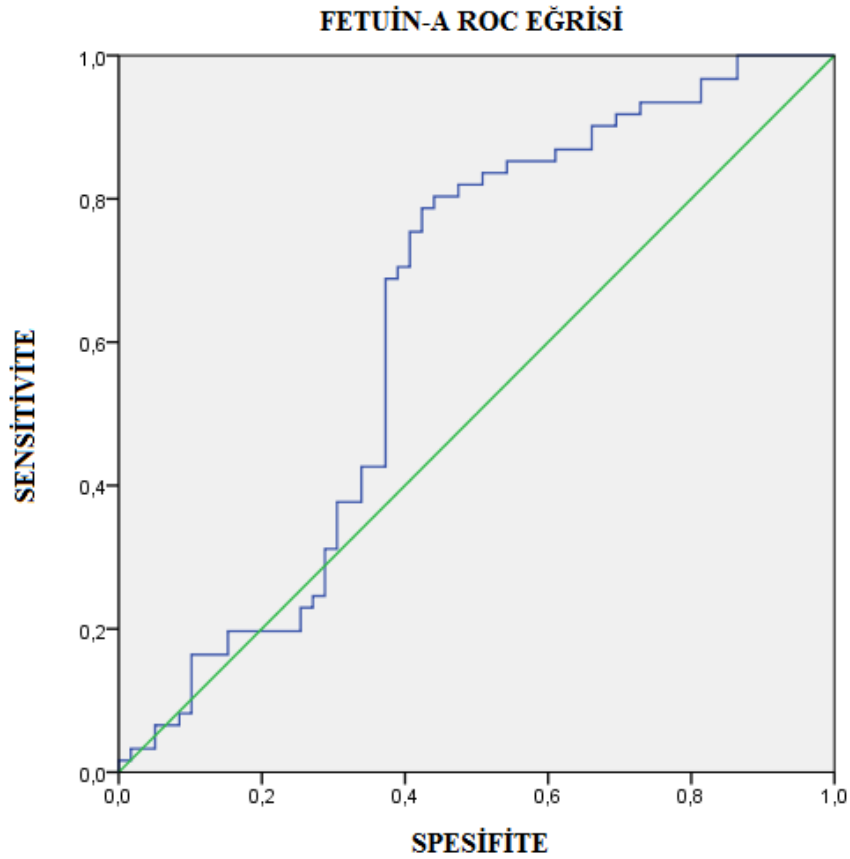


## ROC Analizi

Çalışmaya katılan tüm bireylerde serum fetuin-A, serum apelin, karotis intima media kalınlığının hasta ve sağlıklı bireyleri saptama gücünü bulmak için ROC analizi kullanıldı. ROC eğrisi tanı ve tarama amacıyla kullanılan bir belirtecin farklı kesim noktalarında doğru pozitiflik oranı (duyarlılık) ve yanlış pozitiflik (1- özgüllük) oranı arasındaki ilişkiyi gösteren grafiklerdir. Serum fetuin-A (Şekil 5), serum apelin (Şekil 6) ve KİMK (Şekil 7) için aşağıda grafikler belirtilmiştir.

### Fetuin-A

Şekil 5. Fetuin-A ROC eğrisi

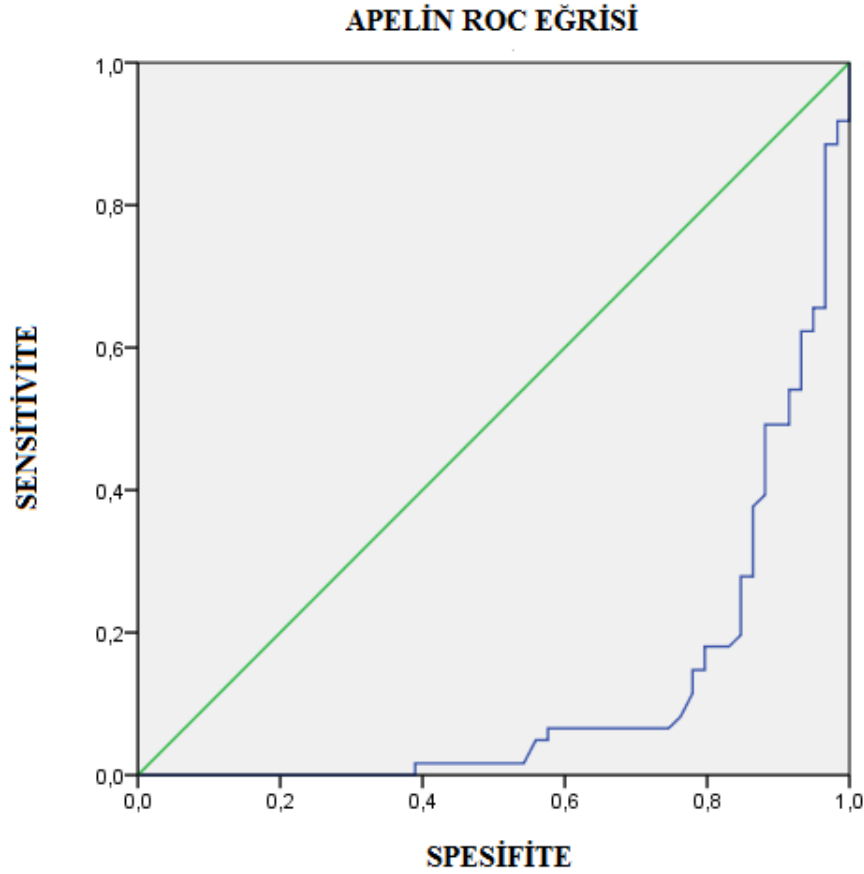


Şekil 5’de belirtilen grafikte, hasta grubunda fetuin-A için ROC analizi uygulandığında eğri altında kalan alanın büyüklüğü (area) 0.635 bulunmuştur, eğri altında kalan alan önemlidir ( $p<0.05$ ) aynı zamanda %95 güven aralığı (%95 CI) (0.53-0.74) olarak bulunmuştur (0,5 i içermemektedir)

Kesim noktası serum fetuin-A değeri için 1220 mg/L olarak tespit edilmiş olup, sensitivitesi %78.8, spesifitesi %65.9 olarak bulunmuştur.

## Apelin

Şekil 6. Apelin ROC Eğrisi

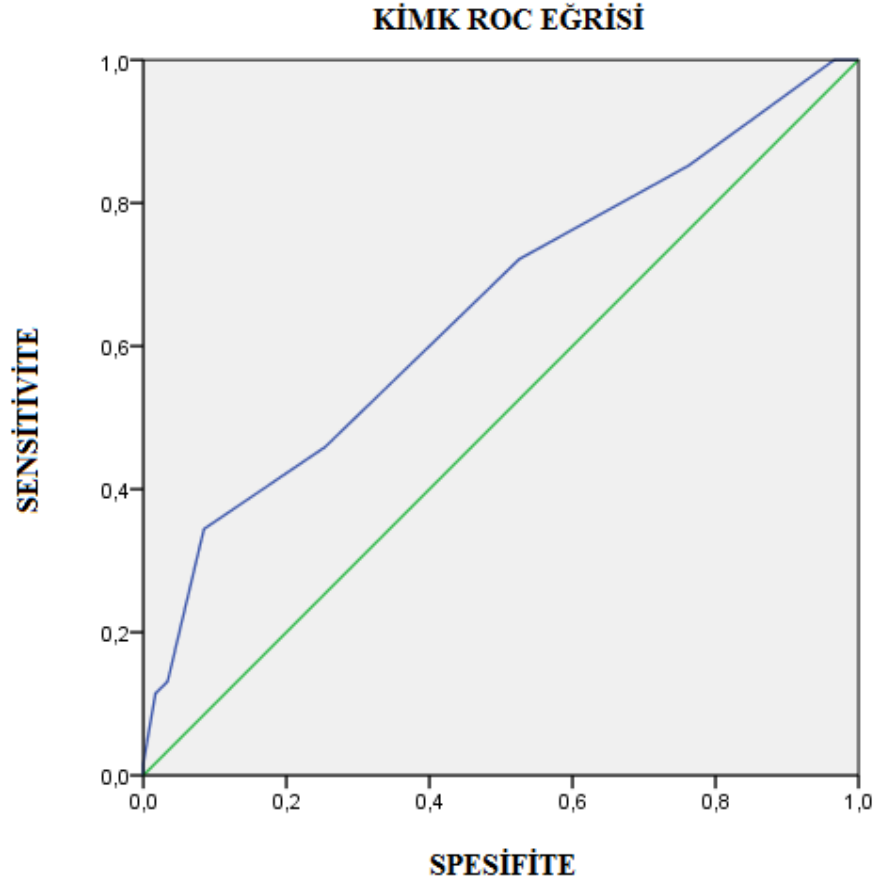


Şekil 6’da belirtilen grafikte hasta grubunda apelin için ROC analizi uygulandığında eğri altında kalan alanın büyüklüğü (area) 0.19 bulunmuştur, eğri altında kalan alan önemlidir ( $p<0.05$ ) aynı zamanda %95 güven aralığı (%95 CI) (0.056-0.18) olarak bulunmuştur. (0.5 i içermemektedir)

Kesim noktası serum apelin için 85.15 ng/L olarak tespit edilmiş olup, sensitivitesi %50.8 spesifitesi % 7.6 olarak ölçülmüştür.

## KİMK

Şekil 7. KİMK ROC eğrisi



Şekil 7'de belirtilen grafikte hasta grubunda KİMK için ROC analizi uygulandığında eğri altında kalan alanın büyüklüğü (area) 0.653 bulunmuştur, eğri altında kalan alanın büyüklüğü istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0.05$ ). Aynı zamanda %95 güven aralığı (%95 CI) (0.56-0.75) olarak bulunmuştur (0.5 i içermemektedir).

Kesim noktası KİMK için 0.475 cm olarak tespit edilmiş olup, sensitivite % 72.1 spesifite % 47.5 olarak ölçülmüştür.

## 5.TARTIŞMA

Araştırmamızda serum fetuin-A düzeyi ve KİMK SS'lu hastalarda anlamlı yüksek saptandı. Serum apelin seviyesi ise SS olan grupta anlamlı düşük tespit edildi.

Tüm bireyler değerlendirildiğinde serum apelin ve serum fetuin-A arasında anlamlı pozitif korelasyon izlenirken, serum apelin ve KİMK arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon izlendi. Fetuin-A ve KİMK arasında korelasyon saptanmadı. Ayrıca serum fetuin-A değeri ile insülin ve HOMA-IR arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü ilişki tespit edildi. KİMK ile serum trigliserid ve LDL düzeyi arasında ise pozitif yönlü korelasyon saptandı.

Sjögren Sendromu (SS) ekzokrin bezlerin lenfositik infiltrasyonu ile oluşan ve çeşitli sistemleri tutabilen kronik, otoimmün ve inflamatuvar bir hastalıktır. Kuru göz (kseroftalmi), kuru ağız (kserostomi) şikayetleri mevcut olup (8,9) bunun nedeni ekzokrin salgı bezlerinin sitokinler ve metalloproteinazlar tarafından yıkıma uğrayarak fonksiyonunu kaybetmesidir. Salgı bezlerinin yanı sıra akciğer, böbrek, sinir sistemi, kan damarlarını etkileyebilmekte ve nörolojik, gastrointestinal, hematolojik bulgular görülebilmektedir (11,12). Sjögren sendromu etyolojisi net olarak aydınlatılamamakla birlikte elde edilen veriler diğer otoimmün hastalıklara benzer şekilde genetik, hormonal, enfeksiyöz ve çevresel değişkenlerin etkilediği multifaktöryel bir hastalık olduğu yönündedir. SS tanısında yardımcı olacak ve takibinde yol gösterecek herhangi bir belirteç bulunmamaktadır. Tanı oküler, oral belirtiler; histopatolojik, klinik bulgular ve laboratuvar değerlerinin hepsinin sentezlenmesi ile oluşan Amerika-Avrupa Uzlaşma Grubu SS sınıflama kriterlerine göre konulur. Bizim çalışmamıza alınan hastalarda bu kriterlere göre tanı konulmuştur.

Çalışmamızda gruplar arasında; boy, kilo, BKİ, AKŞ, LDL, trigliserid ve HOMA-IR açısından anlamlı bir fark yoktu. Serum fetuin-A, apelin, KİMK'nın , metabolik özellikleri benzer olan SS hastaları ve sağlıklı gönüllülerden oluşan iki grup arasındaki farklılıkları değerlendirildi.

Fetuin-A bazı yayınlarda negatif akut faz reaktanı bazılarında ise pozitif akut faz reaktanı olarak kabul edilen ateroskleroz ve inflamatuvar süreç üzerinde etkili, glikoprotein yapıda bir moleküldür (6,7). Apelin ise inflamatuvar, metabolik olaylarda adipoz hücrelerden salınan adipokin grubundan olan bir moleküldür (78). Literatürde SS olgularında serum fetuin-A ve serum apelin düzeyleri ile yapılan yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Ancak çeşitli otoimmün hastalıklarda serum fetuin-A ve apelin düzeyleri ile ilgili çalışmalar mevcut olup aynı hastalık gruplarında fetuin-A ve apelin düzeylerinde farklı sonuçlar bulunmuştur.

Multipl skleroz (MS) hastalarında, beyin omurilik sıvısında fetuin-A düzeyini araştırmak ve belirteç olarak kullanılabilirliğini tespit etmek amacı ile Harris ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, fetuin-A hastalık aktivitesi ile orantılı olarak beyin omurilik sıvısında yüksek saptanmıştır (96). Ayrıca bu çalışmada fetuin-A'nın hastalık aktivitesini gösteren belirteç olabileceği görüşü ortaya atılmış, hatta fetuin-A'nın nöronal sentezinin hastalığın patogenezinde rol oynayabileceği belirtilmiştir (96). Biz de bu çalışmaya benzer olarak serum fetuin-A seviyesini SS'lu hastalarda sağlıklı bireylere göre yüksek tespit ettik.

El Dayem ve arkadaşlarının 62 Tip 1 DM hastası ve 30 sağlıklı gönüllü ile yaptıkları çalışmada hastaların BKİ ve KİMK da dahil olmak üzere birçok parametre incelenmiş olup serum fetuin-A düzeyi ve hastalık süresi arasında anlamlı pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır. Ayrıca BKİ ve KİMK ile serum fetuin-A değeri arasında da pozitif korelasyon bulunmuştur. Çalışmanın sonucunda tip 1 diyabet hastalarında, yüksek serum fetuin-A düzeyinin ve artmış KİMK'nın, aterosklerozun erken göstergeleri olabileceği belirtilmiştir (97).

Hipotiroidisi olan hastalarda yapılan bir çalışmada, levotiroksin tedavisi öncesi ve sonrası serum fetuin-A düzeyleri ölçülmüş olup, hipotiroidizmin diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak düşük fetuin-A düzeyi ile ilişkisi olabileceği sonucuna varılmıştır. Ancak fetuin-A düzeyi ile kardiyovasküler hastalık arasında bağlantı tespit edilememiştir (98).

Tekeoğlu ve arkadaşlarının 60 romatoid artrit (RA) hastası ile yaptığı bir çalışmada, fetuin-A düzeyi RA hastalarında daha düşük bulunmuş olup RA aktivitesi ile serum fetuin-A düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada hastalardaki serum fetuin-A seviyesi hastaların steroid kullanımı ile ilişkilendirilmiş ve düşük serum fetuin-A düzeyi steroid kullanmayan veya daha az steroid kullanan RA hastalarında bulunabileceği ve RA hastalarında yüksek serum fetuin-A seviyesine yüksek doz steroid kullanımının yol açabileceği ön görülmüştür (99).

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) hastalarında, fetuin-A'nın inflamatuvar bir belirteç olabilirliğini araştıran Oncu ve arkadaşları; hastalarda atak döneminde fetuin-A düzeyinde anlamlı derecede düşme tespit etmişler, bu çalışmada fetuin-A AAA hastalarında inflamasyon ile baskılanan negatif akut faz reaktanı olarak kabul edilebileceği görüşünü ortaya atmışlardır. Fetuin-A'nın, negatif akut faz reaktanı olan serum albüminle pozitif korele olduğunu göstererek bu görüşlerini desteklemişlerdir (100).

Harman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, spondilartropatili ve romatoid artritli hastalarda serum fetuin-A anlamlı yüksek olarak saptandı. Ayrıca spondilartropatili hastalarda hastalık aktivitesi ile serum fetuin-A arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir (101).

Tuylu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise ankilozan spondilit hastalarında sindesmofit oluşumu ile fetuin-A arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (102).

Bizim çalışmamızda, SS olan hastalarda fetuin-A düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit ettik ( $p < 0.05$ ). Yaptığımız roc analizinde serum fetuin-A için kesim noktasını 1220 mg/L tespit ettik. Fetuin-A'nın SS olan hastaları bulma gücü yani duyarlılığı %78.8, sağlıklı olanları ayırt etmek için kullanılan özgüllük ise %65.9 olarak saptadık.

Ayrıca bizim çalışmamızda fetuin-A ile insülin ve HOMA-IR arasında negatif yönlü, anlamlı korelasyon tespit ettik.

Adiponektinlerden olan apelinin de literatürde tek başına SS ile çalışması olmamasına rağmen diğer adipokinlerle çeşitli çalışmalar mevcuttur. Vücutta oluşan inflamatuvar ve metabolik olayların birçoğu adipokinlere yanıt olarak meydana gelmekte olup, immünite, vücut glikoz, lipit dengesi, beslenme metabolizması, insülin rezistansı, kardiyovasküler sistem gibi birçok organ ve sistem üzerinde etkileri mevcut olup ayrıca DM, hipertansiyon, hiperlipidemi, ateroskleroz gibi obeziteye sekonder olarak ortaya çıkan birçok komplikasyonun patogenezinde de rol aldıkları ile ilgili yayınlar mevcuttur (81,87,103).

Toussiroot ve arkadaşlarının SLE, SS, sarkoidoz, polimyozit gibi çeşitli otoimmün hastalardan oluşan bir grup ile yaptıkları çalışmada, hasta grubu ile kontrol grubu arasında leptin, adiponektin ve ghrelin serum seviyelerinde farklılık görülmemiş olup sadece SS hastalarında, adiponektin seviyesinde artış tespit edilmiştir (104).

Adipokinler içerisinde yer alan rezistin ile 37 primer sjögren sendromu (pSS) ve 32 sağlıklı kontrol grubu ile yapılan çalışmada, dolaşımdaki rezistin seviyesi her iki grupta da benzer seviyede saptanmış ancak tükürükte ölçülen rezistin seviyesi hasta grubunda anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Bu çalışmada tükürükteki rezistin seviyesi ile tükürük bezindeki lenfositik infiltrasyon arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır. Buna bağlı olarak rezistin pSS hastalarında tükürük bezinden salgılanıyor olabileceği öne sürülmüştür (105).

Di Franco ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, erken evre romatoid artritli hastalarda serum apelin seviyesi anlamlı düşük saptanmış olup altı aylık hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç (DMARD) tedavisi sonrası bakılan serum apelin değeri ile tedavi öncesi değer arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatürdeki diğer çalışmalarda farklı sonuçlar bulunması bu çalışmada ise anlamlı fark saptanmamış olmasının sebebi olarak adiponektinlerin multifaktöryel etkileşim içinde olmaları görüşü ortaya atılmıştır (106).

Makrilakis ve arkadaşlarının aktif romatoid aritri olan 19 hastayla yaptıkları çalışmada, tosilizumab tedavisi öncesi ile tedavi başlangıcından altı ay sonra ölçülen apelin düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (107).

Miranda-Filloy ve arkadaşlarının diyabetik olmayan 29 AS hastası ile yaptığı çalışmada, serum adiponektin konsantrasyonu ile insülin duyarlılığı arasında anlamlı ve pozitif bir korelasyon saptanmış fakat BKİ ile negatif korelasyon saptanmıştır. Hasta grubunda infliksimab infüzyonu öncesi ve hemen sonrası bakılan adipokin seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Sonuç olarak infliksimab ile tedavi gören diyabetik olmayan AS hastalarında adiponektin serum düzeyinin hastalık aktivitesi ile ilişkili olmadığı kanısına varılmıştır (108).

Alataş ve arkadaşlarının psöriyazisli hastalarda yaptıkları çalışmada, psöriyazisli hastalarda sağlıklı gruba göre serum apelin düzeyi anlamlı düşük saptanmıştır. Bunun yanısıra serum apelin düzeyinin hastalık şiddeti ile ilişkili olmadığı tespit edilmiştir (109). Biz de çalışmamızda benzer olarak SS'lu hastalarda sağlıklı gruba göre serum apelin düzeyini düşük saptadık.

Büyükbakkal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada periton diyaliz hastalarında serum apelin, CRP ve KİMK araştırılmış olup; KİMK, CRP, serum apelin değerleri sağlıklı gruba göre yüksek saptanmıştır. Ancak istatistiksel olarak bu değerler arasında korelasyon saptanmamıştır. Araştırmacılar korelasyon saptanmamış olmasını serum apelin düzeyinin ateroskleroz, obezite, inflamasyon, gibi farklı birçok etken ile etkileşim halinde olmasına bağlamışlardır (110).

Karbek ve arkadaşları metabolik sendromlu hastalarda yaptıkları çalışmada, serum apelin seviyesini kontrol grubuna göre anlamlı yüksek tespit etmiş olup bunu da koroner ateroskleroz ile ilişkilendirmiştir. Aynı çalışmada serum apelin seviyeleri ile HOMA-IR arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir. Çalışma sonucunda metabolik sendromlu hastalarda serum apelin seviyelerinin insülin direncini gösteren spesifik bir belirteç olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (111).



Çalışmamızda Di Franco ve arkadaşlarının RA'lılarda yaptıkları, Alataş ve arkadaşlarının psöriyazisli hastalarda yaptıkları çalışmalara benzer olarak biz de serum apelin düzeyini SS olan grupta anlamlı düşük saptadık ( $p<0.05$ ). Serum fetuin-A'ya benzer olarak hastalık aktivitesi ile serum apelin düzeyleri arasında ilişki saptamadık. Ayrıca serum apelin seviyesinin KİMK ile anlamlı ve negatif yönlü korelasyon saptadık. Yaptığımız ROC analizinde serum apelin seviyesinin duyarlılığını %50.8 özgüllüğünü ise % 7.6 olarak tespit ettik.

Ateroskleroza belirlemede 90'lı yıllarda yapılan çeşitli çalışmaların sonucunda KİMK yeni bir parametre olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Son yıllarda RA ve SLE başta olmak üzere birçok romatolojik hastalıkta ateroskleroz oluşumunun hızlandığına ilişkin çalışmalar yapılmıştır. Bu hastalarda gelişen erken ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıkların ve ölümün ana nedenleri arasında olduğu görüşü ortaya atılmıştır (112-114).

Vaudo ve arkadaşlarının yapmış olduğu genç pSS'lu hastalarda hızlanmış ateroskleroz riskini araştırdıkları çalışmada, SS ile RA ve SLE arasında sıkı bir benzerlik gözlemlenmiştir. SLE'de gözlenen sürece benzer olarak SS'da da erken aterosklerotik değişiklik immun sistem düzensizliği ile bağlantılı olabileceği fikrini kuvvetle düşündürmektedir. Ayrıca, genel popülasyonda CRP düzeyleri ve RA'da erken endotel hasarı ile kardiyovasküler risk arasında güçlü bağlantı görülmektedir. Bu hastalıkların hepsinde benzer olarak sistemik otoimmünitenin kronik inflamasyon ve artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkisi gösterilmiştir (115).

Novikova ve arkadaşlarının RA tanılı 55 kadın hasta ile yaptıkları çalışmada, aşikar kardiyovasküler hastalığı olmayan rituksimab tedavisi alan hastaların KİMK tedavi öncesi ve tedavi başlangıcından 24 hafta sonrası incelenmiştir. Hastaların büyük kısmında arter duvar kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir (116).

Meiszterics ve arkadaşlarının yapmış olduğu 1292 sistemik skleroz hastasını kapsayan 35 adet çalışmadan oluşan meta analizde, sistemik skleroz hastalarında aterosklerozun erken morfolojik ve fonksiyonel değişiklikleri incelenmiştir. Yayınlanan çalışmaların meta analizinde makrovasküler tutulumla ilgili oluşan anormallikler sistemik skleroz hastalarında anlamlı olacak şekilde daha sık olarak izlendiği görülmüştür. Sonuç olarak sistemik skleroz hastalarının ciddi bir şekilde kardiyovasküler açıdan değerlendirilmesinin faydalı olacağı belirtilmiştir (117).

Biz çalışmamızda diğer romatolojik hastalıklarla KİMK arasında yapılan çalışmaları destekler şekilde SS hastalarında sağlıklı gönüllülere göre istatistiksel olarak artmış KİMK tespit ettik. Ayrıca yine diğer çalışmalara paralel olarak AKŞ ve serum lipid düzeyleri ile artmış KİMK arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit ettik. Serum apelin düzeyi ile KİMK arasında anlamlı ve negatif bir ilişki izledik. Ancak serum fetuin-A ile KİMK arasında ilişki saptamadık. Yaptığımız roc analizinde ise kesim noktasını KİMK için 0.475 olarak saptadık ve duyarlılığı % 72.1 özgüllüğü ise % 47.5 olarak ölçtük. Literatürdeki SLE ve RA için ortaya atılan enflamasyonun vasküler yapıları etkileyerek aterosklerozdaki hızlanmayı tetiklediği görüşünün SS için de geçerli olabileceğini düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuçta araştırmamızda SS olan hastalarda serum fetuin-A düzeyini ve ultrasonografik olarak kardiyovasküler risk belirteci kabul edilen KİMK düzeyini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptadık. Serum apelin düzeyini ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük olarak saptadık.

Serum fetuin-A düzeyi ile insülin ( $r = -0.204$ ,  $p < 0.025$ ) ve HOMA-IR ( $r = -0.183$ ,  $p < 0.046$ ) arasında tüm bireylerde istatistiksel olarak anlamlı ve negatif yönde bir ilişki saptandı.

Literatüre benzer olarak KİMK ile AKŞ ( $r = 0.192$ ,  $p < 0.036$ ), LDL-K ( $r = -0.254$ ,  $p < 0.025$ ), trigliserid ( $r = -0.183$ ,  $p < 0.046$ ) düzeyleri arasında tüm bireylerde istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde bir ilişki saptandı.

Bu çalışmada SS hastalarında daha önce çalışılmamış parametreler olan serum fetuin-A ve apelin düzeylerini inceledik. SS hastalarında fetuin-A ve apelin kan seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde değiştiğini tespit ettik. SS hastalarında söz konusu belirteçlerin hastalık aktivitesini yansıtan bir gösterge olabileceği sonucuna vardık.

Ancak çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcut olup ilk olarak gerek fetuin-A'nın gerekse adipokin grubundan olan apelinin ateroskleroz, enflamasyon, hastanın kullandığı ilaçlar gibi multifaktöryel etkileşime açık iki parametre olduğunu belirtmek gerekir. İkinci olarak ise enine kesitsel çalışmaların yapısı gereği bir ilişkinin değerlendirilmesi birçok etkene bağlı olması çalışmanın sonucunu etkileyebilmektedir. Söz konusu nedenlerin aydınlatılabilmesi için bu konuda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Birlik M, Akar S, Gurler O, Sari I, Birlik B, Sarioglu S ve ark. Prevalence of primary sjogren's syndrome in turkey. A population-based epidemiological study. *International journal of clinical practice*, 63(6):954-961, 2009.
2. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos H, Alexander E, Carsons S ve ark. 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):554-558, 2002.
3. Shiboski S, Shiboski C, Criswell LA, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H ve ark. American college of rheumatology classification criteria for sjögren's syndrome: A data-driven, expert consensus approach in the sjögren's international collaborative clinical alliance cohort. *Arthritis care & research*, 64(4):475-487, 2012.
4. Tzioufas AG, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. Pathogenesis of sjögren's syndrome: What we know and what we should learn. *Journal of autoimmunity*, 39(1):4-8, 2012.
5. Nocturne G, Virone A, Ng WF, Le Guern V, Hachulla E, Cornec D ve ark. Rheumatoid factor and disease activity are independent predictors of lymphoma in primary sjögren's syndrome. *Arthritis & Rheumatology*, 68(4):977-985, 2016.
6. Oncu K, Yazgan Y, Tanoglu A, Kaplan M, Ermis F, Ipcioglu OM ve ark. Can serum fetuin-a be regarded as an inflammatory marker among patients with familial mediterranean fever? *Digestive diseases and sciences*, 58(11):3212-3217, 2013.
7. Sindhu S, Akhter N, Shenouda S, Wilson A, Ahmad R. Plasma fetuin-a/ $\alpha$ 2-hs-glycoprotein correlates negatively with inflammatory cytokines, chemokines and activation biomarkers in individuals with type-2 diabetes. *BMC immunology*, 17(1):33, 2016.
8. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P. Emerging biological therapies in primary sjogren's syndrome. *Rheumatology*, 46(9):1389-1396, 2007.

9. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary sjogren's syndrome New clinical and therapeutic concepts. *Annals of the rheumatic diseases*, 64(3):347-354, 2005.
10. Fox RI, Liu AY. Sjogren's syndrome in dermatology. *Clinics in dermatology*, 24(5):393-413, 2006.
11. Schattner A, Friedman J, Klepfish A, Berrebi A. Immune cytopenias as the presenting finding in primary sjogren's syndrome. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*, 93(12):825-829, 2000.
12. Galvez J, Saiz E, Lopez P, Pina MF, Carrillo A, Nieto A ve ark. Diagnostic evaluation and classification criteria in sjogren's syndrome. *Joint, bone, spine revue du rhumatisme*, 76(1):44-49, 2009.
13. Himi T, Takano K, Yamamoto M, Naishiro Y, Takahashi H. A novel concept of mikulicz's disease as igg4-related disease. *Auris, nasus, larynx*, 39(1):9-17, 2012.
14. Ihrler S, Harrison JD. Mikulicz's disease and mikulicz's syndrome. Analysis of the original case report of 1892 in the light of current knowledge identifies a malt lymphoma. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 100(3):334-339, 2005.
15. Pillemer SR, Matteson EL, Jacobsson LT, Martens PB, Melton LJ, O'Fallon WM ve ark. Incidence of physician-diagnosed primary sjögren syndrome in residents of olmsted county. *Mayo Clinic, Minnesota*, 76:Abs 593-599, 2001
16. Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet*, 366(9482):321-331, 2005.
17. Lindvall B, Bengtsson A, Ernerudh J, Eriksson P. Subclinical myositis is common in primary sjögren's syndrome and is not related to muscle pain. *The Journal of rheumatology*, 29(4):717-725, 2002.
18. Barone F, Colafrancesco S. Sjögren's syndrome: From pathogenesis to novel therapeutic targets. *Clinical and experimental rheumatology*. 34(4 Suppl 98):58, 2016.

19. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Yagüe J, Akasbi M, Bautista R, Ruano M ve ark. Hypocomplementaemia as an immunological marker of morbidity and mortality in patients with primary sjögren's syndrome, *Rheumatology* 44(1):89-94, 2005.
20. Ramos-Casals M, Font J. Primary sjögren's syndrome: Current and emergent aetiopathogenic concepts. *Rheumatology*, 44(11):1354-1367, 2005.
21. Christodoulou MI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. Characteristics of the minor salivary gland infiltrates in sjögren's syndrome. *Journal of autoimmunity*, 34(4):400-407, 2010.
22. Christodoulou MI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos NM, Moutsopoulos HM. Foxp3+ T-regulatory cells in sjögren's syndrome: Correlation with the grade of the autoimmune lesion and certain adverse prognostic factors. *The American journal of pathology*, 173(5):1389-1396, 2008.
23. Manoussakis M, Boiu S, Korkolopoulou P, Kapsogeorgou E, Kavantzias N, Ziakas P ve ark. Rates of infiltration by macrophages and dendritic cells and expression of interleukin-18 and interleukin-12 in the chronic inflammatory lesions of sjögren's syndrome: Correlation with certain features of immune hyperactivity and factors associated with high risk of lymphoma development. *Arthritis & Rheumatism*, 56(12):3977-3988, 2007.
24. Daridon C, Guerrier T, Devauchelle V, Saraux A, Pers J-O, Youinou P. Polarization of B effector cells in sjögren's syndrome. *Autoimmunity reviews*, 6(7):427-431, 2007.
25. Jonsson R, Nginau E, Szyszko E, Brokstad KA. Role of b cells in sjögren's syndrome—from benign lymphoproliferation to overt malignancy. *Frontiers in bioscience a journal and virtual library*, 12(2159-2170), 2007.
26. Manoussakis MN, Kapsogeorgou EK. The role of intrinsic epithelial activation in the pathogenesis of sjögren's syndrome. *Journal of autoimmunity*, 35(3):219-224, 2010.
27. Mitsias D, Kapsogeorgou E, Moutsopoulos H. Sjögren's syndrome: Why autoimmune epithelitis? *Oral diseases*, 12(6):523-532, 2006.

28. Spachidou M, Bourazopoulou E, Maratheftis C, Kapsogeorgou E, Moutsopoulos H, Tzioufas A ve ark. Expression of functional toll-like receptors by salivary gland epithelial cells: Increased mrna expression in cells derived from patients with primary sjögren's syndrome. *Clinical & Experimental Immunology*, 147(3):497-503, 2007.
29. Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM, Manoussakis MN. A novel b7-2 (CD86) splice variant with a putative negative regulatory role. *The Journal of Immunology*, 180(6):3815-3823, 2008.
30. Miceli-Richard C, Comets E, Loiseau P, Puechal X, Hachulla E, Mariette X. Association of an irf5 gene functional polymorphism with sjögren's syndrome. *Arthritis & Rheumatism*, 56(12):3989-3994, 2007.
31. Gottenberg J-E, Cagnard N, Lucchesi C, Letourneur F, Mistou S, Lazure T ve ark. Activation of ifn pathways and plasmacytoid dendritic cell recruitment in target organs of primary sjögren's syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(8):2770-2775, 2006.
32. Kassi E, Moutsatsou P, Sekeris C, Moutsopoulos H, Manoussakis M. Oestrogen receptors in cultured epithelial cells from salivary glands of sjögren's syndrome patients. *Rheumatology*, 42(9):1120-1122, 2003.
33. Tsinti M, Kassi E, Korkolopoulou P, Kapsogeorgou E, Moutsatsou P, Patsouris E ve ark. Functional estrogen receptors alpha and beta are expressed in normal human salivary gland epithelium and apparently mediate immunomodulatory effects. *European journal of oral sciences*, 117(5):498-505,2009.
34. Ishimaru N, Arakaki R, Watanabe M, Kobayashi M, Miyazaki K, Hayashi Y. Development of autoimmune exocrinopathy resembling sjögren's syndrome in estrogen-deficient mice of healthy background. *The American journal of pathology*, 163(4):1481-1490, 2003.
35. Shim G-J, Warner M, Kim H-J, Andersson S, Liu L, Ekman J ve ark. Aromatase-deficient mice spontaneously develop a lymphoproliferative autoimmune disease resembling sjögren's syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101(34):12628-12633, 2004.
36. Segal B, Bowman SJ, Fox PC, Vivino FB, Murukutla N, Brodscholl J ve ark. Primary sjögren's syndrome: Health experiences and predictors of health quality among patients in the united states. *Health and quality of life outcomes*,7(1):1, 2009.

37. Chiorini J, Cihakova D, Ouellette C, Caturegli P. Sjögren syndrome: Advances in the pathogenesis from animal models. *Journal of autoimmunity*, 33(3):190-196, 2009.
38. Manoussakis MN, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: Autoimmune epithelitis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 14(1):73-95,2000
39. Kaplan MJ, Ike RW. The liver is a common non-exocrine target in primary sjögren's syndrome: A retrospective review. *BMC gastroenterology*, 2(1):1,2002
40. Afzelius P, Fallentin EM, Larsen S, Møller S, Schiødt M. Pancreatic function and morphology in sjögren's syndrome. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 45(6):752-758, 2010.
41. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary sjögren's syndrome: New clinical and therapeutic concepts. *Annals of the rheumatic diseases*, 64(3):347-354, 2005.
42. Goules A, Masouridi S, Tzioufas AG, Ioannidis JP, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Clinically significant and biopsy-documented renal involvement in primary sjogren syndrome, *Medicine*, 79(4):241-249, 2000.
43. Ergin S. Romatoid artrit ve sjögren sendromu. *Güneş Kitapevi*, 1549-1576, 2000.
44. Pavlakis P, Alexopoulos H, Kosmidis M, Mamali I, Moutsopoulos H, Tzioufas A ve ark. Peripheral neuropathies in sjögren's syndrome: A critical update on clinical features and pathogenetic mechanisms. *Journal of autoimmunity*, 39(1):27-33, 2012.
45. Emamian ES. Gene expression profiling in peripheral blood of sjögren's syndrome patients. In: UNIVERSITY OF MINNESOTA, 2010.
46. Sène D, Jallouli M, Lefaucheur J-P, Saadoun D, Costedoat-Chalumeau N, Maisonobe T ve ark. Peripheral neuropathies associated with primary sjögren syndrome: Immunologic profiles of nonataxic sensory neuropathy and sensorimotor neuropathy. *Medicine*, 90(2):133-138, 2011.



47. Delalande S, De Seze J, Fauchais A-L, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D ve ark. Neurologic manifestations in primary sjögren syndrome: A study of 82 patients. *Medicine*, 83(5):280-291, 2004
48. Mori K, Iijima M, Koike H, Hattori N, Tanaka F, Watanabe H ve ark. The wide spectrum of clinical manifestations in sjögren's syndrome-associated neuropathy. *Brain : a journal of neurology*, 128(11):2518-2534, 2005
49. Valtýsdóttir ST, Gudbjörnsson B, Lindqvist U, Hällgren R, Hetta J. Anxiety and depression in patients with primary sjogren's syndrome. *The Journal of rheumatology*, 27(1):165-169, 2000.
50. Roguedas A, Misery L, Sassolas B, Le Masson G, Pennec Y, Youinou P. Cutaneous manifestations of primary sjogren's syndrome are underestimated. *Clinical and experimental rheumatology*, 22(632-636), 2004.
51. Ramos-Casals M, Anaya J-M, García-Carrasco M, Rosas J, Bové A, Claver G ve ark. Cutaneous vasculitis in primary sjögren syndrome: Classification and clinical significance of 52 patients. *Medicine*, 83(2):96-106, 2004.
52. Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, Moutsopoulos HM. Malignant lymphoma in primary sjögren's syndrome: A multicenter, retrospective, clinical study by the european concerted action on sjögren's syndrome. *Arthritis & Rheumatism*, 42(8):1765-1772, 1999.
53. Ramos-Casals M, Font J, Garcia-Carrasco M, Brito M-P, Rosas J, Calvo-Alen J ve ark. Primary sjögren syndrome: Hematologic patterns of disease expression. *Medicine*, 81(4):281-292, 2002.
54. Theander E, Jacobsson LT. Relationship of sjögren's syndrome to other connective tissue and autoimmune disorders. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 34(4):935-947, 2008.
55. Büyüköztürk K, Atamer T. İç hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri. 2007.
56. Ioannidis J, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary sjögren's syndrome. *Arthritis & Rheumatism*, 46(3):741-747, 2002.

57. Afonso AA, Monroy D, Stern ME, Feuer WJ, Tseng SC, Pflugfelder SC. Correlation of tear fluorescein clearance and schirmer test scores with ocular irritation symptoms. *Ophthalmology*, 106(4):803-810, 1999.
58. Aung W, Yamada I, Umehara I, Ohbayashi N, Yoshino N, Shibuya H. Sjogren's syndrome: Comparison of assessments with quantitative salivary gland scintigraphy and contrast sialography. *Journal of Nuclear Medicine*, 41(2):257-262, 2000.
59. Hernández-Molina G, Sánchez-Hernández T. Clinimetric methods in sjögren's syndrome. 42:Abs 627-639, 2013.
60. Kojima I, Sakamoto M, Iikubo M, Kumamoto H, Muroi A, Sugawara Y ve ark. Diagnostic performance of mr imaging of three major salivary glands for sjögren's syndrome. *Oral Diseases*, 2016.
61. Kılıç L, Kalyoncu U, Doğan İ, Kısacık B, Karadağ Ö, Taşkiran İ ve ark. Repeated minor salivary gland biopsy may be useful for diagnostic process in sjogren syndrome. *RAED Dergisi*, 4(1):6-10, 2012.
62. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Bosch X, Tzioufas AG. Topical and systemic medications for the treatment of primary sjögren's syndrome. *Nature Reviews Rheumatology*, 8(7):399-411, 2012.
63. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Sisó A, Bosch X. Treatment of primary sjögren syndrome. A systematic review, *Jama*, 304(4):452-460, 2010.
64. Foulks GN, Forstot SL, Donshik PC, Forstot JZ, Goldstein MH, Lemp MA ve ark. Clinical guidelines for management of dry eye associated with sjögren disease. *The ocular surface*, 13(2):118-132, 2015.
65. Tsifetaki N, Kitsos G, Paschides C, Alamanos Y, Eftaxias V, Voulgari P ve ark. Oral pilocarpine for the treatment of ocular symptoms in patients with sjögren's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*, 62(12):1204-1207, 2003.
66. Yavuz S, Asfuroğlu E, Bicakcigil M, Toker E. Hydroxychloroquine improves dry eye symptoms of patients with primary sjogren's syndrome. *Rheumatology international*, 31(8):1045-1049, 2011

67. Tincani A, Andreoli L, Cavazzana I, Doria A, Favero M, Fenini M-G ve ark. Novel aspects of sjögren's syndrome in 2012. *BMC medicine*, 11(1):1, 2013
68. Atzeni F, Doria A, Carrabba M, Turiel M, Sarzi-Puttini P. Potential target of infliximab in autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmunity reviews*, 6(8):529-536, 2007.
69. Li W, Zhu S, Li J, Huang Y, Rongrong Z, Fan X ve ark. A hepatic protein, fetuin-a, occupies a protective role in lethal systemic inflammation. *PLoS One*, 6(2):e16945, 2011.
70. Mori K, Emoto M, Inaba M. Fetuin-a: A multifunctional protein. *Recent patents on endocrine, metabolic & immune drug discovery*, 5(2):124-146, 2011.
71. Stefan N, Fritsche A, Weikert C, Boeing H, Joost H-G, Häring H-U ve ark. Plasma fetuin-a levels and the risk of type 2 diabetes. *Diabetes*, 57(10):2762-2767, 2008.
72. Schäfer C, Heiss A, Schwarz A, Westenfeld R, Ketteler M, Floege J ve ark. The serum protein  $\alpha$  2–heremans-schmid glycoprotein/fetuin-a is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *The Journal of clinical investigation*, 112(3):357-366, 2003.
73. Ix JH, Wassel CL, Kanaya AM, Vittinghoff E, Johnson KC, Koster A ve ark. Fetuin-a and incident diabetes mellitus in older persons. *Jama*, 300(2):182-188, 2008.
74. Weikert C, Stefan N, Schulze MB, Pischon T, Berger K, Joost H-G ve ark. Plasma fetuin-a levels and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Circulation*, 118(24):2555-2562, 2008.
75. Ix JH, Shlipak MG, Brandenburg VM, Ali S, Ketteler M, Whooley MA. Association between human fetuin-a and the metabolic syndrome data from the heart and soul study. *Circulation*, 113(14):1760-1767, 2006.
76. Mori K, Emoto M, Araki T, Yokoyama H, Lee E, Teramura M ve ark. Effects of pioglitazone on serum fetuin-a levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 57(9):1248-1252, 2008.

77. Sato H, Kazama JJ, Wada Y, Kuroda T, Narita I, Gejyo F ve ark. Decreased levels of circulating. Alpha. 2-heremans-schmid glycoprotein/fetuin-a (ahsg) in patients with rheumatoid arthritis. *Internal medicine*, 46(20):1685-1692, 2007.
78. Silverman GA, Bird PI, Carrell RW, Coughlin PB, Gettins PG, Irving JI ve ark. The serpins are an expanding superfamily of structurally similar but functionally diverse proteins: Evolution, mechanism of inhibition, novel functions, and a revised nomenclature. *Journal of Biological Chemistry*, 2001.
79. Kleinz MJ, Davenport AP. Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacology & therapeutics*, 107(2):198-211, 2005.
80. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ ve ark. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*, 112(12):1821-1830, 2003.
81. Trujillo ME, Scherer PE. Adipose tissue-derived factors: Impact on health and disease. *Endocrine reviews*, 27(7):762-778, 2006.
82. Falcão-Pires I, Ladeiras-Lopes R, Leite-Moreira AF. The apelinergic system: A promising therapeutic target. *Expert opinion on therapeutic targets*, 14(6):633-645, 2010.
83. Lee DK, Cheng R, Nguyen T, Fan T, Kariyawasam AP, Liu Y ve ark. Characterization of apelin, the ligand for the apj receptor. *Journal of neurochemistry*, 74(1):34-41, 2000.
84. Medhurst AD, Jennings CA, Robbins MJ, Davis RP, Ellis C, Winborn KY ve ark. Pharmacological and immunohistochemical characterization of the apj receptor and its endogenous ligand apelin. *Journal of neurochemistry*, 84(5):1162-1172, 2003.
85. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou M-X ve ark. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human apj receptor. *Biochemical and biophysical research communications*, 251(2):471-476, 1998.

86. Kawamata Y, Habata Y, Fukusumi S, Hosoya M, Fujii R, Hinuma S ve ark. Tissue distribution and receptor binding. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1538(2):162-171, 2001.
87. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigné C, Mazzucotelli A ve ark. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology*, 146(4):1764-1771, 2005.
88. Heinonen M, Purhonen A, Miettinen P, Pääkkönen M, Pirinen E, Alhava E, ve ark. Apelin, orexin-a and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. *Regulatory peptides*, 130(1):7-13, 2005
89. Katugampola SD, Maguire JJ, Matthewson SR, Davenport AP. [125i]-(pyr1) apelin-13 is a novel radioligand for localizing the apj orphan receptor in human and rat tissues with evidence for a vasoconstrictor role in man. *British journal of pharmacology*, 132(6):1255-1260, 2001.
90. Małyszko J, Małyszko JS, Koźminski P, Myśliwiec M. Apelin and cardiac function in hemodialyzed patients: Possible relations? *American journal of nephrology*, 26(2):121-126, 2006.
91. ÖKÇÜN B, KÜÇÜKOĞLU S. Karotis intima-media kalınlığı. *Turkiye Klinikleri Journal of Cardiology*, 16(6):532-540, 2003.
92. Sinha AK, Eigenbrodt M, Mehta JL. Does carotid intima media thickness indicate coronary atherosclerosis? *Current opinion in cardiology* 17(5):526-530, 2002.
93. Yoon JH, Cho I-J, Chang H-J, Sung JM, Lee J, Ryoo H ve ark. The value of elastic modulus index as a novel surrogate marker for cardiovascular risk stratification by dimensional speckle-tracking carotid ultrasonography. *Journal of Cardiovascular Ultrasound*, 24(3):215-222, 2016.
94. Herath HMM, Weerathna TP, Dulanjalee RBAT, Jayawardana MR, Edirisingha UP, Rathnayake M. Association of risk estimates of three different cardiovascular risk assessment tools with carotid intima media thickness in patients with type 2 diabetes. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*, 10(7):OC09, 2016

95. Nowak B, Madej M, Łuczak A, Małecki R, Wiland P. Disease activity, oxidized-ldl fraction and anti-oxidized ldl antibodies influence cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University*, 25(1):43-50, 2015.
96. Harris VK, Donelan N, Yan QJ, Clark K, Touray A, Rammal M ve ark. Cerebrospinal fluid fetuin-a is a biomarker of active multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 19(11):1462-1472, 2013.
97. Abd El Dayem SM, Battah AA, Bohy E, El Magd A, El Shehaby A. Evaluation of fetuin-a and carotid intima-media thickness in adolescent type 1 diabetic patients. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 28(3-4):287-292, 2015.
98. Bakiner O, Bozkirli E, Ertugrul D, Sezgin N, Ertorer E. Plasma fetuin-a levels are reduced in patients with hypothyroidism. *European Journal of Endocrinology*, 170(3):411-418, 2014.
99. Tekeoğlu İ, Harman H, Sağ S, Altındış M, Kamanlı A, Nas K. Levels of serum pentraxin 3, IL-6, fetuin a and insulin in patients with rheumatoid arthritis. *Cytokine*, 83(171-175, 2016.
100. Oncu K, Yazgan Y, Tanoglu A, Kaplan M, Ermis F, Ipcioglu OM ve ark. Can serum fetuin-a be regarded as an inflammatory marker among patients with familial mediterranean fever? *Digestive diseases and sciences*, 58(11):3212-3217,2013.
101. Harman H, Tekeoglu I, Gurol G, Sag MS, Karakece E, IH CI ve ark. Comparison of fetuin-a and transforming growth factor beta 1 levels in patients with spondyloarthropathies and rheumatoid arthritis. *International journal of rheumatic diseases*, 2016.
102. Tuylu T, Sari I, Solmaz D, Kozaci DL, Akar S, Gunay N ve ark. Fetuin-a is related to syndesmophytes in patients with ankylosing spondylitis: A case control study. *Clinics*, 69(10):688-693, 2014.
103. Daviaud D, Boucher J, Gesta S, Dray C, Guigne C, Quilliot D ve ark. Tnf- $\alpha$  up-regulates apelin expression in human and mouse adipose tissue. *The FASEB Journal*, 20(9):1528-1530, 2006.

104. Toussirof É, Gaugler B, Bouhaddi M, Nguyen NU, Saas P, Dumoulin G. Elevated adiponectin serum levels in women with systemic autoimmune diseases. *Mediators of inflammation* (2010), 2010.
105. Bostrom EA, D'Elia HF, Dahlgren U, Simark-Mattsson C, Hasseus B, Carlsten H ve ark. Salivary resistin reflects local inflammation in sjogren's syndrome. *Journal of Rheumatology*, 35(10):2005-2011, 2008.
106. Di Franco M, Spinelli FR, Metere A, Gerardi MC, Conti V, Boccalini F ve ark. Serum levels of asymmetric dimethylarginine and apelin as potential markers of vascular endothelial dysfunction in early rheumatoid arthritis. *Mediators of inflammation*, (2012), 2012.
107. Makrilakis K, Fragiadaki K, Smith J, Sfikakis PP, Kitis GD. Interrelated reduction of chemerin and plasminogen activator inhibitor-1 serum levels in rheumatoid arthritis after interleukin-6 receptor blockade. *Clinical rheumatology*. 34(3):419-427, 2015.
108. Miranda-Filloo J, López-Mejias R, Genre F, Carnero-Lopez B, Ochoa R, Diaz dTT ve ark. Adiponectin and resistin serum levels in non-diabetic ankylosing spondylitis patients undergoing tn $\alpha$  antagonist therapy. *Clinical and experimental rheumatology*, 31(3):365-371, 2012.
109. Alataş ET, Kökçam İ. Psoriasis vulgarisli hastalarda adiponectin, leptin ve apelin düzeylerinin araştırılması. *Dicle Medical Journal/Dicle Tıp Dergisi*, 41(1), 2014.
110. Buyukbakkal M, Canbakan B, Eser B, Yayar O, Ercan Z, Merhametsiz O ve ark. The relation between apelin levels, echocardiographic findings and carotid intima media thickness in peritoneal dialysis patients. *Renal failure*, 37(3):433-438, 2015.
111. Karbek B, Bozkurt NC, Topaloglu O, Aslan MS, Gungunes A, Cakal E ve ark. Relationship of vaspin and apelin levels with insulin resistance and atherosclerosis in metabolic syndrome. *Minerva endocrinologica*, 39(2):99-105, 2014.
112. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, Matsuura E, Cerinic MM, Ronda N ve ark. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation*, 112(21):3337-3347, 2005.

113. Gorman C, Isenberg D: Atherosclerosis and lupus. *Rheumatology*, 43(8):943-945, 2004.
114. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ ve ark. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: A population-based cohort study. *Arthritis & Rheumatism*, 52(2):402-411, 2005.
115. Vaudo G, Bocci EB, Shoenfeld Y, Schillaci G, Wu R, Del Papa N ve ark. Precocious intima-media thickening in patients with primary sjögren's syndrome. *Arthritis & Rheumatism*, 52(12):3890-3897, 2005.
116. Novikova DS, Popkova TV, Lukina GV, Luchikhina EL, Karateev DE, Volkov AV ve ark. The effects of rituximab on lipids, arterial stiffness and carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis. *Journal of Korean medical science*, 31(2):202-207, 2016.
117. Meiszterics Z, Tímár O, Gaszner B, Faludi R, Kehl D, Czirják L ve ark. Early morphologic and functional changes of atherosclerosis in systemic sclerosis a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*, kew236, 2016



## 8.ÖZGEÇMİŞ

Ağustos 1984’de Samsun’da dünyaya geldi. İlköğretimi Samsun’da tamamladı. Lise dönemini ise Bafra Anadolu Lisesi’de tamamladı. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2004 yılında tıp eğitimine başladı. Tıp fakültesinden Temmuz 2010’da mezun oldu ve Ekim 2010’da Erzincan 112 Acil Serviste mecburi hizmet görevine başladı. Temmuz 2012 ‘de Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesinde İç Hastalıkları A.D. uzmanlık eğitimine başladı. Halen iç hastalıkları asistanı olarak görevine devam etmektedir.

