

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İTERSTİSYEL AKCİĞER TUTULUMU OLAN VE OLMAYAN
SJÖGREN SENDROMU HASTALARINDA PEROKSİREDOKSİN-4,
SÜRFİKTAN PROTEİN D SEVİYELERİ VE
BU BELİRTEÇLERİN AKCİĞER TUTULUMU İLE
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Selver Semin KAHRAMAN

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Abdulsamet ERDEN

ANKARA
KASIM 2024

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İTERSTİSYEL AKCİĞER TUTULUMU OLAN VE OLMAYAN
SJÖGREN SENDROMU HASTALARINDA PEROKSİREDOKSİN-4,
SÜRFAKTAN PROTEİN D SEVİYELERİ VE
BU BELİRTEÇLERİN AKCİĞER TUTULUMU İLE
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. SELVER SEMİN KAHRAMAN

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. ABDULSAMET ERDEN

Bu tez TÜBA vakfı ile desteklenmiştir.

ANKARA
KASIM 2024

KABUL VE ONAY



Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Selver Semin KAHRAMAN
Baba Adı	Alemdar
Doğum Yeri/Tarihi	Melikgazi / 01.06.1992
Diploma Tarihi / Diploma No	30.06.2016 / 13/2016/210501
Mezun Olduğu Fakülte	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay:7
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
Sınav Tarihi	26.11.2024

UZMANLIK TEZİNİN ADI: "İnterstisiyel akciğer tutulumu olan ve olmayan Sjögren Sendromu hastalarında Peroksiredoksin-4, Sürfaktan Protein-D seviyeleri ve bu belirteçlerin akciğer tutulumu ile arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi"

JÜRİ KARARI:

"İnterstisiyel akciğer tutulumu olan ve olmayan Sjögren Sendromu hastalarında Peroksiredoksin-4, Sürfaktan Protein-D seviyeleri ve bu belirteçlerin akciğer tutulumu ile arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi" isimli tezi, komisyonumuzca yapılan tez sınavında başarılı bulunmuş ve uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.
Uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ

İTHAF

Hekimliğin yalnız bir meslek olmadığını, aynı zamanda hekimlerin toplumun lideri olduğunu gösteren Tıbbiyeli Dr. Hikmet Boran’a, mesleğini baskı altında yapmak zorunda kalıp kimliğini ve değerlerini her vakit dile getiren Dr. Sadık Ahmet’e, binlerce yıldır ömrünü insan sağlığı için adanmış, insan hayatını kurtarmak için ölmeyi göze almış doktor şehitlerine, “Beni Türk hekimlerine emanet ediniz!” diyerek Türk hekimlerine olan güvenini gösteren Gazi Mustafa Kemal Atatürk’e ithaf ediyorum.



TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimi oluştururken her aşamasında yanımda olan, gösterdiği ilgi ve destek için çok değerli tez danışmanım Doç. Dr. Abdulsamet Erden' e, her konuda bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, hekimliğe karşı duyduğu sevgiyle bizlere örnek olan başta anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Yasemin Erten ve önceki anabilim dalı başkanlarımız sayın Prof. Dr. Turgay Arınsoy ve sayın Prof. Dr. İlhan Yetkin olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma,

Bu süreçte akademik desteğini ve yardımlarını her daim hissettiren ve bana yol gösteren Uzm. Dr. Rıza Can Kardaş ve Uzm. Dr. Burcugül Kaya' ya,

Bu çalışmanın ortaya çıkmasında bana hep destek olan kıymetli dostum Dr. Özge Tonbuloğlu Altınır'e,

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Bu günlere gelmemde en büyük emekleri olan ve desteklerini her daim hissettiğim; fedakarlığı ile öğrettikleri ile hayata tutunmamı sağlayan, sevgisini hep kalbimde hissettiğim çok değerli merhum annem Ayşe Beyhan Ünlü' ye, hayata karşı her zaman yanımda olan ve bana güç veren canım babam Alemdar Ünlü' ye, beraber büyüdüğümüz ve her şeyi paylaştığımız kıymetli kardeşim Dr. Mustafa Oğuzhan Ünlü' ye,

Hayatımın her anında yanımda olan, beraber tüm zorlukları aştığım, iyi ve kötü günümü sevgiyle paylaştığım çok kıymetli eşim Uzm. Dr. Ahmet Caner Kahraman' a ve bu süreçte hayatıma güneş gibi doğan, varlığına şükrettiğim prensesim Ayşe Bilge Kahraman'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
İTHAF.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR	vii
TABLolar.....	x
ŞEKİLLER	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2. 1. Sjögren sendromu.....	3
2. 1. 1. Tanım	3
2. 1. 2. Epidemiyoloji	4
2. 1. 3. Etyopatogenez	4
2. 1. 4. Klinik.....	7
2. 2. Sjögren Sendromunda Solunum Sistemi Tutulumu.....	12
2. 2. 1. Hava yolu hastalıkları.....	15
2. 2. 2. Bronşiyal aşırı duyarlılık	16
2. 2. 3. Bronşiolit.....	16
2. 2. 4. Bronşektazi.....	17
2. 2. 5. Akciğer enfeksiyonları.....	17
2. 2. 6. Sjögren Sendromu'nda İntersitisiyel Akciğer Hastalığı (İAH)	17
2. 2. 7. Pulmoner amiloidoz	23
2. 2. 8. Pulmoner lenfoma	24
2. 2. 9. Pulmoner emboli ve pulmoner hipertansiyon	24
2. 2. 10. SJS hastalarının akciğer tutulumu açısından taranması	24
2. 2. 11. Tanı ve sınıflandırma kriterleri.....	25
2. 2. 12. Laboratuvar bulguları, görüntüleme ve spesifik tanı testleri	26
2. 2. 13. Tedavi.....	29
2. 3. Biyoişaretçiler	30

2. 3. 1. Sürfaktan protein-D (SP-D)	30
2. 3. 2. Peroksiredoksin-4 (PRDX-4)	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3. 1. Hasta seçimi.....	37
3. 2. Hasta verilerinin toplanması	38
3. 3. Serum örneklerinin hazırlanması ve saklanması.....	39
3. 4. ELISA yöntemi ile SP-D ve PRDX-4 düzeylerinin ölçümü	39
3. 5. SFT değerlendirilmesi	41
3. 6. Altı dakika yürüme mesafesinin değerlendirilmesi.....Hata! Yer işareti tanımlanmamış.	
3. 7. HRCT değerlendirmesi	42
3. 8. İstatistiksel analiz.....	43
3. 9. Etik onay ve maddi destek	44
4. BULGULAR.....	45
4. 1. Hastaların genel özellikleri	45
4. 2. Klinik	47
4. 3. Tedavi.....	58
4. 3. 1. Steroid	59
4. 3. 2. Hidroksiklorokin	61
4. 3. 3. Azatiyoprin	63
4. 3. 4. Mikofenolat mofetil	65
4. 3. 5. Siklofosfamid.....	66
4. 4. SP-D	67
4. 4. 1. ROC analizi.....	68
4. 5. PRDX-4	70
4. 5. 1. ROC analizi.....	71
5. TARTIŞMA.....	73
5. 1. Sosyo-demografik Özellikler ve Risk Faktörleri	73
5. 2. Diğer Sistemik Bulgular	74
5. 3. Akciğer Bulguları.....	81
5. 4. Tedavi.....	82

5. 5. SP-D ve PRDX-4 Düzeyleri.....	84
5. 6. Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Sınırlılıkları.....	85
5. 7. Gelecekteki Çalışmalar için Öneriler.....	86
6. SONUÇ.....	87
7. KAYNAKLAR.....	89
8. ÖZET.....	102
9. SUMMARY.....	104
10. EKLER.....	106
11. ÖZGEÇMİŞ.....	110

KISALTMALAR

ACR	: Amerika Romatoloji Koleji
AECG	: Amerika-Avrupa Konsensus Grubu
AIDS	: Edinilmiş İmmün Yetmezlik Sendromu
ANA	: Anti Nükleer Antikor
ARDS	: Akut respiratuvar distres sendromu
ATS	: Amerikan Toraks Derneği
CMV	: Sitomegalovirüs
DHEAS	: Dihidroepiandrosteron
DLCO	: Karbonmonoksit Diffüzyon Kapasitesi
DM	: Dermatomyozit
EBV	: Epstein-Barr Virüs
ELISA	: Enzyme-linked İmmunosorbent Assay
ERS	: Avrupa Solunum Derneği
ESSDAI	: Sjögren Sendrom Hastalık Aktivite İndeksi
ESSPRI	: Sjögren Sendrom Hasta Raporu İndeksi
EULAR	: Avrupa Romatizma ile Mücadele Birliği
FEV₁	: Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuvar Volüm
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
GN	: Glomerülonefrit
GÖR	: Gastroözefageal Reflü
HCV	: Hepatit C Virüs
HCQ	: Hidroksiklorokin
Hgb	: Hemoglobin
HHV-6	: Human Herpes Virüs 6
HLA	: Human Lökosit Antijen
HRCT	: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi
H&E	: Hematoksilen ve Eozin Boyanma

İAH	: İnterstisiyel Akciğer Hastalığı
IPF	: İdiopatik Pulmoner Fibrozis
LIP	: Lenfositik İnterstisiyel Pnömoni
MALT	: Mukoza ile İlişkili Lenfoid Doku
MHC	: Doku Uygunluk Kompleksi
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NHL	: Non- Hodgkin Lenfoma
NLR	: Nötrofil/Lenfosit Oranı
NSIP	: Nonspesifik İnterstisiyel Pnömoni)
OP	: Organize Pnömoni
PAB	: Pulmoner Arter Basıncı
PAH	: Pulmoner Arter Hipertansiyonu
PBK	: Primer Biliyer Kolanjit
PEF	: Tepe Ekspiratuvar Akım
PHT	: Pulmoner Hipertansiyon
PM	: Polimiyozit
PRDX-4	: Peroksiredoksin-4
PSS	: Periferik Sinir Sistemi
RF	: Romatoid Faktör
RTA	: Renal Tübüler Asidoz
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
SICCA	: Sjögren'in Uluslararası İşbirliğine Dayalı Klinik İttifakı
SII	: Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi
SIRI	: Systemic Inflammation Response Index
SJS	: Sjögren Sendromu
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SP-D	: Surfaktan Protein-D
SSc	: Sistemik Skleroz

SSS : Santral Sinir Sistemi
TİN : Tübulo-İntersitisiyel Nefrit
UIP : Olağan İnterstisiyel Pnömoni



TABLÖLAR

Tablo 1. SJS'nin klinik özellikleri.....	7
Tablo 2. Sjögren sendromunda görülen pulmoner bulgular [57]	13
Tablo 3. Primer Sjögren Sendromu için 2016 ACR/EULAR Sınıflandırma Kriterleri [92]	26
Tablo 4. Minör Tükürük Bezi Evreleme Sistemi [104]	28
Tablo 5. Sjögren sendromu hastalarının sosyo-demografik özellikleri.....	46
Tablo 6. Sjögren sendromu hastalarında tanı döneminde klinik ve tanısal özellikler.....	48
Tablo 7. SJS Hasta Gruplarında Tanı Anı Semptomları	49
Tablo 8. Sjögren Sendromu Hasta Gruplarında Akut Faz Reaktanları, İnflamasyon Belirteçleri ve Hipokomplementemi Dağılımı	51
Tablo 9. Sjögren Sendromu Hasta Gruplarında Tanı Anında RF, ANA, ENA ve Minör Tükürük Bezi Biyopsisi Sonuçları.....	53
Tablo 10. Çalışmaya Katılan İAH grubunun klinik özellikleri	54
Tablo 11. Çalışmaya Katılan İAH hastalarının Pulmoner değerlendirmedeki değişimleri.....	55
Tablo 12. Sjögren Sendromu İAH'lı Hastalarda Tanı Zamanı Pulmoner Değerlendirme ve Radyolojik Bulgular	56
Tablo 13. Çalışmaya katılan İAH grubunun mevcut durumu.....	56
Tablo 14. Çalışmaya katılan hastaların ESSDAI ve ESSPRI skorları ve değişimleri	58
Tablo 15. Sjögren Sendromunda Tedavide Kullanılan İlaçlar.....	59
Tablo 16. Steroid tedavisi.....	61
Tablo 17. Hidroksiklorokin Tedavisi.....	62
Tablo 18. Azatioprin Tedavisi.....	65
Tablo 19. Mikofenolat Mofetil Tedavisi.....	66
Tablo 20. Siklofosfamid Tedavisi.....	67
Tablo 21. Çalışmaya katılan hastaların Sürfaktan Protein- D Düzeyleri.....	68
Tablo 22. SP-D ROC Analizi.....	69
Tablo 23. Çalışmaya katılan hastaların PRDX-4 Düzeyleri.....	70
Tablo 24. Serum PRDX-4 düzeyleri için farklı eşik değerlerin özellikleri.....	72

ŞEKİLLER

Şekil 1. Hava yolu hastalıklarında BT bulguları ve folliküler bronşiolit histopatolojik görüntüsü	16
Şekil 2. UIP ve LIP patternlerinin BT ve histopatolojik bulguları	22
Şekil 3. UIP ve LIP patternlerinin BT ve histopatolojik bulguları	23
Şekil 4. Kontrol, İAH olmayan ve İAH olan SJS gruplarında serum SP-D düzeylerinin karşılaştırılması.	68
Şekil 5. SP-D'nin SJS-İAH tanısı için ROC eğrisi.	69
Şekil 6. Kontrol, İAH olmayan ve İAH olan SJS gruplarında serum PRDX-4 düzeylerinin karşılaştırılması.	71
Şekil 7. PRDX-4'ün SJS-İAH tanısı için ROC eğrisi.	72

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sjögren sendromu (SJS), sikka semptomları ve sistemik tutulumlarla seyreden, ekzokrin bezlerde mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterize, progresif seyirli bir otoimmün hastalıktır. Patogenezinde genetik, çevresel ve hormonal faktörler etkilidir. Vaskülit, akciğer, böbrek ve nörolojik tutulumlar gibi ekstraplandüler bulgular; tip 1 ve tip 2 interferonlar, B hücreleri ve yardımcı/düzenleyici T hücreleri gibi doğal ve edinsel immün sistemin anormal aktivasyonuna bağlı olarak gelişmektedir [1]. Anti-nükleer antikor (ANA) en sık rastlanan otoantikor (> %95) iken, anti-Ro/SS-A ve anti-La/SS-B en spesifik otoantikorlar arasındadır [2].

Başlıca semptomlar arasında göz kuruluğu (keratokonjonktivitis sikka) ve ağız kuruluğu (kserostomi) yer almakta olup, SJS birçok organ ve sistemi etkileyebilir [2, 3]. Sikka semptomları hastaların yaşam kalitesini belirlerken, sistemik tutulum genellikle sağ kalım ile ilişkilidir [4]. Akciğer manifestasyonları, özellikle interstisyel akciğer hastalığı (İAH), küçük hava yolu hastalıkları ve lenfoproliferatif bozukluklar, SJS’de en sık görülen ekstraplandüler tutulumlardır [1]. Solunum sistemi tutulumuna bağlı semptomların çeşitliliği nedeniyle SJS ile ilişkili akciğer hastalığı prevalansı literatürde %9-75 arasında bildirilmiştir. Solunum fonksiyon testleri (SFT) ve radyolojik görüntüleme baz alınarak yapılan çalışmalarda ise bu oran %9-22 olarak saptanmıştır [5, 6].

Sjögren sendromu ilişkili İAH, en yaygın ekstraplandüler tutulum olup tanı ve prognoz değerlendirmesinde yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT) kullanılır. Solunum fonksiyon testleri ise hastalık şiddetini ve mortaliteyi

öngörmede yardımcıdır. SJS ilişkili İAH'nin en sık türleri non-spesifik interstisyel pnömoni (NSIP), olağan interstisyel pnömoni (UIP), lenfositik interstisyel pnömoni (LIP) ve organize pnömoni (OP)' dir. İAH, sağ kalım ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen solunum yetmezliği ve sekonder pulmoner hipertansiyon (PHT) gibi komplikasyonlarla ilişkilidir [1, 4].

Peroksiredoksin (PRDX), kısa süre önce tanımlanmış ve reaktif sistein içeren koruyucu bir antioksidan ailesidir. İnsan PRDX-4, hem hücre içi hem de hücre dışı alanlarda bulunan tek salgı izoformudur [7, 8]. Literatürde İAH olan hastaların akciğer dokularında PRDX-4 mRNA ekspresyonunda artış olduğu bildirilmiştir [9]. İdiyopatik pulmoner fibrozis patogenezinde ise PRDX-4'ün inflamatuvar değişiklikler ve fibrozisin alevlenmesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir [10].

Sürfaktan Protein-D (SP-D), hava-sıvı ara yüzeyindeki yüzey gerilimini azaltmak amacıyla tip 2 pnömositler tarafından sentezlenen ve salgılanan bir lipoprotein kompleksidir. SP-D'nin, SJS gibi bağ doku hastalıklarında akciğer tutulumunun değerlendirilmesinde ve pulmoner fibrozis ile ilişkisinin saptanmasında önemli bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir [11].

Bu çalışmada, akciğer tutulumu olan SJS hastaları, akciğer tutulumu olmayan SJS hastaları ve sağlıklı kontrollerin serumunda SP-D ve PRDX-4 düzeyleri incelenecektir. Çalışma sonucunda bu moleküllerin interstisyel akciğer hastalığı tanısında ve prognozunun öngörülmesindeki önemi araştırılacaktır. Anlamlı bir ilişki saptanması durumunda, bu moleküllerin İAH taramasında ve hastalık prognozunun tahmin edilmesinde kullanımı değerlendirilebilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. *Sjögren sendromu*

2. 1. 1. *Tanım*

Sjögren sendromu (SJS), sikka semptomları ve sistemik tutulumlarla seyreden, ekzokrin bezlerde mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterize progresif bir otoimmün hastalıktır[1]. Sjögren sendromu, primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır. Eşlik eden sistemik lupus eritematozus (SLE), romatoid artrit (RA) veya skleroderma gibi bir hastalık mevcut olduğunda sekonder Sjögren sendromu olarak adlandırılırken, eşlik eden bir hastalık yoksa bu durum primer Sjögren sendromu olarak kabul edilir[12].

Hastalığa adını veren İsveçli oftalmolog Dr. Henrik Sjögren, 1933 yılında sunduğu doktora teziyle bu hastalığı tanımlamıştır. Bu adlandırma öncesinde, 1882'de oftalmolog Thomas Leber hastalığı “filamentous keratitis” olarak adlandırmış, 1926'da ise dermatolog Henri Gougerot tükürük bezlerinin atrofi sonucu gelişen kronik ve ilerleyici ağız kuruluğuna “sikka sendromu” ismini vermiştir. Schirmer'in 1903'te gözyaşı salgısı üzerine çalışmaları olmasına rağmen, Fuchs 1919'da azalmış gözyaşı salgısı ve filamenter keratit arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur[13]. Minör tükürük bezi örneklemelerinde histolojik değerlendirme ve infiltrasyon derecelendirmesi ise 1968'de Chisholm tarafından yapılmıştır[13]. 20. yüzyılın ortalarında gerçekleştirilen çalışmalar, sikka sendromunun diğer romatizmal hasta-

lıklarla ilişkisini doğrulamıştır[13]. 1980 yılında Talal hastalığı “otoimmün ekzokrinopati” olarak tanımlamış, Skopouli ve Moutsopoulos ise “otoimmün epitelitis” olarak nitelendirmiştir[12, 13].

2. 1. 2. Epidemiyoloji

SJS kuruluk, ağrı ve yorgunluktan oluşan üçlü bir semptom grubu ile kendini gösterir. Hastaların %30 ila %50'sinde sistemik manifestasyonlar nedeniyle hastalık daha karmaşık bir hale gelebilir. SJS, kadınları erkeklere göre dokuz kat daha sık etkilemektedir. Hastalığın iki pik dönemi vardır: birincisi 20’li yaşlarda, ikincisi ise yaklaşık 50 yaş civarında ortaya çıkar[14, 15].

Genel popülasyonda SJS’nin görülme sıklığı, kullanılan tanı kriterlerine ve popülasyonun etnik kökenine göre değişiklik göstermekte olup, %0,02 ile %2,7 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Hastaların yaklaşık yarısını primer SJS hastaları oluşturmaktadır. Türkiye’de, SJS’nin görülme sıklığı Avrupa-Amerika ve Avrupa tanı kriterlerine göre sırasıyla %0,72 ve %1,56 olarak bildirilmiştir[16, 17].

2. 1. 3. Etyopatogenez

Sjögren sendromu (SJS) patogenezinde, genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel faktörlerin otoimmün süreci tetiklediği düşüncesi yaygındır, ancak diğer birçok otoimmün hastalıkta olduğu gibi, etyolojisi net olarak bilinmemektedir[18, 19]. Doku uygunluk kompleksi (MHC), Human Lökosit Antijen (HLA) genleri ve HLA dışındaki diğer gen bölgeleri, SJS’ye yatkınlık sağlar [20, 21]. Yapılan çalışmalarda, SJS ile HLA-B8, HLA-DR3 ve HLA-DRw52 genleri arasında güçlü bir

ilişki gösterilmiştir. Ayrıca, HLA-DQA1 ve HLA-DQB1 genleri ile anti-Ro/La otoantikorları arasında da anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Hayvan deneyleri de genetik faktörlerin SJS gelişimindeki etkisini doğrulamaktadır[15, 22].

SJS'nin kadınlarda erkeklere göre dokuz kat daha fazla görülmesi, androjenlerin hastalık gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Menopoz sonrası azalan östrojen seviyeleri ile dihidroepiandrosteron (DHEA) düzeylerinin azalmasının da hastalık gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir. Çalışmalar, sağlıklı bireylere kıyasla DHEA düzeylerinin SJS hastalarında daha düşük olduğunu göstermiştir. Hayvan deneylerinde de androjen tedavisinin inflamasyonu azalttığı gözlenmiştir. Ayrıca, menopoz döneminde azalan östrojen seviyelerinin SJS gelişimi açısından en hassas dönem olduğu ortaya konmuştur[23-25].

Çevresel etmenler içinde hastalıkla kesin olarak ilişkilendirilen nedenler gösterilememiş olsa da en sık viral enfeksiyonlar öne çıkmaktadır. Hepatit C virüsü (HCV), Epstein-Barr virüsü (EBV), Sitomegalovirüs (CMV), retrovirüsler ve Human Herpes Virüs 6 (HHV-6) en sık ilişkili virüsler arasında yer almaktadır. Latent virüslerin tükürük bezlerine yerleşebileceği ve otoimmün süreçleri tetikleyebileceği düşünülmektedir[26, 27]. Çalışmalarda, EBV'ye karşı antikorların SJS hastalarının serum örneklerinde saptandığı ve gözyaşı ve tükürük örneklerinde EBV-DNA'nın tespit edilmesi, EBV'nin SJS etiyolojisinde rol oynayabileceğini desteklemektedir[23]. HCV enfeksiyonlarında glandüler dokularda histolojik olarak SJS'de görülen bulgulara benzer değişikliklerin gözlenmesi, HCV ile SJS arasındaki olası ilişkiyi düşündürmektedir[28, 29].

Otoantikörler hem primer hem de sekonder SJS’de mevcuttur. Primer SJS hastalarının %60-70’inde Ro/SSA ve La/SSB otoantikörleri pozitifdir. Bu otoantikörlerin varlığı, hastalığın daha erken yaşlarda başlaması, hastalık şiddetinin artması, tekrarlayan parotis inflamasyonu ve ekstraparotid tutulumlarla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, romatoid faktör (RF) antikor seviyeleri de bu hastalarda daha yüksek bulunmuştur[30, 31]. Primer SJS hastalarında antinükleer antikor (ANA) pozitifliği %55-97, RF pozitifliği ise %32-90 oranında bildirilmiştir [22].

SJS’de tipik histolojik bulgu, ekzokrin bezler veya diğer organlardaki fokal lenfositik infiltrasyondur. Tanı, bu infiltratta 4 mm²’lik bir alanda 50 veya daha fazla lenfositin bulunması ile güçlendirilir. Zamanla asiner hücrelerde fibrozis veya yağ infiltrasyonu, asiner atrofi ve duktal hiperplazi gelişir, bu da bez fonksiyonlarının kaybına yol açar [32, 33]. Lenfositik infiltrat %80 oranında T hücreleri ve %20 oranında B hücreleri içerir [33]. T hücreleri, interlekinler (IL), tümör nekroz faktörleri (TNF) ve interferon (IFN) gibi sitokinler üreterek immün yanıtı artırır ve tükürük bezlerinin apoptozuna neden olabilir[34, 35]. Epitel hücreleri de proinflamatuar sitokinler üreterek otoimmün yıkımı destekler. B hücreleri otoantikörler üretir ve bu otoantikörler tükürük bezlerindeki muskarinik M3 asetilkolin reseptörlerine bağlanarak bez sekresyonunu engeller [31, 33, 34]. Primer SJS hastalarında, periferik T lenfosit sayısında azalma, B lenfosit sayısında ise artış gözlenmiştir [36]. B lenfosit aktive edici faktör (BAFF) seviyelerinin artışı da bu süreçte önemli bir rol oynamaktadır [37]. Minör tükürük bezlerinin infiltrasyonunda ise çoğunlukla T

lenfositleri yer almakta olup, CD4/CD8 oranı iki ve üzerinde bulunmuştur. İnfiltrasyonda IL-2, HLA-DR ve LFA-1 sunumu yapan T lenfositlerinin rolü olduğu tespit edilmiştir [38, 39].

2. 1. 4. Klinik

Primer SJS, temelde ağız kuruluğu ve göz kuruluğu ile belirti veren; bununla birlikte farklı sistemlerin tutulumu ile çeşitli klinik bulgular sergileyen, tipik olarak sessiz başlangıçlı ve yavaş seyirli bir hastalıktır[35, 40, 41]. Hastalık, genel olarak glandüler ve glandüler olmayan epitelyal tutulumlarla semptomlar veren iki ana kategoriye ayrılabilir (Tablo 1)[35, 40].

Tablo 1. SJS'nin klinik özellikleri.

Genel ve Yapısal Belirtiler	Epitelyal Olmayan Ekstraglandüler Belirtiler
Yorgunluk Ateş Yaygın vücut ağrıları Depresif durum Bilişsel işlev bozukluğu Küçük damar nöropatisi	Eklemler Eklem ağrısı Eroziv olmayan artrit Küçük Damar Tutulumları Reynaud Fenomeni Ürtikeryal vaskülit Kriyoglobulinemik purpura Anüler eritem/subakut kutanöz lupus eritematozis
Glandüler Belirtiler	Hematolojik Hemolitik anemi Lökopeni Trombositopeni Üriner sistem Kriyoglobulin aracılı membranoproliferatif glomerülonefrit IgA nefropatisi Merkezi Sinir Sistemi Lenfositik menenjit Multiple skleroz benzeri hastalık
Epitelyal Ekstraglandüler Belirtiler	Transvers miyelit

Solunum Sistemi İntersitisiyel tutulumu sebep olan alveolit Küçük hava yolu hastalıkları Bronşiolit Hepatobiliyer Otoimmün hepatit Otoimmün kolanjit Üriner Sistem Tübülo-İntersitisiyel nefrit (TİN) Renal tübüler asidoz (RTA) Ürolitiazis İntersitisiyel sistit	Periferik Sinir Sistemi Aksonal duyuşal nöropati Aksonal sensorimotor polinöropati Otonom nöropati Kraniyal sinir nöropatileri Mononöritis mütipleks Ganglionöropati
---	--

2.1.4.1. Solunum Sistemi Dışı Belirtileri

a) Oral

SJS'nin sıklıkla “sicca sendromu” olarak adlandırılmasının sebebi, ağız ve göz kuruluğu gibi semptomlarla seyretmesidir. Kserostomi, SJS'de en sık görülen semptomlardan biridir [40]. Tükürük salgısı; hormonlar, proteinler, lipitler, elektrolitler, IgA ve tamponlar içeren kompleks bir sıvıdır. Bu kompleks yapının işlevsiz kalması, çeşitli komplikasyonlara yol açar [40, 42].

Hastalar başlangıçta aralıklı olarak gün içinde giderek daha belirgin hale gelen ağız kuruluğu hissederler. Hastalık ilerledikçe susuzluk hissi artar. SJS'li hastalarda diş çürükleri sık rastlanan bir oral komplikasyondur. Ayrıca kserostomiye bağlı olarak kandidiyazis gibi enfeksiyonlar da görülebilir[40].

Parotis bezinin inflamasyonuna bağlı olarak hastaların %30'unda, hastalığın ilk belirtisi olabilecek yüzde şişlik ve kızarıklık meydana gelebilir. Akut bakteriyel siyaloadenit ve Hodgkin dışı lenfomadan (NHL) ayırıcı tanısının yapılması gereken bu duruma, SJS'de gelişen lenfositik infiltrasyon neden olur[40].

b) Oküler

Gözyaşı, göz sağlığı için kritik bir öneme sahiptir. Kornea ve konjonktivayı kaplayarak gözdeki berraklığı korur, bakteriyel aşırı çoğalmayı engelleyerek enfeksiyonlara karşı doğal bir koruma sağlar. Ayrıca epitelyal hasarın önüne geçer ve çevresel hasarlara karşı bariyer işlevi görür. Kuru göz ve keratokonjonktivitis sicca, SJS'nin en sık görülen oküler belirtisidir [43]. Bunun yanı sıra, SJS korneada hasar, üveit, sklerit ve optik nörite de yol açabilir [40].

SJS, T hücresi aracılı inflamasyon yoluyla lakrimal bezlerde tahribata neden olarak gözyaşı sekresyonunu azaltır. Gözyaşı üretimindeki azalma, Schirmer testi ile tespit edilebilir. Testte, 5 dakika içinde 10 mm'den daha az gözyaşı üretimi pozitif sonuç olarak kabul edilir [44].

SJS hastalarında göz kuruluğu en yaygın semptom olup, yanma hissi, kaşıntı, kızarıklık ve fotofobi de sıklıkla görülür. Bu semptomlar gün içinde giderek şiddetlenir ve göz kırpmaya veya dinlenmeyle geçici olarak düzelen görme bulanıklığına neden olabilir. Hastalık ilerledikçe görme bozukluğu kronikleşir [40]. Göz kuruluğunun bir diğer sonucu ise epitelyal hasar nedeniyle bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara yatkınlıktır. [45].

c) Kas-İskelet

SJS'de yorgunluk ve eklem ağrıları yaygındır. Hastaların %50-75'inde artıralji, %10-30'unda ise artrit görülmektedir. SJS'deki artritler sıklıkla poliaritiküler ve simetrik tutulum gösterir. En sık etkilenen eklemler proksimal interfalangeal ve

metakarpofalangeal eklemlerdir. Bu eklem tutulumu, sık görülen tutulum alanları açısından RA ile benzerlik göstermektedir [46-50].

Kas-iskelet sistemi belirtilerinden biri de miyalji ve kas güçsüzlüğüdür. Miyalji, SJS hastalarının %70'inde görülmektedir.[46, 49]

d) Hematolojik ve Biyolojik Tutulum

SJS'nin hematolojik belirtileri hücrel ve humoral komponentlerden oluşur. En sık görülen hücrel anomaliler sitopeniler olup, bu durum SJS tanısında ilk bulgu olabilir. SJS'deki humoral belirtiler arasında hipergammaglobulinemi, monoklonal gamopati, kriyoglobulinemi ve otoantikor artışı yer alır. Bu hematolojik bulgular lenfoma gelişimi ve komorbiditeler açısından önem taşır[40, 46, 49]. Hastaların %30-60'ında sitopeni, %5-10'unda bisitopeni ve %1'inde pansitopeni görülür. Anemi genellikle normositik normokromik olup, lökopeni ve trombositopeni hafif seyirlidir.[40, 49].

SJS hastalarının %20-50'sinde hipergammaglobulinemi ve %20'sinde monoklonal gammopati görülmüştür. Kriyoglobulinemi, kutanöz vaskülit ve HCV enfeksiyonlarıyla ilişkili olabilir. Düşük C3 ve C4 seviyeleri de lenfoma gelişim riski ile ilişkilendirilmiştir [48, 49]. SJS'de non-Hodgkin B hücreli lenfoma gelişim riski artmış olup, tanıyı izleyen ilk 5 yılda %4, 15 yılda %10 ve 20 yılda %18 olarak saptanmıştır. Özellikle MALT lenfoması en sık görülen lenfoma türüdür, ancak yüksek dereceli lenfomaların varlığı mortaliteyi artırabilir [40, 51].

e) Gastrointestinal sistem

Gastrointestinal sistem belirtileri, gastrointestinal mukozanın veya ekzokrin bezlerin lenfositik infiltrasyonu, nöropatiler, vaskülit ya da SJS'ye bağlı otoimmün hastalıkların tutulumları nedeniyle gelişebilir [40]. SJS hastalarının %80'inde özofageal belirtiler, %65'inde disfaji görülürken, gastroözefageal reflü (GÖR) sağlıklı bireylere kıyasla 2,4 kat daha sık görülmektedir. Azalmış tükürük salgısı, düşük özofageal motilite, sfinkter gevşemesi ve gecikmiş gastrik boşaltma süresi gibi faktörler GÖR gelişiminde etkili olabilir. Tükürüğün asit nötralizasyon kapasitesinin azalması ve submandibular bezlerin epidermal büyüme faktörü salgısındaki azalma da GÖR riskini artırmaktadır [40].

SJS hastalarının %10-40'ında karaciğer enzimlerinde anormallik saptanmıştır ve bu durum genellikle ilaç toksisitesi, primer biliyer kolanjit (PBK), sklerozan kolanjit ya da otoimmün hepatitle ilişkilidir. [40, 52].

f) Renal

SJS'de en sık rastlanan böbrek belirtileri tübülointerstisyel nefrit (TİN) ve renal tübüler asidoz (RTA) olup, retrospektif çalışmalarda hastaların %5'inde saptanmıştır. Böbrek tutulumu genellikle hafif seyirlidir ancak %5-10'u son dönem böbrek hastalığına ilerleyebilir [53]. En yaygın böbrek lezyonu olan TİN, hafif belirtilerle yavaş ilerler ve spesifik tarama yapılmadan tanı koymak zor olabilir. [40, 54].

Renal tübüler asidoz ise SJS hastalarının %70'inde görülür, hafif hipokalemi ve metabolik asidoz ile seyreder ve genellikle hafif klinik tabloya sahiptir. [40, 54].

g) Cilt

SJS'de cilt belirtileri, sicca semptomlarından önce ortaya çıkabilir. En yaygın cilt bulgusu, hastaların %50'sinde görülen kserozdur. Ayrıca Raynaud fenomeni (%15-30), kutanöz vaskülit (%10) ve anüler eritem (%10) sık karşılaşılan diğer cilt belirtileridir [46, 48, 49, 55].

h) Merkezi ve periferik sinir sistemi

SJS'de nörolojik tutulum %20 oranında görülür ve periferik sinir sistemi tutulumu daha yaygındır. Merkezi sinir sistemi belirtileri bilişsel ve duygusal bozukluklar ile baş ağrıları şeklinde olup, hastaların %70'inde mevcuttur. Bu nörolojik bulgular genellikle SJS tanısından önce, sicca semptomları olmaksızın ortaya çıkar [56].

2. 2. *Sjögren Sendromunda Solunum Sistemi Tutulumu*

SJS'de solunum sistemi tutulumu hem üst hem de alt hava yollarında ve interstisyel patern şeklinde görülür (Tablo 2). Azalmış mukosiliyer aktivite, bağışıklık sisteminin baskılanması ve bronşektazi nedeniyle sıkça tekrarlayan sinüzit ve bronşit gibi enfeksiyonlar ortaya çıkar. Yapılan çalışmalarda, hastaların %10-35'inde enfektif pnömoni tespit edilmiştir [57].

SJS hastalarında akciğer tutulumu %10-20 oranında görülmekte olup, hastalığa bağlı ölümler için en önemli nedenlerden biridir. En yaygın klinik belirtiler öksürük ve nefes darlığıdır [40, 46, 49, 58]. Öksürükle başvuran hastalarda, hava yolu tutulumunun ekzokrin bezlerin fonksiyonlarını yerine getirememesi ve trakea, bronşlar ve bronşiollerde lenfositik infiltrasyon nedeniyle kuruluk gelişmesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir [40].

SJS’de nadiren plörezi ve plevral efüzyonlar da görülebilir. Bu efüzyonlar sıklıkla eksüdatif özellik taşır ve tek taraflı veya bilateral olabilir [40, 59, 60].

Sjögren sendromunda akciğer bulguları, hava yolu anormallikleri, interstisyel akciğer hastalığı (İAH) ve lenfoproliferatif hastalıklardan oluşur. [40, 57]. Subklinik akciğer hastalığı, küçük hava yolu tutulumu ile daha sık görülür ve genellikle hava yolu inflamasyonu ile karakterizedir. Bu hastalarda enfektif ve ilaç kaynaklı pnömoniler mutlaka dışlanmalıdır [57, 61].

Tablo 2. Sjögren sendromunda görülen pulmoner bulgular [57]

Bulgu	Prevalans
Havayolu Hastalığı	
• Öksürük	%41-61
• Bronşiyal hiperreaktivite	%42-60
• Bronşiolit	%12-24
• Bronşiektazi	%7-54
• Akciğer enfeksiyonları	%10-35
İnterstisyel Akciğer Hastalığı	
• Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni (NSIP)	%45
• Olağan İnterstisyel Pnömoni (UIP)	%16
• Lenfositik İnterstisyel Pnömoni (LIP)	%15
• Organize Pnömoni (OP)	%11
Diğer Pulmoner Bulgular	
• Pulmoner Amiloidoz	Nadir

• Pulmoner Lenfoma	%2
• Pulmoner Emboli ve Hipertansiyon	Nadir

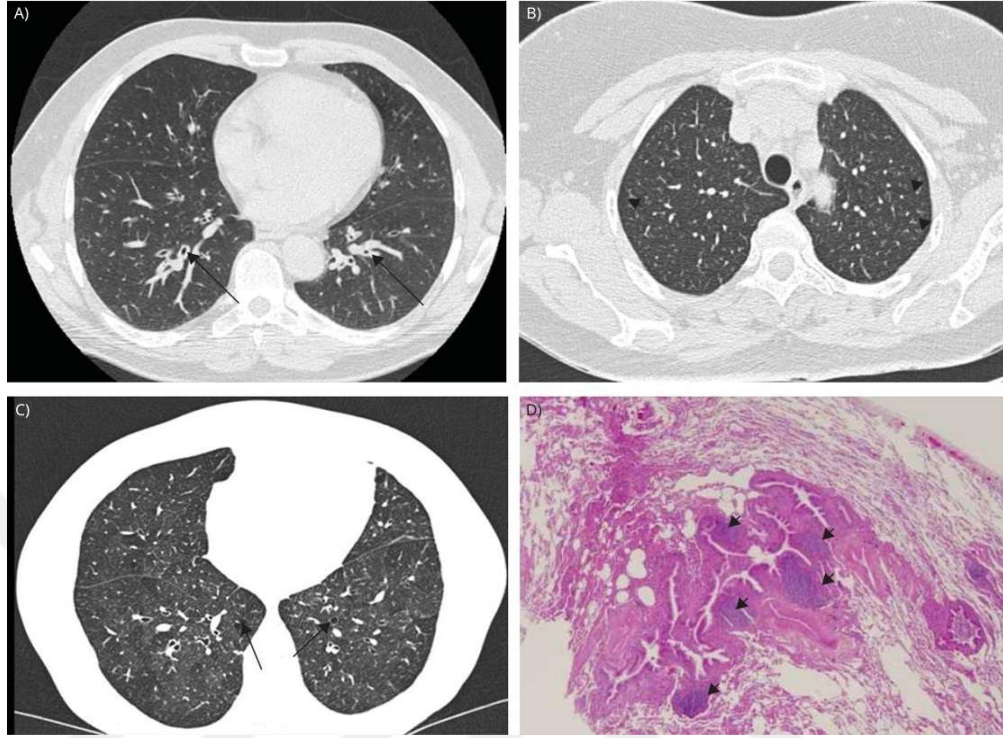
SJS ile akciğer tutulumu, %10 oranında diğer ekstratorasik bulgularla aynı anda başlayabilir; nadiren tanıdan önce de ortaya çıkabilir (94). Çalışmalar, bilgisayarlı tomografi (BT) taramaları göz önünde bulundurulduğunda, akciğer tutulumu oranını %34-50 olarak göstermiş ve bu durumun kadınlarda daha yaygın olduğunu ortaya koymuştur [57]. Ancak, SJS’de akciğer tutulumu için erkek cinsiyeti, sigara kullanımı ve geç başlangıç ana risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Akciğer tutulumu olan hastaların yaşam kalitesinin, akciğer tutulumu olmayan hastalara kıyasla daha düşük olduğu ve mortalitenin akciğer tutulumu ile arttığı gösterilmiştir[62-66].

Pulmoner tutulum, daha çok anti-SSA ve anti-SSB antikorları ile ilişkilidir. Risk faktörü olarak kabul edilen diğer biyobelirteçler ise anti-nükleer antikor (ANA) ve romatoid faktördür [63, 67-69]. Akciğer tutulumu olan SJS hastalarında solunum fonksiyon testleri (SFT) genellikle bozulmuştur. Her iki patern (restriktif ve obstrüktif) görülse de restriktif patern obstrüktif paterne göre daha yaygındır. Akciğerin karbonmonoksit için azalmış difüzyon kapasitesi (DLCO), en yaygın anormalliktir. Bununla birlikte DLCO'nun, subklinik akciğer hastalığını tespit etmedeki duyarlılığı düşük kalmaktadır [57]. Bir çalışmada, DLCO'nun hastalığın ilk dört yılında azaldığı ve sonrasında sabit kaldığı tespit edilmiştir [68].

2. 2. 1. Hava yolu hastalıkları

SJS’de en sık görülen pulmoner tutulum hava yolu hastalıklarıdır. Bu hastalıkların, ekzokrin bezlerin tahribatı ve hücrel infiltrasyonlar sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Trakea, bronşlar ve bronşiyoller bu hastalıklardan etkilenebilir. Radyolojik anormallik göstermeyen ve asemptomatik olan hastalarda bile hava yollarında CD4 T lenfositlerinin varlığı tespit edilmiştir. Yapılan bronkoalveolar lavaj (BAL) örneklemelerinde hastaların %55’inde CD4 lenfositik alveolit saptanmıştır [57].

Bilgisayarlı tomografide (BT), merkezi ve periferik bronşlar ile bronşiollerde bronşiektazik hasar (%5-54), mozaik zayıflama (%22), bronşiyal duvar kalınlaşması (%8-68) ve sentrilobüler nodüller ile dallanan nodüler opasiteler (%6-29) görülebilir. Folliküler bronşiolit vakalarında, interlobüler septaların ve hava kistlerinin hafif kalınlaşması da gözlemlenebilir ve bu durum lenfositik interstisyel pnömonilerle süreklilik gösterir (Şekil 1) [57].



Şekil 1. Hava yolu hastalıklarında BT bulguları ve folliküler bronşiolit histopatolojik görüntüsü [57]. A) Bronşiyal duvarda hafif kalınlaşmanın okla işaretlendiği BT görüntüsü. B) Birden fazla okla gösterilen alanda sentrilobüler nodüller. C) Foliküler bronşiolit; Okla gösterilen yerlerde ince duvarlı hava kistleri gösterilmekle beraber, sol alt lopta görülen mozaik atenüasyon paterni. D) Bronş duvarında lenfoplazmositik infiltrasyon ve lenfoid foliküller (H&E boyası)

2. 2. 2. Bronşiyal aşırı duyarlılık

Sjögren sendromunda, diğer sistemik hastalıklardan farklı olarak sıklıkla (%42-60) bronşiyal aşırı duyarlılık ortaya çıkmaktadır. Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, çevresel etkenlere karşı daha fazla duyarlılık geliştiği düşünülmektedir [57, 70].

2. 2. 3. Bronşiolit

Sjögren sendromunda en sık görülen hava yolu hastalığı bronşiolittir. İzole olarak veya interstisyel pnömoni ile görülebilir. Yapılan akciğer biyopsilerinde, hastaların %12'sinde bronşiolit tespit edilmiştir [71]. Akciğer biyopsisi en sık (%29)

folliküler bronşiolit tipini göstermektedir. Folliküler bronşiolit, bronkovasküler demetler boyunca dağılmış reaktif germinal merkezlere sahip hiperplastik lenfoid folliküllerin varlığı ile karakterizedir (Şekil 1). Tanımlanmış diğer bronşiolit türleri arasında kronik bronşiolit, obliteratif bronşiolit, lenfositik bronşiolit, konstriktif bronşiolit ve panbronşiolit yer almaktadır [57, 72].

2. 2. 4. *Bronşektazi*

Sjögren sendromu hastalarında, BT ile bronşektazi değerlendirme oranı %7-54 arasında bildirilmiştir. Bronşektazi tanısı alan SJS hastaları genellikle daha geç tanı almaktadır. Anti-düz kas antikoru seviyesi, bronşektazisi olmayan hastalara göre daha yüksek ölçülmekte olup, bu hastalarda anti-SSA antikoru daha düşük sıklıkla tespit edilmektedir [57, 73].

2. 2. 5. *Akciğer enfeksiyonları*

Sjögren sendromu hastalarının %10-35'inde tekrarlayan akciğer enfeksiyonları bildirilmiştir. Mukosiliyer aktivitenin bozulması, anormal balgam üretimi, lokal bağışıklık eksikliği, gastroözofageal reflü, bronşektazi ve immünsupresif ilaç kullanımı, bu enfeksiyonlara yol açan başlıca faktörler olarak düşünülmektedir [57, 73].

2. 2. 6. *Sjögren Sendromu'nda İntersitisiyel Akciğer Hastalığı (İAH)*

Sjögren sendromu ve interstisyel akciğer hastalığı (İAH) arasındaki ilişki ilk olarak 1973 yılında lenfositik interstisyel pnömoni (LIP) olarak tanımlanmış olsa

da akciğer biyopsilerinde en sık tespit edilen alt tip nonspesifik interstisyel pnömonidir (NSIP). Alt tipler incelendiğinde, %45 NSIP, %16 olağan interstisyel pnömoni (UIP), %9 organize pnömoni (OP), %16 LIP ve %17 diğer patolojiler rapor edilmiştir [57, 71, 72].

İAH'ın başlıca belirtileri öksürük ve dispne ve hastalık, erken ölümle ilişkilendirilmiştir. Anti-SSA varlığında İAH sıklığının arttığı tespit edilmiştir [57]. Radyolojik anormallikler genellikle solunum fonksiyon testleri (SFT) ve solunum semptomlarıyla ilişkili değildir. Akciğer grafiğinde lineer ve retiküler opasiteler ile bilateral akciğer infiltrasyonları görülebilir. Bilgisayarlı tomografi (BT), akciğer bulguları için en duyarlı tetkik olarak kabul edilmektedir. İnterstisyel akciğer bulguları; buzlu cam opasiteleri (%92), septal olmayan doğrusal opasiteler (%75), interlobüler septal kalınlaşma (%55), kistler (%30), retikülasyon ve fibrozis olarak gösterilebilir (67). Diğer bozukluklarda yaygın olmaması nedeniyle, çoklu hava kistlerinin bulunması SJS tanısında önemli bir yere sahiptir. Bal peteği görünümü ve fibrozis diğer bulgulara göre daha nadir görülmektedir (Şekil 2, Şekil 3) [57, 74].

İAH olan hastalarda tüm pulmoner tutulumlar tedavi edilmemelidir. Semptomları tolere edebilen, klinik olarak stabil olan hastalar takip edilebilir. Ancak, İAH ile birlikte ilerleyici göğüs ağrısı, solunum fonksiyon değerlerinin bozulması ve yüksek çözünürlüklü BT'de (HRCT) belirgin bulgular olması durumunda, aktif immünsupresif veya biyolojik tedavi endikedir [57, 75].

a) Non-spesifik interstisyel pnömoni (NSIP)

SJS hastalarında en sık görülen İAH alt tipi NSIP'dir. Histolojik olarak, NSIP örneklerinde değişen miktarlarda inflamasyon ve fibrozis içeren tekdüze bir görünüm vardır. Bilgisayarlı tomografide (BT) bal peteği paterni nadiren görülür, ancak genişlemiş hava boşluklarıyla birlikte interstisyel fibrozis alanları traksiyon bronşektazisine neden olur. Bibazillerde ve simetrik olarak traksiyon bronşektazisi, peribronkovasküler genişleme ve subplevral korunma ile pulmoner konsolidasyonlar baskın olarak izlenir. Bu görüntüler, NSIP ve UIP ayrımında yol göstericidir (Şekil 3) [57, 74].

Tedavide siklofosfamid veya azatioprin ile kortikosteroidler tercih edilir. Etkinliği tartışmalı olmakla birlikte, bazı çalışmalarda tedavi verilen hastalarda zorlu vital kapasite (FVC) ve/veya DLCO'da iyileşme gözlenmiştir[76]. Farklı İAH formları arasında karşılaştırma yapılmasa da rituksimab kullanımının hastalığın gerilemesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak, bu çalışmalarda rituksimabın yan etkisi olarak solunum yolu enfeksiyonlarında artış rapor edilmiştir. NSIP hastalarında beş yıllık sağ kalım oranı %83'tür[71, 77].

b) Olağan interstisyel pnömoni (UIP)

SJS ile İAH olan hastaların yaklaşık %16'sında UIP saptanır. Histopatolojik olarak yaygın ve yıkıcı fibrozis mevcuttur. Hastalığın ilerleme riski tedaviye rağmen yüksek olduğundan, geri dönüşümsüz hasar oluşturur. Bu nedenle UIP, sağ kalım oranı en kötü olan İAH alt tipidir [6, 57, 78, 79]. Hastalar erken evrelerde genellikle asemptomatik olup, hastalık ilerledikçe artan nefes darlığı ve öksürük

şikayetleri ile başvururlar. BT taramalarında traksiyon bronşektazisi ve küçük kistik değişikliklerle birlikte bilateral intralobüler retiküler atenüasyon alanları (zayıf sinyal) mevcuttur. Ayrıca hem görüntüleme hem de histopatolojik olarak bal peteği görünümü karakteristik bir bulgudur (Şekil 2) [57, 78, 79].

Histopatolojik diğer özellikler arasında; normal parankimle beraber düzensiz yamalı interstisyel fibrozis, plevranın hemen altındaki ve periferik lobüllerin çevresindeki lezyonlar, dağınık fibroblast odakları ve minimal interstisyel inflamasyon yer alır. İmmünsüpresif ajanların tedavide etkinliği net olarak kanıtlanmamış olup, bu konuda yeterli çalışma bulunmamaktadır [76].

c) Lenfositik interstisyel pnömoni (LIP)

SJS-İAH hastalarının yaklaşık %15'inde LIP saptanmıştır [6]. İyi huylu lenfoproliferatif bir hastalık olup, sıklıkla foliküler bronşiolit ile görülebilir. Hastalığın çoğunlukla geri dönüşümlü olarak ilerlediği tespit edilmiştir [78]. Histopatolojik olarak, pulmoner parankimde lenfoid foliküller ve germinal merkezde poliklonal lenfosit ve plazma hücrelerinin diffüz proliferasyonu ile karakterizedir. (Şekil 2) [6, 79].

Çoğu hastada nefes darlığı ve öksürük gibi solunum semptomları mevcuttur; fizik muayenelerinde ise bilateral inspiratuvar raller duyulur [80]. Hastalık ilerledikçe solunum fonksiyon testlerinde (SFT) restriktif patern gözlenir[81]. Yüksek çözünürlüklü BT (HRCT) incelemelerinde yaygın olarak kalınlaşmış bronkovasküler dallanmalar (sıklıkla foliküler bronşiolit ile), interlobüler septal kalınlaşma, no-

düller ve buzlu cam opasiteleri görülür (Şekil 2) [80, 82]. Lenfoma gibi malign durumların dışlanması için klonalite çalışması ve akciğer biyopsisi yapılması esastır[57].

Tedavi olarak steroid uygulanan hastalarda hastalığın çoğunlukla stabil kaldığı ya da iyileşme gösterdiği tespit edilmiştir[80, 81]. Azatioprin, siklofosamid ve klorambusil gibi diğer immünsüpresif ajanlarla farklı yanıtlar alınsa da rituksimabın etkili olduğu çalışmalarla kanıtlanmıştır[83, 84] .

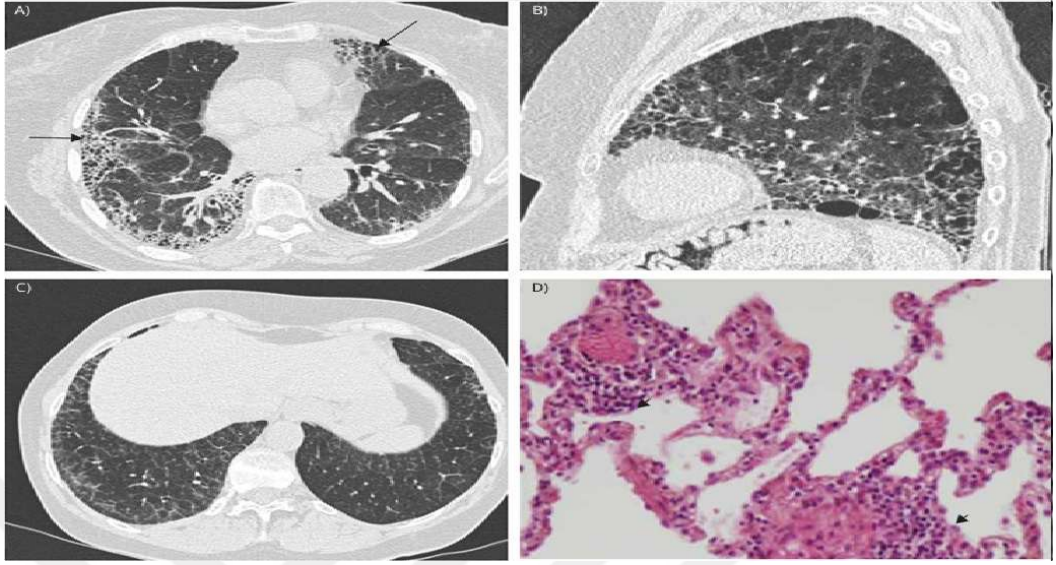
d) Organize pnömoni

SJS olan hastaların yaklaşık %11'inde organize pnömoni (OP) tespit edilmiştir [6, 71, 76]. BT görüntülemelerinde genellikle bilateral, subplevral veya peribronkovasküler dağılımlı, çoklu yamasal konsolidasyon alanları ve buzlu cam opasiteleri veya sentrilobüler nodüller ile kendini gösterir (Şekil 3). Histolojik olarak, NSIP paterni ile sıklıkla birlikte görülür [57, 76].

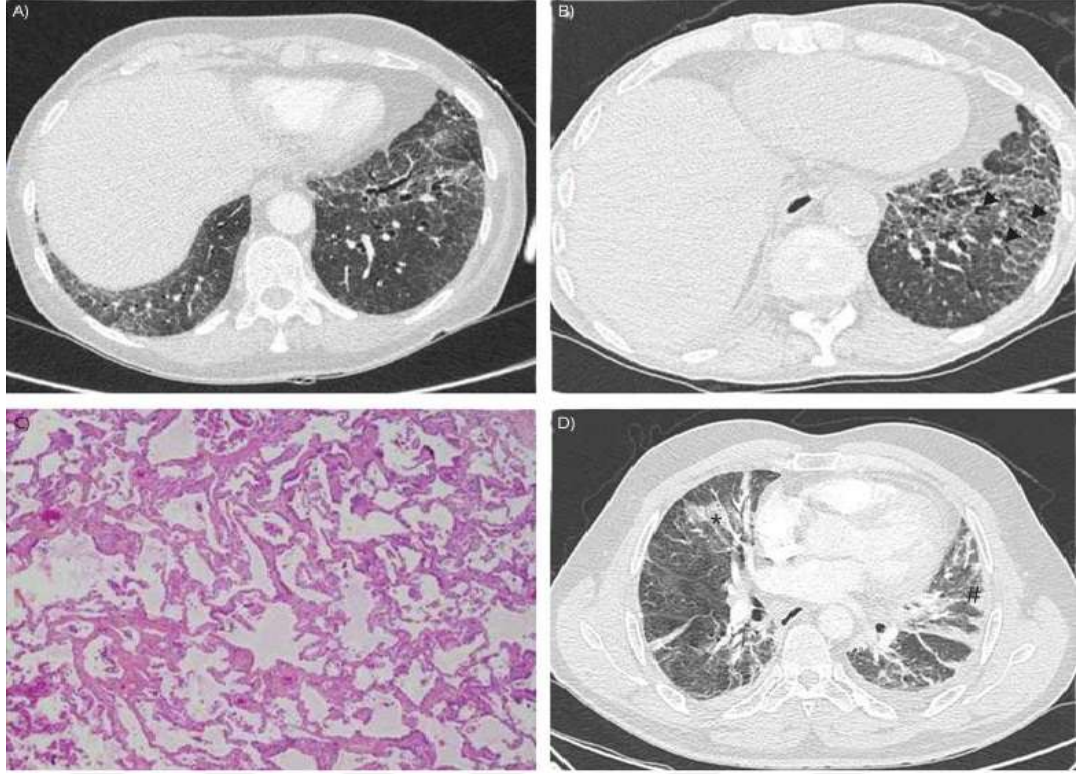
OP genellikle steroidlerle tedavi edilir, ancak azatioprin, siklosporin, infliximab ve rituksimab gibi immünsüpresif ajanlar da kullanılmaktadır [57, 85]. Bazı çalışmalarda tocilizumab ile de iyi yanıt alındığı bildirilmiştir [86].

e) Diğer

SJS'de interstisyel pnömoniye neden olabilen diğer nadir nedenler arasında Langerhans hücreli histiositoz, amfizem, kombine pulmoner fibrozis, kaviter akciğer hastalıkları ve granülomatöz polianjitis yer almaktadır (Şekil 2)[57].



Şekil 2. UIP ve LIP patternlerinin BT ve histopatolojik bulguları[57]. (A) UIP paterninde, bilateral retiküler alanlar, periferik ve bazal bölgelerde baskın olmak üzere bal peteği görünümü izlenmektedir; (B) apikal bölgelerde amfizematöz görünüm ile birlikte posterior ve bazal bölgelerde bal peteği görünümü; (C) LIP paterninde interlobüler septal kalınlaşmalar; (D) H&E boyama ile LIP paterninde alveoler septaların kalınlaşması ve peribronşial lenfosit ile plazma hücre infiltrasyonu görülmektedir.



Şekil 3. SJS olan bir hastanın NSIP görüntüleri [57] (A-B): Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (BT), bilateral buzlu cam opasiteleri ve çekiş bronşiektazisi (ok başları) ile periferik intralobüler retikülasyon göstermektedir. (C) Fotomikrograf (hematoksilin-eozin boyası), alveoler alanda yaygın ve homojen kollajenöz fibrozisi göstermektedir. (D) 64 yaşındaki bir erkekte ani başlayan plöropnömoni ile ortaya çıkan organize pnömoni ve primer Sjögren sendromu. Yüksek çözünürlüklü BT görüntüleri, bilateral yama tarzında konsolidasyon alanları (#) ve buzlu cam opasiteleri (*) göstermektedir.

2. 2. 7. Pulmoner amiloidoz

Çok nadir görülen bu hastalıkta, çoğunlukla kadın hastalar şiddetli pulmoner semptomlarla başvurmaktadır. Literatürde yapılan taramalarda toplam 37 vaka bildirilmiştir. Radyografik olarak, kalsifiye olan veya olmayan nodüller sık görülen bulgular arasındadır. Tanı koymak ve maligniteyi dışlamak amacıyla akciğer biyopsisi gereklidir. Transbronşial biyopsi, hemoptizi riski taşıdığı için dikkatle yapılmalıdır. Tedavisinde steroidler kullanılabilir [57, 87].

2. 2. 8. Pulmoner lenfoma

SJS'de non-Hodgkin lenfoma (NHL) riski 16-44 kat artmış olup, marjinal zon lenfoma en sık görülen alt tiptir [88]. Ancak primer pulmoner lenfoma insidansı %1-2'dir. Radyolojik olarak mediastinal lenfadenopati, çoklu nodüller, kitleler ve plevral efüzyon gibi bulgular saptanabilir. Ortalama 5 yıllık sağkalım oranı %65-90'dır [57, 89].

2. 2. 9. Pulmoner emboli ve pulmoner hipertansiyon

Sistemik otoinflamatuvar durumlarda tromboemboli riskinin arttığı bilinmekte olup, SJS'de yapılan bazı çalışmalarda pulmoner emboli riskinin normal popülasyona göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir[90].

Pulmoner hipertansiyon (PHT), istirahat halindeki pulmoner arter basıncının (PAB) 25 mm Hg veya üzerinde olması olarak tanımlanır. Yapılan çalışmalarda, ortalama 44 mm Hg PAB değeri düşük sağ kalım ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (3 yıllık sağ kalım oranı %66) [75, 91].

2. 2. 10. SJS hastalarının akciğer tutulumu açısından taranması

SJS tanısı konulan bir hastada mutlaka İAH taraması yapılmalıdır; bu durumun tersi de geçerlidir. İlk olarak hastadan alınan anamnez ile dispne, öksürük, göğüs ağrısı gibi solunum semptomlarının varlığı araştırılır. Ayrıntılı fizik muayene ile hastanın durumu değerlendirilir (ral, ronküs, çomak parmak vb.). Patolojik bulgular mevcutsa, görüntüleme yöntemleri (PAAG, HRCT) ile hasta değerlendirilir ve BAL ya da histolojik örnekleme yapılır [57].

2. 2. 11. Tanı ve sınıflandırma kriterleri

SJS tanısı, klinik, laboratuvar ve gerektiğinde histopatolojik bulguların değerlendirilmesiyle konulur. Tanı kriterlerinin temel amacı, klinik çalışmalarda ortak bir dil oluşturarak hastaların doğru sınıflandırılmasını sağlamaktır. İlk sistemlerden biri olan 2002 Amerika-Avrupa Konsensus Grubu (AECG) sınıflandırma kriterleri bu amaçla geliştirilmiştir. Daha sonra, Sjögren'in Uluslararası İşbirliğine Dayalı Klinik İttifakı (SICCA) tarafından yayınlanan ve 2012'de Amerika Romatoloji Koleji (ACR) tarafından onaylanan kriterler eklenmiştir. 2016 yılında ACR ve Avrupa Romatoloji Birliği (EULAR), bu iki kriteri sentezleyerek 2016 ACR/EULAR sınıflandırma kriterlerini oluşturmuşlardır [92-94]. Ayrıca, hastalık aktivitesini değerlendirmek için EULAR tarafından Sjögren Sendromu Hastalık Aktivite İndeksi (ESSDAI) ve Sjögren Sendromu Hasta Raporu İndeksi (ESSPRI) adlı iki ek skorlama sistemi geliştirilmiştir[94-96].

2016 ACR/EULAR sınıflandırma kriterlerine (Tablo 3) göre SJS tanısı için, hastada ağız veya göz kuruluğu belirtilerinden en az birinin bulunması ya da ESSDAI'ye göre SJS şüphesinin olması gerekmektedir. Tanı koyulurken minör tükürük bezi biyopsisi, anti-SSA/Ro pozitifliği, oküler boyanma skoru, Schirmer testi ve uyarılmamış tükürük akış hızı gibi belirteçler değerlendirilir. Dışlama kriterleri arasında baş-boyun radyoterapisi, HCV enfeksiyonu, AIDS, sarkoidoz, amiloidoz, greft versus host hastalığı ve IgG4 ilişkili hastalık yer alır. Tanı koyulması için dışlama kriterleri sağlandıktan sonra dört ve üzeri puan alınması gerekmektedir [92].

Tablo 3. Primer Sjögren Sendromu için 2016 ACR/EULAR Sınıflandırma Kriterleri [92]

Dahil etme kriterleri; ağız ve göz kuruluğu belirtilerinden en az birinin bulunması veya ESSDAI'ye göre SS şüphesi bulunanlar.	
Kriter	Ağırlık/Skor
1.Labial tükürük bezinde fokal siyaloadenit düşündüren minör tükürük bezi biyopsisi, fokus skorunun $\geq 1/4$ mm ²	3
2.Anti-SSA/Ro pozitifliği	3
3.Oküler boyanma skorunun ≥ 5 veya van Bijsterveld skoru ≥ 4	1
4. Schirmer testinin ≤ 5 mm/5dk olması	1
5.Uyarılmamış tükürük akış hızı $\leq 0,1$ ml/dk	1
Dışlama kriterleri; baş boyun bölgesinde radyoterapi alınmış olması, HCV, edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS), sarkoidoz, amiloidoz, greft versus host hastalığı, IgG4 ilişkili hastalık varlığı *SS tanısı konulması için dışlama kriterleri sağlandıktan sonra dört ve üzeri puan alınmalıdır.	

2010'da geliştirilen ESSDAI, hastalığın aktivitesini glandüler, cilt, renal, sinir sistemi, lenfadenopati, eklem, pulmoner, kas, hematolojik ve biyobelirteçler dahil 12 farklı parametre üzerinden değerlendirir. Toplam puan 5'in altında ise düşük, 5-13 arasında ise orta, 14 ve üzeri ise yüksek aktiviteyi gösterir (EK-1)[97, 98]. ESSPRI ise hastaların ağrı, kuruluk ve yorgunluk semptomlarını 0-10 arasında puanladıkları bir ölçektir ve semptomların yaşam kalitesine etkisini ve tedaviye yanıtı izlemek için kullanılır[95, 96].

2. 2. 12. Laboratuvar bulguları, görüntüleme ve spesifik tanı testleri

SJS'li hastalarda tam kan sayımında lökopeni ve anemi görülebilir. Anemi, genellikle pernisiyöz anemi ve kronik hastalık anemisi şeklinde olup, normositik normokrom olarak gözlenir[99]. Tam kan sayımında lökositöz varlığında lenfoma

olasılığı değerlendirilmelidir; trombositopeni varlığında ise SLE mutlaka akılda tutulmalı ve dışlanmalıdır. Eritrosit sedimentasyon hızında nonspesifik yükselmeler olabilirken, C-reaktif protein (CRP) genellikle normal sınırlar içinde kalmaktadır [100].

SJS hastalarının yaklaşık %70'inde ANA pozitifliği gözlenir. Anti-Ro/SSA, anti-La/SSB ve RF, en sık tespit edilen otoantikorlar arasında yer almaktadır [101]. Hastalık aktivitesinin otoantikor düzeyleriyle doğrudan bir korelasyonu bulunmakla birlikte, klinik ve immünolojik özellikler üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir[58].

SJS hastalarına özgü spesifik bir idrar tetkiki bulunmamakla birlikte, böbrek tutulumu olan vakalarda belirli bulgular ortaya çıkabilir. Genellikle TIN (tübülointerstisyel nefrit) olarak görülen böbrek tutulumunda, hastaların %20'sinde hafif düzeyde proteinüri gözlenir. Nadir vakalarda (%1-3) nefrotik düzeyde proteinüri ve hematüri de görülebilir[102].

Hastaların yaklaşık yarısında karaciğer transaminazlarında artış gözlenmiştir. Kas tutulumu olan hastalarda ise kreatin kinaz ve laktat dehidrogenaz (LDH) düzeylerinde artış bildirilmiştir [103].

SJS şüpheli hastalarda, tükürük bezi biyopsisi en önemli tanı yöntemlerinden biridir ve ayırıcı tanıda da kullanılır. Bu testin SJS için duyarlılığı %83,5, özgüllüğü ise %82,5 olarak belirlenmiştir. Örneklem genellikle labial bezden yapılmaktadır. Histolojik olarak, lobül merkezinden perifere doğru uzanan fokal lenfosit

birikimiyle karakterize edilir. 2002 AECG kriterlerine göre, minör tükürük bezi biyopsisi evreleme sisteminde evre 3 ve evre 4 skorlarının SJS tanısı için %100 özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir (Tablo 4) [104, 105].

Tablo 4. Minör Tükürük Bezi Evreleme Sistemi [104]

Evre	4 mm ² 'deki lenfositler ve plazma hücreleri
0	Normal
1	Hafif derecede mononükleer hücre infiltrasyonu
2	Orta derecede mononükleer hücre infiltrasyonu
3	Bir odak varlığı
4	Birden fazla odak varlığı

Tükürük bezi sintigrafisi, majör tükürük bezlerinin fonksiyonlarının değerlendirilmesinde dinamik görüntüleme imkânı sağlar. SJS hastalarında özgüllüğü %100'e yakın olmasına rağmen, duyarlılığı düşük olup hastaların sadece üçte birinde pozitif sonuç verir [106]. Tükürük üretim miktarını ölçen siyalometri testi de dinamik testlerdendir. Ancak bu testin yaş, cinsiyet, ilaç kullanımı ve zamandan etkilenmesi, sağlıklı kişilerde de farklı sonuçlara yol açtığı için tanı koymada tek başına yeterli görülmemektedir [106, 107].

Tükürük bezi ultrasonografisi, glandüler parankimin eko yapısında derecelendirilebilen ve SJS tanısını destekleyen karakteristik anormallikleri gösterir. Parotis bezinin manyetik rezonans görüntülemesinde, değişken boyutlarda hipo-hiperintens alanlarla karakterize nodüler bir patern gözlenir. Parotis bezinin BT'si, parankim heterojenitesini, anormal yağ birikimini, glandüler boyuttaki değişiklikleri ve kistleri ortaya çıkarabilir. BT'de görülen diffüz punktat kalsifikasyon, SJS için spesifik bir bulgudur [108, 109].

Schirmer testi, gözyaşı üretiminin miktarını değerlendirmek için kullanılır. Sonucun ≤ 5 mm/5 dk olması, testin pozitif olduğunu gösterir [92]. Rose Bengal testi ve gözyaşı kırılma zamanı, SJS tanısında kullanılan diğer özel testlerdendir [110].

2. 2. 13. Tedavi

SJS’de kesin bir tedavi bulunmaması nedeniyle tedavi hedefi, ekzokrinopatinin semptomlarını hafifletmek ve hastalığın bez dışı belirtilerini kontrol altına almaktır. Kuruluk belirtileri için tedavi genellikle topikal ajanlarla yapılırken, sistemik belirtilerin kontrolü için steroidler ve immünsupresif ajanların en düşük dozda ve mümkün olduğunca uzun süre kullanılması önerilmektedir [93].

Göz kuruluğu: Göz kuruluğunun yönetimi, hastalığın aktivitesine ve hastanın tedaviye yanıtına göre düzenlenir. Hafif belirtileri olan hastalar, kuru ve rüzgârlı ortamlardan kaçınma, göz kırpmayı sıklığını azaltan durumlardan uzak durma ve gözlük kullanımı gibi yaşam tarzı değişiklikleri ile yönetilebilir. SJS ile ilişkili kuru göz için ilk farmakolojik tedavi seçeneği yapay gözyaşı damlaları ve kayganlaştırıcı merhemlerdir. Göz yüzeyindeki inflamatuvar yanıtı azaltmak için topikal steroidler kullanılabilir. Topikal siklosporin tek başına ya da steroidlerle birlikte kullanılabilir. Farmakolojik tedaviye yanıt vermeyen hastalar için punktum lacrimale seviyesinde geçici tıkaçlar veya kalıcı koterizasyonlar uygulanabilir [93].

Ağız kuruluğu: SJS hastalarında ağız kuruluğu yaygın ve rahatsız edici bir belirtidir. Bu durumu önlemek amacıyla kserojenik ilaçlardan, kafein, tütün ve alkol tüketiminden kaçınılması önerilebilir. Ağız kuruluğu belirtilerini hafifletmek için

ortamın nem düzeyini artırmak, tükürük salgısını artıran sakız gibi uyaranlar kullanmak, sık su içmek veya gargara yapmak faydalı olabilir. Ayrıca, pilokarpin ve sevimelin gibi muskarinik agonistler, tükürük bezlerinde kalan rezervlerin kullanımını desteklemek açısından etkili olabilir [93, 111, 112].

Yorgunluk: Yorgunluk belirtilerini hafifletmek için en etkili yöntemlerden biri düzenli egzersiz yapmaktır. Kas-iskelet sistemi belirtilerinde hidroksiklorokin faydalı olduğu gösterilmiştir. Hidroksiklorokin tek başına yeterli olmadığında, metotreksat tek başına ya da hidroksiklorokin ile birlikte kullanılabilir. Eğer bu iki ajan da etkili olmazsa, kortikosteroidler, leflunomid, azatioprin, siklosporin veya sulfasalazin alternatif olarak kullanılabilir. Kortikosteroidler, akciğer tutulumu, sitopeniler ve nörolojik tutulum gibi durumlarda tercih edilmektedir. Akciğer ve hematolojik belirtileri olan hastalarda azatioprin veya mikofenolat mofetil kullanılabilir [85, 111, 113].

B hücrelerini hedef alan tedavi: SJS patogenezinde önemli rol oynayan B hücrelerini hedef alan rituksimab, sistemik belirtileri olan hastalarda kullanılabilir. Rituksimab ayrıca vaskülit, şiddetli parotis inflamasyonu, akciğer tutulumu, nefropati, lenfoma ve periferik nöropati gibi durumlarda da etkili olabilir [85, 93, 111, 113].

2. 3. Biyoışaretçiler

2. 3. 1. Sürfaktan protein-D (SP-D)

Sürfaktan, ağırlıklı olarak tip 2 alveolar epitel hücrelerinden sentezlenir. Fosfolipit-kolesterol (%90) ve proteinlerden (%10) oluşan kompleks bir yapıdır.

Sürfaktan, salgılandıktan sonra alveolar hava değişim aralığında mononükleer bir film olarak yayılır ve ekspirasyon sırasında yüzey gerilimini azaltmaya yardımcı olur. Bu süreçte, fosfolipitlerle ilişkili proteinler, özellikle yüzey gerilimini azaltmada kritik bir rol oynar[114].

SP-D, her bir zinciri C tipi lektin alanına alfa-heliks boyun bölgesi bağlı kollajen zinciri içeren, 43 kDa moleküler ağırlığında oligomerik bir hidrofilik proteindir. Akciğerde tip 2 alveolar epitel hücreleri, non-siliyer bronşial hücreler, trakeobronşiyal seröz bezler ve goblet hücrelerinde bulunur. Ayrıca, akciğer dışı dokular olan trakea, beyin, tükürük bezi ve prostat gibi bölgelerde de üretildiği ve dolaşıma salındığı gösterilmiştir. SP-D, akciğer inflamasyonunda aktif rol oynar ve doğal bağışıklıkta önemli bir rol üstlenir. Patojenik mikroorganizmaların (viral, bakteriyel, fungal vb.) yüzeylerindeki oligosakkaritlere bağlanarak alveolar makrofajlarca fagosite edilmelerini sağlar[115, 116]. Holmskov ve arkadaşlarının çalışmasında, alveolar makrofaj hücrelerinden SP-D bağlayıcı protein izole edilmiştir[117]. Ayrıca mikrobiyal ligand yokluğunda, SP-D makrofajlara bağlanarak oksijen radikallerinin oluşmasını tetikler [115, 117].

SP-D'nin pulmoner sürfaktan sentezinin düzenlenmesinde rolü olduğu bilinmektedir. Farelerde yapılan çalışmalarda, SP-D eksikliği sonucu alveolar boşlukta sürfaktan lipit miktarının arttığı, makrofajların bu lipitleri fagosite ederek köpük hücrelerine dönüştüğü ve kronik inflamasyonun fibrozise yol açtığı saptanmıştır [115, 118, 119]. Ayrıca, akciğer dışı dokularda fosfolipit homeostazına katkıda bulunduğu düşünülmektedir [120].

Wang ve arkadaşlarının çalışmasında, maternal steroid tedavisi ile fetal akciğerde SP-D düzeylerinin arttığı ve bu artışın akciğer matürasyonuna katkıda bulunduğu saptanmıştır [121]. Farelerde yapılan çalışmalarda ise, menstrual siklus incelendiğinde östrojen seviyesi yüksek olduğunda SP-D seviyelerinin de anlamlı olarak arttığı, eksojen verilen östrojen ve progesteron tedavisinin SP-D miktarını 9 kat arttırdığı görülmüştür[122].

SP-D genetik varyantlarının ekspresyonunun, obezite, insülin direnci, tip 2 diyabetes mellitus ve metabolik sendromla ilişkili olduğu düşünülmektedir [120]. Ayrıca, bazı çalışmalarda romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus gibi romatolojik hastalıklarda düşük serum SP-D düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında anlamlı fark saptanmıştır [123, 124].

İnsanlarda SP-D düzeyi, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile hem BAL örneklerinden hem de serumdan ölçülebilir [125]. Sorensen ve arkadaşlarının çalışmasında, serum SP-D düzeylerinin genetik varyasyonlar dışında çevresel faktörlerden de etkilendiği bulunmuştur [120]. Etnik köken, erkek cinsiyet, yaş ve fiziksel aktivite ile SP-D düzeyi arasında ilişki olduğuna dair görüşler olsa da daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır [126, 127]. Sigara kullanımı olan bireylerde yapılan BAL örneklemelerinde SP-D seviyelerinin düşük olduğu, orta-ileri yaş bireylerde ise serum SP-D düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca, SP-D düzeylerinin FEV₁ ve FVC değerleriyle ters korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur [128, 129]. Bu sonuçların akciğer hasarı sonrası hava-kan bariyerinin bozulmasıyla SP-D'nin kan dolaşımına geçmesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir [130].

Astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olanlarda SP-D düzeyi ile yaş arasındaki ilişki net olarak ortaya konulamamıştır [130-132]. KOAH hastalarında, sigara içenlerde BAL örneklerinde SP-D düzeyleri düşük, serum örneklerinde ise içmeyenlere oranla daha yüksek çıkmıştır. Aynı şekilde, KOAH alevlenmelerinde serum SP-D değerlerinin yükseldiği gösterilmiştir [133, 134]. Ayrıca, serum SP-D düzeyinin spirometri ile birlikte KOAH erken tanısında faydalı olabileceği düşünülmektedir [129].

Akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) olan hastalarda, BAL SP-D seviyelerinin düşük olması, yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum, akciğerde epitel hasarının bir sonucu olarak düşünülmektedir. Aynı zamanda, NSIP ve UIP olan hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre serum SP-D seviyelerinde artış gözlenmiştir [135-137].

İdiyopatik pulmoner fibrozis (IPF) ve bağ doku hastalıklarına bağlı interstisyel pnömonide SP-D seviyeleri serum örneklerinde artmış, BAL örneklerinde ise azalmıştır. Yapılan bir çalışmada, IPF'li hastalarda SP-D düzeyi, HRCT ile buzlu cam opasitelerinin bulunduğu alanlarla ilişkilendirilmiştir. Serum SP-D düzeyleri ile akciğer kapasitesi ve vital kapasite arasında ters korelasyon olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, hastalık aktivitesi ve mortalite öngörücüsü olabileceği düşünülmektedir [125, 138, 139].

Bağ doku hastalığı ilişkili İAH'larda serum SP-D düzeyleri, akciğer tutulumu olmayanlara göre daha yüksek bulunmuş ve akciğer hastalığı aktivite göstergesi olarak kullanılabileceği öngörülmüştür [11, 140]. Sistemik skleroz (SSc) ile

İAH saptanan hastalarda yapılan çalışmalarda, serum SP-D düzeylerinin hastalık aktivitesi ile anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır [141, 142].

SJS hastalarında SP-D polimorfizmleri ile serum SP-D düzeyleri arasında zayıf korelasyon vardır; renal ve İAH tutulumu, anti-Ro ve anti-La düzeyleri, hipergamaglobulinemi ve şiddetli glandüler tutulum varlığında serum SP-D düzeylerinin arttığı saptanmıştır[143, 144]. Ogawa ve arkadaşlarının çalışmasında, bağ doku hastalıkları olan hastalarda serum SP-D düzeylerinin İAH tanısında yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu, HRCT’de görülen buzlu cam opasiteleri ve serum LDH yüksekliği ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur [145].

2. 3. 2. *Peroksiredoksin-4 (PRDX-4)*

Serbest oksijen radikallerinin nükleik asitler, proteinler ve lipitler üzerindeki etkileri önlemek ve/veya durdurmak amacıyla antioksidan sistemler devreye girer. Peroksiredoksinler (PRDX) bu sistemin bir parçasıdır ve endojen, enzimatik olmayan antioksidanlar olarak kabul edilirler[146, 147]. Oksidatif stres faktörlerinden peroksitleri azaltmada birincil rol oynayan peroksiredoksinler, majör peroksidazlar olarak bilinir. Tiyol spesifik antioksidanlar olarak da adlandırılan bu moleküller, NADPH’dan salınan hidrojen radikalleri, hidrojen peroksit, alkil hidroperoksit ve tiyoredoksin redüktazın indirgenmesinde görev alırlar [148, 149]. Antioksidasyon, disülfid bağları oluşturarak sağlanır ve bu disülfid bağları, tiyoredoksin tarafından yeniden peroksiredoksine indirgenir[150].

PRDX ailesinde yüksek moleküler benzerlik gösteren 6 izoform bulunmaktadır. PRDX izoformları arasında PRDX-4, potansiyel salgı sinyalinde rol oynayan

bir N-terminal dizisine sahip olmasıyla diğerlerinden ayrılır ve hem intraselüler hem de ekstraselüler alanda bulunabilen tek peroksiredoksindir. PRDX-4'ün tiyoredoksin ve glutatyon bağımlı peroksidaz aktivitesi in vitro olarak gösterilmiştir [151, 152].

PRDX-4, tek hücreli canlılarda bulunmamaktadır ve hücreler arası iletişimle salgılanan ürünler sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir [148]. Farelerde yapılan bir deneyde, PRDX-4'ün sitokinleri ve oksidatif stresi baskılayarak yüksek dozda indüklenen diyabete karşı koruyucu rol oynadığı gösterilmiştir. PRDX-4 ekspresyonunun artması, insülin salgısını da artırmaktadır [153, 154].

PRDX-4'ün aterosklerozdaki rolü de fare deneyleriyle gösterilmiştir. Aterosklerozda, stabil olmayan plakların dönüşümüyle oksidatif hasarın ve apoptozun baskılanması, PRDX-4'ün antiaterojenik etkileri arasında yer almaktadır [155]. Ayrıca, PRDX-4'ün nonalkolik karaciğer hastalığında da kritik bir role sahip olabileceği düşünülmektedir [156]. Ekstraselüler PRDX-4'ün tip 2 diyabet ve mortalite ile, artmış serum PRDX-4'ün ise kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır [157-159]. Ek olarak, sepsis hastalarında PRDX-4 seviyelerinin mortalite ile ilişkisi gösterilmiştir [160].

PRDX-4'ün inflamatuvar hastalıklarda da serum seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir. Hayvan deneylerinde, kondrositlerde artan PRDX-4 ekspresyonunun, IL-1 ile indüklenen serbest radikal üretimini azaltarak osteoartrit için koruyucu bir etkisi olduğu gösterilmiştir [161, 162]. Romatoid artrit hastalarının sinoviyal doku-

sunda, osteoartrit ve ankilozan spondilit hastalarına göre PRDX-4'ün artışı saptanmış; erken dönem romatoid artrit hastalarının serumunda PRDX-4 seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre artmış olduğu bulunmuştur [163].

PRDX-4'ün ekspresyonundaki artışla oksidatif stresi ve nötrofil sayısını azaltarak, makrofaj infiltrasyonu ve büyüme hormonu düzeylerini artırarak yara iyileşmesine katkı sağladığı hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Ayrıca, silikozis gelişen hastalarda alveolar makrofajlarda PRDX-4 ekspresyonunun azaldığı, bu molekülün akciğer inflamasyonunda da rol oynadığı saptanmıştır[164, 165].

Akut alevlenme yaşayan IPF hastaları, stabil IPF hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada, akut alevlenme yaşayan hastalarda serum PRDX-4 düzeylerinin diğer iki gruba oranla daha yüksek olup BAL örneklerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Bu veriler, PRDX-4'ün IPF hastalarında inflamasyon ve fibrozis açısından klinik pratikte yararlı olabileceği sonucunu desteklemektedir [9, 10].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3. 1. Hasta seçimi

Çalışmaya, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Romatoloji Bölümü'ne 01.03.2023–01.07.2024 tarihleri arasında başvuran toplam 59 primer Sjögren sendromu hastası ve 29 sağlıklı kontrol dahil edildi.

Örneklem büyüklüğü hesaplaması, primer Sjögren sendromu hastaları ile sağlıklı kontroller arasında SP-D ve PRDX-4 düzeylerinde beklenen farkı tespit etmeyi amaçlayan bir güç analizi ile gerçekleştirildi. Daha önce yapılan benzer çalışmalarda, SP-D düzeylerinde hasta ve kontrol grupları arasında ortalama 78.59 ng/mL ve standart sapma 113.20 ng/mL fark gözlemlendiği [166, 167], PRDX-4 düzeylerinde ise ortalama 3.0 ng/mL ve standart sapma 1.58 ng/mL fark gözlemlendiği rapor edilmiştir [10]. Bu veriler ışığında, iki bağımsız grup arasındaki ortalama farkı tespit etmek için Student's t-testi kullanılarak güç analizi yapıldı. Güç analizinde, %80 güç ($1-\beta = 0,8$) ve %5 tip I hata ($\alpha = 0,05$) düzeyi ile ortalama farkın en az $\delta = 3.0$ ng/mL (PRDX-4) ve 78.59 ng/mL (SP-D) olması hedeflendi. Hesaplamalar, G*Power 3.1.9.2 (Heinrich Heine Üniversitesi, Düsseldorf, Almanya) yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi [168]. Sonuç olarak, her grupta en az 19 katılımcı gerektiği belirlendi. Tahmini kayıp oranı (%10) göz önüne alınarak, her grupta en az 21 katılımcı dahil edilmesine karar verildi.

Hasta seçimi aşağıdaki kriterlere göre yapıldı:

Dahil edilme kriterleri:

- 1) 18-75 yaş arası olmak

2) 2016 ACR-EULAR Sjögren sendromu sınıflandırma kriterlerine göre tanı almış olmak

3) En az 6 ay önce tanı almış olmak

Hariç tutulma kriterleri:

1) Sekonder Sjögren sendromu tanısı

2) Eşlik eden başka bir otoimmün hastalık varlığı (örneğin, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus)

3) Aktif malignite veya ciddi kardiyovasküler hastalık gibi komorbiditelerin varlığı

4) Son 6 ay içinde biyolojik tedavi almış olmak

5) Gebelik veya emzirme durumu

6) Çalışmaya katılmayı engelleyecek kognitif bozukluklar

Kontrol grubu seçim kriterleri:

1) Hasta grubu ile yaş (± 10 yıl) ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş olmak

2) Bilinen otoimmün hastalığı olmamak

3) Sjögren sendromu semptomları bulunmamak

3. 2. Hasta verilerinin toplanması

Tüm kriterler, hastaların tıbbi kayıtlarının incelenmesi, detaylı anamnez ve fizik muayene ile doğrulandı. Ayrıca, Sjögren sendromu tanısı için gerekli olan oküler kuruluk (Schirmer testi), oral kuruluk (tükürük akış hızı ölçümü), histopatoloji (minör tükürük bezi biyopsisi) ve seroloji anti-nükleer antikor, RF, anti-CCP, IgG, C3, C4, SS-A, SS-B, Anti-Ro52 testleri değerlendirildi.

Hastalardan ayrıntılı anamnez alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların çalışmaya alınma tarihleri, klinik özellikleri ve organ tutulumları değerlendirildi. Sistemik sorgulamaları yapıldı. Hastaların rutin kan tetkikleri, radyolojik görüntülemeleri, solunum fonksiyon testleri (SFT) ve karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) ölçümleri incelendi.

Hastalık aktivite indeksi olarak *EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index* (ESSDAI) kullanıldı. Hastaların semptomlarını değerlendirmek için *EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index* (ESSPRI) kullanıldı. Bu ölçeklerin detayları “Genel Bilgiler” kısmında verilmiştir.

3. 3. Serum örneklerinin hazırlanması ve saklanması

Hastalardan, çalışmaya dahil edildikleri gün, oturur pozisyonda antekubital bölgeden, hastane kan alma biriminde alkollü pamuk ile sterilizasyon sonrası 5 mL kan, sarı kapaklı tüpe alındı. Kan örnekleri, Romatoloji bölümüne ait Elektro.Mag M615P marka santrifüj cihazında 10 dakika boyunca 3000 g’de santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum örnekleri 1.5 mL’lik Eppendorf tüplerine aktarılıp numaralandırıldı ve Romatoloji bölümünün Uğur marka -40°C derin dondurucusunda kilitli olarak saklandı.

3. 4. ELISA yöntemi ile SP-D ve PRDX-4 düzeylerinin ölçümü

Serum örneklerinin hazırlanması ve saklanması için, örnekler -40°C’de saklandıktan sonra ölçümlerin yapılacağı günden bir gün önce +4°C’ye çıkarılarak 24 saat boyunca çözünmeleri sağlandı. Çözünmüş örnekler, kullanımdan hemen önce oda sıcaklığına getirildi ve dondurulmuş örnekler sadece bir kez çözülerek

analiz edildi; tekrar dondurulmadı. Bu yöntem, protein denatürasyonu ve konsantrasyon değişiklikleri gibi olumsuz etkileri en aza indirmek amacıyla uygulandı.

Kullanılan kitler:

- 1) Human Surfactant Protein D (SP-D) ELISA Kit (Bioassay Technology Laboratory, E3597Hu, Zhejiang, Çin, Duyarlılık: 0,18 ng/mL).
- 2) Human Peroxiredoxin-4 ELISA Kit (Bioassay Technology Laboratory, E2927Hu, Zhejiang, Çin, Duyarlılık: 0,244 ng/mL).

Analizler, üretici firmanın protokollerine ve standart laboratuvar uygulamalarına uygun olarak gerçekleştirildi. ELISA yönteminde, standart ve örneklerin hazırlanması aşamasında üretici firmanın sağladığı liyofilize standartlar kullanılarak belirli konsantrasyonlarda (örneğin, 0, 10, 20, 40, 80, 160 ng/mL) standart solüsyonlar hazırlandı. Serum örnekleri, gerekli görülürse uygun dilüsyon faktörleri kullanılarak seyreltilerek çalışıldı.

ELISA mikrotitre plakası, her örnek ve standart için uygun kuyucuklara numaralandırıldı ve her örnek duplikat olarak çalışıldı. Kuyucuklara 50 µL standart ve serum örneği eklendi ve tüm kuyucuklara 50 µL streptavidin-HRP eklendi. Plaka, üzeri kapatılarak 37°C'de 60 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında kuyucuklar, otomatik ELISA yıkama cihazı (BioTek ELx50, ABD) kullanılarak yıkama tamponu ile beş kez yıkandı. Her kuyucuğa 100 µL enzim bağlı antikör çözeltisi eklendi ve plaka, 37°C'de 10 dakika inkübe edildi. Reaksiyonun durdurulması için her kuyucuğa 50 µL durdurma solüsyonu (2N sülfürik asit) eklendi.

Absorbans değerleri, ELISA plaka okuyucu (Thermo Scientific Multiskan GO, Finlandiya) ile 450 nm dalga boyunda ölçüldü; referans dalga boyu olarak 630 nm kullanıldı. Standartların absorbans değerleri kullanılarak, dört parametrelili lojistik regresyon (4-PL) yöntemiyle kalibrasyon eğrisi oluşturuldu ve örneklerin konsantrasyonları bu kalibrasyon eğrisi üzerinden hesaplandı. Eğer bir örneğin absorbans değeri, standart eğrinin üst sınırını aşarsa, örnek uygun dilüsyon faktörü ile seyreltilerek tekrar çalışıldı ve sonuç dilüsyon faktörüyle çarpılarak düzeltildi.

Ölçümlerin tekrarlanabilirliğini ve güvenilirliğini sağlamak amacıyla, her çalışmada üretici firmanın sağladığı düşük ve yüksek konsantrasyonlu kontrol serumları kullanıldı. İntra-assay varyasyon katsayısı SP-D ve PRDX-4 için %7 olarak hesaplandı; inter-assay varyasyon katsayısı ise SP-D ve PRDX-4 için %9 olarak belirlendi. Ölçümlerin güvenilirliğini artırmak için tüm analizler aynı laboratuvar teknisyeni tarafından ve aynı koşullar altında gerçekleştirildi.

Tüm laboratuvar analizleri körleme yöntemiyle gerçekleştirildi. Örnekler kodlanarak laboratuvara gönderildi ve analizleri yapan personel, örneklerin hangi gruba ait olduğunu bilmeden çalışmayı yürüttü. Klinik veriler ve laboratuvar sonuçları, çalışma ekibindeki farklı araştırmacılar tarafından bağımsız olarak değerlendirildi. Her bir numunenin sonucu ayrı ayrı kaydedilip veri girişı yapıldı.

3. 5. SFT değerlendirilmesi

Solunum fonksiyon testleri, Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Avrupa Solunum Derneği (ERS) rehberlerine uygun olarak Jaeger MasterScreen PFT System

(CareFusion, Almanya) cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. Testler, eğitimli bir solunum terapisti tarafından, sabah saatlerinde ve hastaların dinlenmiş olduğu bir zamanda uygulandı.

Ölçülen SFT parametreleri şunlardır:

- Zorlu Vital Kapasite (FVC)
- Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Volüm (FEV_1)
- FEV_1/FVC Oranı
- Karbon Monoksit Difüzyon Kapasitesi (DLCO)
- Tepe Ekspiratuar Akım (PEF)

DLCO ölçümleri, tek nefes yöntemi ile yapıldı ve sonuçlar yaş, cinsiyet, boy ve hemoglobin düzeyine göre düzeltildi. Elde edilen değerler, beklenen yüzdelik dilimler olarak ifade edildi.

Her parametre için en az üç kabul edilebilir manevra elde edildi ve en iyi değer analizlerde kullanıldı. Ölçümler sırasında hastaların sigara içmemiş olmalarına ve bronkodilatör ilaç kullanmamış olmalarına dikkat edildi.

3. 6. HRCT değerlendirmesi

HRCT taramaları, standart protokoller kullanılarak Siemens SOMATOM Force bilgisayarlı tomografi cihazı ile gerçekleştirildi. Taramalar, hastaların derin inspirasyon yaptığı supin pozisyonda alındı. İnce kesitler (1–1,5 mm) elde edilerek yüksek uzaysal çözünürlük sağlandı.

Görüntüler, pulmoner radyoloji konusunda deneyimli iki radyolog tarafından bağımsız ve körleme yöntemiyle değerlendirildi. İnterstisyel akciğer hastalığı bulguları olan buzlu cam opasiteleri, retiküler opasiteler, nodüller, bronşiektazi ve bal peteği görünümü gibi patolojik değişiklikler kaydedildi. Çalışma sırasındaki İAH durumu klinik ve radyolojik değerlendirmeye dayalı olarak dört kategoriye ayrılmıştır: tam remisyon (semptomların ve radyolojik anormalliklerin tamamen ortadan kalkması), kısmi remisyon (bazı kalıcı anormalliklerle birlikte belirgin iyileşme), stabil hastalık (zaman içinde önemli bir değişiklik olmaması) ve progresyon (radyolojik ilerleme kanıtlarıyla birlikte semptomların kötüleşmesi).

3. 7. İstatistiksel analiz

Verilerin analizi, IBM SPSS Statistics versiyon 25,0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu, Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Normallik varsayımını karşılayan değişkenler için Levene testi ile varyansların homojenliği kontrol edildi.

Normal dağılıma uyan sürekli değişkenler, ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi ve gruplar arası karşılaştırmalarda bağımsız örneklem Student t testi kullanıldı. Normallik varsayımını karşılamayan değişkenler, medyan (çeyrekler arası aralık) şeklinde sunuldu ve Mann-Whitney U testi ile analiz edildi.

Kategorik değişkenler, sayı ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında χ^2 testi veya beklenen hücre frekanslarının beşten küçük olduğu durumlarda Fisher'in kesin testi kullanıldı.

SP-D ve PRDX-4 düzeyleri ile klinik ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Pearson korelasyon analizi (normal dağılıma uyan veriler için) veya Spearman sıra korelasyon analizi (normal dağılıma uymayan veriler için) kullanıldı.

Çoklu karşılaştırmaların yapıldığı analizlerde, Bonferroni düzeltmesi uygulanarak tip I hata olasılığı kontrol altına alındı. Ayrıca, SP-D ve PRDX-4 düzeylerinin hastalık aktivitesi ve pulmoner tutulum ile ilişkisini belirlemek amacıyla çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı.

Tüm istatistiksel testlerde, iki yönlü hipotezler test edildi ve p değeri $<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. 8. Etik onay ve maddi destek

Çalışmaya alınan tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı. Uygulanan gereç ve yöntemler Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yapıldı. Çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurul Başkanlığı'ndan alınan etik kurul onayı (Onay No: 729, Tarih: 18/09/2023) ile yürütüldü. Çalışma için gerekli mali destek Türkiye Bilimler Akademisi'nden sağlandı.

4. BULGULAR

4. 1. Hastaların genel özellikleri

Çalışmaya katılan toplam 59 Sjögren sendromu hastasının %83,1'i kadın (n=49), %16,9'u ise erkekti (n=10). İAH (interstisyel akciğer hastalığı) bulunan grup ile İAH bulunmayan grup arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark gözlenmedi (p=0,734). İAH olan grupta kadın hastaların oranı %80,6 (n=25) iken, İAH olmayan grupta bu oran %85,7 (n=24) idi (Tablo 5).

Eğitim düzeyi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,733). İAH bulunan hastaların %35,5'i (n=11) ilköğretim mezunu, %22,6'sı (n=7) lise mezunu ve %16,1'i (n=5) lisans/üniversite mezunu idi. İAH olmayan grupta ise hastaların %42,9'u (n=12) ilköğretim mezunu, %28,6'sı (n=8) lise mezunu ve %14,3'ü (n=4) lisans/üniversite mezunuydu.

Çalışma durumu incelendiğinde, İAH olan hastaların %48,4'ü (n=15) ev hanımı iken, İAH olmayan hastalarda bu oran %53,6 (n=15) olarak tespit edildi (p=0,287). Tam zamanlı çalışan hastaların oranı İAH olan grupta %12,9 (n=4) iken, İAH olmayan grupta %7,1 (n=2) idi.

Ko-morbiditeler açısından değerlendirildiğinde, hipertansiyon (HT) İAH olan hastalarda %58,1 (n=18), İAH olmayan hastalarda %46,4 (n=13) oranında görülmekle birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,527). Koroner arter hastalığı (KAH) ve pulmoner arter hipertansiyonu (PAH) İAH olan hastaların

%29,0'ında (n=9) mevcutken, İAH olmayan grupta bu oran %10,7 (n=3) idi (p=0,155) (Tablo 5).

Sigara kullanımına bakıldığında, İAH bulunan grupta hastaların %67,7'si (n=21) hiç sigara içmemiş, %29,0'u (n=9) sigarayı bırakmış ve %3,2'si (n=1) aktif sigara içicisi idi. İAH olmayan grupta ise hastaların %60,7'si (n=17) hiç sigara içmemiş, %35,7'si (n=10) sigarayı bırakmış ve %3,6'sı (n=1) aktif sigara içicisi idi (p=0,851). Sigara paket-yılı açısından İAH bulunan grupta ortalama paket-yıl değeri 27,5 (IQR: 22,5–38,75) iken, İAH olmayan grupta bu değer 10 (IQR: 5–20) olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,004) (Tablo 5).

Tablo 5. Sjögren sendromu hastalarının sosyo-demografik özellikleri.

	Sjögren toplam (n=59)	İAH var (n=31)	İAH yok (n=28)	p
Cinsiyet, n (%)				
Kadın	49 (83,1)	25 (80,6)	24 (85,7)	0,734
Erkek	10 (16,9)	6 (19,4)	4 (14,3)	
Eğitim düzeyi, n (%)				
Bilinmiyor	7 (11,9)	4 (12,9)	3 (10,7)	0,733
Okula gitmemiş	5 (8,5)	4 (12,9)	1 (3,6)	
İlk öğretim	23 (39,0)	11 (35,5)	12 (42,9)	
Lise	15 (25,4)	7 (22,6)	8 (28,6)	
Lisans/üniversite	9 (15,3)	5 (16,1)	4 (14,3)	
Çalışma durumu, n (%)				
Bilinmiyor	2 (3,4)	2 (6,5)	0	0,287
Tam zamanlı	6 (10,2)	4 (12,9)	2 (7,1)	
Yarı zamanlı	2 (3,4)	2 (6,5)	0	
Ev hanımı	30 (50,8)	15 (48,4)	15 (53,6)	
Emekli	19 (32,2)	8 (25,8)	11 (39,3)	
Ko-morbidite, n (%)				
HT	31 (52,5)	18 (58,1)	13 (46,4)	0,527
KAH/PAH	12 (20,3)	9 (29,0)	3 (10,7)	
Sigara, n (%)				
Hiç içmemiş	38 (64,4)	21 (67,7)	17 (60,7)	0,851
Bırakmış	19 (32,2)	9 (29,0)	10 (35,7)	
Aktif içici	2 (3,4)	1 (3,2)	1 (3,6)	
Paket-yıl, ortalama (IQR)	20 (10–30)	27,5 (22,5–38,75)	10 (5–20)	0,004

4. 2. Klinik

Çalışmaya katılan Sjögren sendromu hastalarının semptomlarının başlaması ortalama 49,9 yaşında gerçekleşmiştir. İAH bulunan grupta SJS semptomlarının başlama yaşı ortalama 52,4 yıl, İAH olmayan grupta ise 47,2 yıl olarak bulunmuş olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,092$).

Hastaların SJS tanı yaşı ortalama 50,6 yıl olup, İAH bulunan grupta ortalama SJS tanı yaşı 52,7 yıl, İAH olmayan grupta ise 48,3 yıl olarak kaydedilmiştir ($p=0,153$). SJS tanı gecikme süresi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,976$). Tüm hastalar için ortalama tanı gecikme süresi 3,9 ay (IQR: 2,0–6,7 ay) iken, İAH bulunan grupta bu süre 4,0 ay (IQR: 2,0–6,5 ay), İAH olmayan grupta ise 3,3 ay (IQR: 1,5–11,6 ay) olarak tespit edilmiştir.

Sjögren sendromuna bağlı interstisyel akciğer hastalığı (İAH) tanısı alan 31 hastanın İAH tanı yaşı 54,6 yıl olarak hesaplanmıştır. Hastaların %25,8'inde ($n = 8$) Sjögren sendromu ve İAH tanıları eş zamanlı olarak konulmuştur. Hastaların %38,7'sinde ($n = 12$) İAH tanısı Sjögren sendromu tanısından önce, %35,5'inde ($n = 11$) ise Sjögren sendromu tanısından sonra konulmuştur. Hastalar çalışma anında 58,0 yıl, İAH olan hastalar 58,8 yıl, İAH olmayan hastalar 57,1 yıl ortalama yaşa sahiptir. Gruplar arasında yaş ortalamaları göz önünde bulundurulduğunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,561$). (Tablo 6)

Tablo 6. Sjögren sendromu hastalarında tanı döneminde klinik ve tanısal özellikler.

	Sjögren toplam (n=59)	İAH var (n=31)	İAH yok (n=28)	p
Semptom başlama yaşı, ortalama	49,9 yıl	52,4 yıl	47,2 yıl	0,092
Tanı yaşı, ortalama	50,6 yıl	52,7 yıl	48,3 yıl	0,153
Tanı gecikme süresi, ortanca (IQR)	3,9 ay (2,0–6,7)	4,0 ay (2,0–6,5)	3,3 ay (1,5–11,6)	0,976
İAH tanısı yaşı (yıl), ortalama	-	54,6 ± 12,8	-	
SJS ve İAH tanısı eş zamanlı, n (%)	-	8 (25,8)	-	
İAH tanısı SJS tanısından önce, n (%)	-	12 (38,7)	-	
İAH tanısı SJS tanısından sonra, n (%)	-	11 (35,5)	-	
Çalışma Yaş, ortalama	58,0 yıl	58,8 yıl	57,1 yıl	0,561

Hastaların %84,7'si (n=50) göz kuruluğu şikâyeti bildirmiştir. İAH bulunan grupta göz kuruluğu şikâyeti olanların oranı %80,6 (n=25) iken, İAH olmayan grupta bu oran %89,3 (n=25) olarak bulunmuştur (p=0,576).

Ağız kuruluğu, hastaların %62,7'sinde (n=37) mevcut olup, İAH bulunan grupta bu oran %58,1 (n=18), İAH olmayan grupta ise %67,9 (n=19) olarak tespit edilmiştir (p=0,612). Konstitüsyonel semptomlar İAH bulunan hastaların %29'unda (n=9), İAH olmayan grupta ise %17,9'sinnde (n=5) mevcuttu (p=0,247).

LAP (lenfadenopati) veya splenomegali, hastaların %23,7'inde (n=14) saptanmış olup, İAH bulunan hastaların %32,3'ünde (n=10), İAH olmayan grupta ise %14,3'ünde (n=4) görülmüştür (p=0,264). Ekzokrin bez tutulumları her iki grupta da oldukça nadir görülmüş olup, toplamda sadece İAH olmayan iki hastada (%3,4) tespit edilmiştir (p=0,427).

Hastalığın eklem tutulum oranı %89,8 olup, İAH bulunan hastaların %90,3'ünde (n=28), İAH olmayan hastaların ise %89,2'sinde (n=25) eklem tutulumuna rastlanmıştır (p=0,679). Cilt tutulumu ise yalnızca bir hastada (%1,7) saptanmış olup, bu hasta İAH olmayan gruptadır (p=0,959).

Hematolojik tutulum oranı %14 olup, İAH bulunan grupta %17,2 (n=5), İAH olmayan grupta ise %10,7 (n=3) olarak belirlenmiştir (p=0,564). Biyolojik tutulum, İAH bulunan hastaların %23,3 'ünde (n=7), İAH olmayanların ise %35,7'sinde (n=10) mevcuttur (p=0,560).

Pulmoner tutulum, İAH bulunan hastaların %96,7'sinde (n=29) mevcutken, İAH olmayan hastaların yalnızca %7,1'inde (n=2) tespit edilmiştir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p<0,001) Bahsettiğimiz bulgular Tablo 7' de özetlenmiştir.

Tablo 7. SJS Hasta Gruplarında Tanı Anı Semptomlar

Sikka semptomları, n (%)	Sjögren toplam (n=59)	İAH var (n=31)	İAH yok (n=28)	p
Göz kuruluğu şikâyeti olanlar	50 (84,7)	25 (80,6)	25 (89,3)	0,576
Ağız kuruluğu şikâyeti olanlar	37 (62,7)	18 (58,1)	19 (67,9)	0,612
Konstitüsyonel	14 (23,7)	9 (29,0)	5 (17,9)	0,247
LAP veya splenomegali	14 (23,7)	10 (32,3)	4 (14,3)	0,264
Ekzokrin bez	2 (3,4)	1 (3,2)	1 (3,6)	0,366
Eklem	53 (89,8)	28 (90,3)	25 (89,2)	0,679
Cilt, n (%)	1 (1,7)	0	1 (3,6)	0,959
Renal, n (%)	4 (6,8)	0	4 (14,3)	0,191
Hematolojik	8 (14,0)	5 (17,2)	3 (10,7)	0,564
Biyolojik, n (%)	17 (29,3)	7 (23,3)	10 (35,7)	0,560
Pulmoner	31 (53,4)	29 (96,7)	2 (7,1)	<0,001

İAH bulunan hastalarda eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ortalama 29 mm/saat, İAH olmayan grupta ise 25 mm/saat olarak saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,085$). C-reaktif protein (CRP) düzeyleri İAH bulunan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). İAH olan grupta CRP ortalama değeri 8,6mg/dL, İAH olmayan grupta ise 3,2mg/dL saptanmıştır.

Hemoglobin (Hgb), nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve sistemik immün inflamasyon indeksi (SII) değerleri incelendiğinde, İAH bulunan grupta NLR ve SII değerleri daha yüksek olmasına rağmen Hgb düzeyleri açısından fark yoktur. SII farkı istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,030$), ancak NLR anlamlılığa yakın bir düzeyde kalmıştır ($p=0,076$).

Böbrek fonksiyonları ve immünolojik parametreler açısından, kreatinin, proteinüri, IgG, C3 ve C4 düzeyleri gruplar arasında benzer bulunmuş, hipokomplementemi oranlarında da anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=1,000$). (Tablo 8)

Tablo 8. Sjögren Sendromu Hasta Gruplarında Akut Faz Reaktanları, İnflamasyon Belirteçleri ve Hipokomplementemi Dağılımı

	Sjögren toplam (n=59)	İAH var (n=31)	İAH yok (n=28)	p
ESR, mm/saat, ortanca (IQR)	27 (15–39)	29 (17–44)	25 (13–30)	0,085
CRP, mg/L, ortanca (IQR)	4,4 (3,1–9,0)	8,6 (3,6–11,9)	3,2 (3,1–4,9)	0,001
NLR, ortanca (IQR)	2,2 (1,5–3,2)	2,5 (1,7–3,3)	1,9 (1,4–2,7)	0,076
SII, ortanca (IQR)	511 (332–729)	628 (377–792)	482 (289–595)	0,030
SIRI, ortanca (IQR)	1,02 (0,63–1,57)	1,17 (0,73–1,82)	0,95 (0,58–1,32)	0,230
Hgb, g/dL, ortalama $\pm$ SS	13,0 $\pm$ 1,3	12,8 $\pm$ 1,5	13,2 $\pm$ 1,1	0,231
Kreatinin, mg/dL, ortalama $\pm$ SS	0,80 $\pm$ 0,28	0,79 $\pm$ 0,17	0,81 $\pm$ 0,37	0,891
Proteinüri, mg/g, ortanca (IQR)	140 (86–265)	140 (89–209)	143 (78,5–267)	0,779
C3, mg/dL, ortanca (IQR)	110 (93,9–124,0)	111 (94–125)	107 (94–124)	0,564
C4, mg/dL, ortalama $\pm$ SS	22,9 $\pm$ 8,1	22,0 $\pm$ 8,0	23,8 $\pm$ 8,3	0,404
Hipokomplementemi, n (%)	6 (10,2)	3 (9,7)	3 (10,7)	1,000

Seroloji sonuçlarına göre, romatoid faktör (RF) pozitifliği her iki grupta benzer oranlarda görülmüştür (İAH var: %45,2, İAH yok: %50,0, $p=0,267$). RF düzeyleri de gruplar arasında anlamlı bir fark göstermemiştir ($p=0,401$).

Antinükleer antikor (ANA) pozitifliği İAH bulunan hastaların %58,1'inde ($n=18$), İAH olmayan hastaların ise %67,8'inde ($n=19$) saptanmış olup, gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,245$).

SS-A veya Ro-52 antikorları, İAH bulunan grupta %91,3 ($n=21$), İAH olmayan grupta ise %95,0 ($n=19$) oranında pozitif bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=1,000$). SS-B pozitiflik oranı İAH bulunan grupta %37,5 ($n=6$), İAH olmayan grupta %38,1 ($n=8$) olarak bulunmuş istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p=0,364$) değerlendirilmiştir.

Patolojik bulgular açısından, minör tükürük bezi biyopsisi yapılan hastaların %88,1'inde ($n=52$) pozitif sonuç elde edilmiştir. İAH bulunan grupta bu oran %83,9 ($n=26$) iken, İAH olmayan grupta %92,9 ($n=26$) olarak bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,172$). Focus skoru açısından da gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,224$). (Tablo 9)

Tablo 9. Sjögren Sendromu Hasta Gruplarında Tanı Anında RF, ANA, ENA ve Minör Tükürük Bezi Biyopsisi Sonuçları

	Sjögren toplam (n=59)	İAH var (n=31)	İAH yok (n=28)	p
RF				
RF pozitif, n (%)	28 (47,5)	14 (45,2)	14 (50,0)	0,267
RF, IU/mL, ortanca (IQR)	34 (24–147)	31 (23–156)	71,5 (25–151)	0,401
ANA IFA, n (%)				
Yapılmadı	6 (10,2)	5 (16,1)	1 (3,6)	0,245
Negatif	4 (6,8)	1 (3,2)	3 (10,7)	
Zayıf pozitif	12 (20,3)	7 (22,6)	5 (17,9)	
Pozitif	37 (62,7)	18 (58,1)	19 (67,8)	
1+	11 (18,6)	7 (22,6)	4 (14,3)	
2+	18 (30,5)	9 (29,0)	9 (32,1)	
≥3+	8 (13,6)	2 (6,5)	6 (21,4)	
ENA, n (%)				
Yapılmadı	1 (1,7)	1 (3,2)	0	0,625
Negatif	14 (23,7)	7 (22,6)	7 (25,0)	
Pozitif	44 (74,6)	23 (74,2)	21 (75,0)	
SS-A veya Ro-52 pozitif	40 (93,0)	21 (91,3)	19 (95,0)	1,000
SS-B pozitif	14 (31,8)	6 (37,5)	8 (38,1)	0,364
Minör tükürük bezi biyopsisi, n (%)				
Yapılmadı	6 (10,2)	5 (16,1)	1 (3,6)	0,172
Negatif (Focus skoru =0)	1 (1,7)	0	1 (3,6)	
Pozitif (Focus skoru ≥1)	52 (88,1)	26 (83,9)	26 (92,9)	
Focus skoru, ortanca (IQR)	2 (1–3)	2 (1–2,25)	2 (1–3)	0,224

İAH tanısı konmuş 31 hastada takip süresi ortanca 41,0 ay (IQR: 3,0–73,0) olarak belirlenmiştir. Klinik semptomlar incelendiğinde, hastaların %48,3'ünde (n=14) öksürük ve %69,0'ında (n=20) dispne görülmüştür. Dispne semptomu olan hastaların %65,0'inde (n=13) mMRC (Modified Medical Research Council) skoru

2, %25,0'inde (n=5) mMRC skoru 3 ve %10,0'inde (n=2) mMRC skoru 4 olarak tespit edilmiştir.

ESSDAI'ye göre pulmoner semptomların şiddeti değerlendirilmiş olup, tanı anında hastaların %77,4'ünde (n = 24) pulmoner semptomlar orta şiddetli, %22,6'sında (n = 7) ise şiddetli olarak değerlendirilmiştir. Çalışma sırasında hastaların %3,2'sinde (n=1) pulmoner semptom yok, %12,9'unda (n=4) hafif, %61,3'ünde (n=19) orta şiddette ve %22,6'sında (n=7) şiddetli pulmoner semptomlar mevcuttur. (Tablo 10)

Tablo 10. Çalışmaya Katılan İAH grubunun klinik özellikleri

	İAH var (n=31)
İAH takip süresi, ay, ortanca (IQR)	41,0 (3,0–73,0)
Klinik, n (%)	
Öksürük	14 (48,3)
Dispne	20 (69,0)
mMRC 2	13 (65,0)
mMRC 3	5 (25,0)
mMRC 4	2 (10,0)
ESSDAI'ye göre Pulmoner semptom şiddeti (Tanı)	
Orta, n (%)	24 (77,4)
Şiddetli, n (%)	7 (22,6)
ESSDAI'ye göre Pulmoner semptom şiddeti (Çalışma)	
Pulmoner semptom yok	1 (3,2)
Hafif	4 (12,9)
Orta	19 (61,3)
Şiddetli	7 (22,6)

Pulmoner fonksiyonel değerlendirme sonuçlarına göre, İAH tanı anında FEV₁ ortalama %79,9 ± 16,8, FVC ortalama %83,6 ± 20,0, PEF ortalama %88,8 ± 22,3, FEF25–75 ortalama %70,6 ± 26,8 ve DLCO ortalama %61,5 ± 19,6 olarak

ölçülmüştür. Çalışma esnasında yapılan pulmoner fonksiyonel değerlendirme sonuçlarına göre, FVC ortalama %84 (IQR: 72–95), FEV₁ ortalama %84 (IQR: 69–90), PEF ortalama $92,7 \pm 17,8$, FEF_{25–75} ortalama $70,8 \pm 30,2$ ve DLCO ortalama $66,0 \pm 23,7$ olarak saptanmıştır.

Altı dakika yürüme testi sonuçlarına göre, testi tamamlayan 11 hastanın (%35,5) ortalama yürüme mesafesi 325 ± 107 metre olarak bulunmuştur. Test öncesi ortalama oksijen satürasyonu $94,5 \pm 2,5$, test sonrası ise $84,7 \pm 5,9$ 'a düşmüştür (Tablo 10). Çalışma esnasında Altı dakika yürüme testi sonuçlarında, test sonuçlarına sahip 13 hastanın (%41,9) ortalama 6 dakika yürüme mesafesi $314,7 \pm 106,1$ metre olarak tespit edilmiştir. Test öncesinde oksijen satürasyonu ortalama $94,8 \pm 3,2$ iken, test sonrası bu değer ortalama $82,3 \pm 8,2$ 'ye düşmüştür.

İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH) bulunan 31 hastanın tanı dönemi ile son kontrol dönemi arasındaki solunum fonksiyon testleri ve klinik parametrelerdeki değişimler incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. (Tablo 11)

Tablo 11. Çalışmaya Katılan İAH hastalarının Pulmoner değerlendirmedeki değişimleri

	Tanı dönemi	Son kontrol	Değişim	P
FVC	$83,6 \pm 20,0$	$86,1 \pm 23,9$	$+2,5 \pm 13,3$	0,306
FEV ₁	$79,9 \pm 16,8$	$83,2 \pm 22,3$	$+3,3 \pm 14,1$	0,202
PEF	$88,8 \pm 22,3$	$92,7 \pm 17,8$	$+4,4 \pm 15,1$	0,122
FEF _{25–75}	$70,6 \pm 26,8$	$70,8 \pm 30,2$	$+2,9 \pm 17,6$	0,396
DLCO	$61,5 \pm 19,6$	$66,0 \pm 23,7$	$+4,5 \pm 15,96$	0,125
6DYM	325 ± 107	$314,7 \pm 106,1$	$-29,5 \pm 112,6$	0,483
Test öncesi sO ₂	$94,5 \pm 2,5$	$94,8 \pm 3,2$	$-0,6 \pm 2,0$	0,458
Test sonrası sO ₂	$84,7 \pm 5,9$	$82,3 \pm 8,2$	$-2,5 \pm 6,4$	0,307

Radyolojik değerlendirme sonuçlarında, İAH tanı anında hastaların %38,7'sinde (n = 12) NSIP (nonsiplastik interstisyel pnömoni) paterni, %25,8'inde (n = 8) UIP (usual interstitial pneumonia) paterni, %25,8'inde (n = 8) LIP (lenfoid interstisyel pnömoni) paterni ve %9,7'sinde (n = 3) OP (organize pnömoni) paterni tespit edilmiştir. (Tablo 12)

Tablo 12. Sjögren Sendromu İAH'lı Hastalarda Tanı Zamanı Pulmoner Değerlendirme ve Radyolojik Bulgular

Radyolojik tutulum tipi, n (%)	SJS-İAH (n=31)
NSIP	12 (38,7)
UIP	8 (25,8)
LIP	8 (25,8)
OP	3 (9,7)

Hastalık durumuna göre yapılan değerlendirmede, İAH hastalarının %9,7'sinde (n=3) tam düzelme, %32,3'ünde (n=10) kısmi düzelme, %45,2'sinde (n=14) stabil hastalık ve %12,9'unda (n=4) kötüleşme gözlenmiştir. (Tablo 13)

Tablo 13. Çalışmaya katılan İAH grubunun mevcut durumu

İAH durumu, n (%)	
Tam düzelme	3 (9,7)
Kısmi düzelme	10 (32,3)
Stabil hastalık	14 (45,2)
Kötüleşme	4 (12,9)

Sjögren sendromu hastalarının ESSDAI skorlarına bakıldığında, İAH bulunan hastalarda ortanca 14 (IQR: 10–17), İAH olmayan hastalarda ise 2 (IQR: 0–

7,75) olarak bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). ESSDAI değişimi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,201$).

Pulmoner dışı ESSDAI ortanca skorları İAH bulunan grupta 2,5 (IQR: 0–5,25), İAH olmayan grupta ise 2,0 (IQR: 0–7,0) olarak bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,912$). Ancak, pulmoner dışı ESSDAI değişimi her iki grup için de anlamlı bir azalma göstermiştir ($p<0,001$). Hem İAH bulunan hem de İAH bulunmayan gruplarda son kontrol sırasında non-pulmoner ESSDAI skorları başlangıca göre anlamlı olarak düşmüştür (İAH olan $p=0,003$; İAH olmayan $p=0,007$).

Pulmoner ESSDAI ise İAH bulunan grupta ortanca 10 (IQR: 10–11,25), İAH olmayan grupta ise 0 olarak saptanmış ve bu fark anlamlıdır ($p<0,001$). Pulmoner ESSDAI değişimi de İAH bulunan grupta anlamlı bir kötüleşme göstermiştir ($p=0,037$).

ESSPRI skorları açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,429$). Ancak, her iki grupta da ESSPRI değişiminde anlamlı azalmalar tespit edilmiştir. İAH bulunmayan hastaların 24'ünde (%85,7), İAH bulunan hastaların ise 23'ünde (%74,2) ESSPRI skorları azalmıştır. Bu azalma İAH olmayan grupta daha belirgindir ($p<0,001$). (Tablo 14)

Tablo 14. Çalışmaya katılan hastaların ESSDAI ve ESSPRI skorları ve değişimleri

	Sjögren toplam (n=59)	İAH var (n=31)	İAH yok (n=28)	P
ESSDAI, ortanca (IQR)	10 (2–14)	14 (10–17)	2 (0–7,75)	<0,001
ESSDAI değişim	-2 (-4–2)	0 (-5–5)	-2 (-4–0)	0,201
Pulmoner dışı ESSDAI, ortanca (IQR)	2 (0–6)	2,5 (0–5,25)	2,0 (0–7,0)	0,912
Pulmoner dışı ESSDAI değişim	-2 (-4–0)	-2 (-3,25–0)	-2 (-4–0)	<0,001
Pulmoner ESSDAI, ortanca (IQR)	5 (0–10)	10 (10–11,25)	0 (0)	<0,001
Pulmoner ESSDAI değişim	0 (0–5)	0 (0–6,250)	0 (0)	0,037
ESSPRI, ortanca (IQR)	4,3 (3,3–5,3)	4,7 (3,7–5,3)	4,3 (2,8–5,6)	0,429
ESSPRI değişim	-2 (-3,3–-0,6)	-1,7 (-2,7–-1,0)	-2,0 (-4,4–-0,6)	<0,001

4. 3. Tedavi

Çalışmaya katılan toplam 59 Sjögren sendromu hastasında kullanılan tedavi seçenekleri, İAH bulunan ve bulunmayan gruplar arasında karşılaştırılmıştır. (Tablo 15)

Steroid kullanımı, İAH bulunan hastaların %80,6'sında (n=25) mevcutken, İAH olmayan hastaların %39,3'ünde (n=11) görülmüş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,003). Hidroksiklorokin (HCQ) kullanımı ise İAH bulunan grupta %67,7 (n=21), İAH olmayan grupta %100 (n=28) oranında tespit edilmiş olup, bu fark da anlamlıdır (p=0,003).

Azatioprin (AZA) kullanımı, İAH bulunan hastaların %35,5'inde (n=11), İAH olmayan hastaların %17,9'unda (n=5) saptanmış; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,220).

Mikofenolat mofetil (MMF) kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur. İAH bulunan hastaların %64,5'inde (n=20) MMF kullanılırken, İAH olmayan hastaların yalnızca %3,6'sında (n=1) bu ilaç kullanılmıştır ($p<0,001$).

Siklofosfamid (CYC) kullanımı da İAH bulunan grupta %25,8 (n=8) oranında görülmüş olup, İAH olmayan grupta hiç kullanılmamıştır ($p=0,012$).

Rituksimab (RTX) kullanımı ise her iki grupta da benzer oranlarda bulunmuştur (%9,7 vs. %3,6) ve istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir ($p=0,680$). (Tablo 15)

Tablo 15. Sjögren Sendromunda Tedavide Kullanılan İlaçlar

	Sjögren toplam (n=59)	İAH var (n=31)	İAH yok (n=28)	p
Kullanılan tedaviler, n (%)				
Steroid	36 (61,0)	25 (80,6)	11 (39,3)	0,003
HCQ	49 (83,1)	21 (67,7)	28 (100)	0,003
AZA	16 (27,1)	11 (35,5)	5 (17,9)	0,220
MMF	21 (35,6)	20 (64,5)	1 (3,6)	<0,001
CYC	8 (13,6)	8 (25,8)	0	0,012
RTX	4 (6,8)	3 (9,7)	1 (3,6)	0,680

4. 3. 1. Steroid

Toplamda 36 Sjögren sendromu hastası steroid tedavisi almış olup, bunların 25'inde İAH mevcuttu. Tedavi basamağı açısından, İAH bulunan hastaların %84,0'ü (n=21) birinci basamak steroid tedavisi alırken, İAH olmayan grupta bu

oran %63,6 (n=7) olarak tespit edilmiş olup, gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,358). İkinci basamak tedavi alan hastalar ise İAH grubunda %16,0 (n=4), İAH olmayan grupta %36,4 (n=4) oranında görülmüştür.

Son kontrollerde steroid kullanımına bakıldığında, İAH bulunan hastaların %56'sı (n=14), İAH olmayan hastaların ise %27,3'ü (n=3) steroid tedavisine devam etmekteydi (p=0,219). Steroid dozu açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamış olup, İAH bulunan hastalarda ortalama steroid dozu 5,0 mg/gün (IQR: 2,5–8,125), İAH olmayan grupta ise 5,0 mg/gün (IQR: 5,0) olarak saptanmıştır (p=0,859).

Steroid kullanım süresi açısından da gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. İAH bulunan hastalarda ortalama steroid kullanım süresi 29,0 ay (IQR: 1,4–113,4), İAH olmayan hastalarda ise 12,1 ay (IQR: 0,95–156,8) olarak tespit edilmiştir (p=0,773).

Steroid tedavisinin kesilme nedenleri incelendiğinde, tedaviyi tamamlayarak bırakanların oranı İAH bulunan hastalarda %100 (n=11), İAH olmayan hastalarda ise %62,5 (n=5) olarak bulunmuş, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır (p=0,086). İAH olmayan grupta bir hasta (%12,5) tedaviye etkisizlik nedeniyle son vermiş, iki hasta (%25,0) ise yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakmıştır. Steroid tedavisine bağlı yan etkiler arasında bir hastada avasküler nekroz ve bir hastada gastrointestinal intolerans bildirilmiştir. (Tablo 16)

Tablo 16. Steroid tedavisi.

	Sjögren toplam (n=36)	İAH var (n=25)	İAH yok (n=11)	p
Tedavi basamağı, n (%)				0,358
Birinci basamak	28 (77,8)	21 (84,0)	7 (63,6)	
İkinci basamak	8 (22,2)	4 (16,0)	4 (36,4)	
Son kontrol				
Steroid kullanımı, n (%)	17 (47,2)	14 (56)	3 (27,3)	0,219
Steroid dozu, mg/gün, ortanca (IQR)	5,0 (2,5–6,25)	5,0 (2,5–8,125)	5,0 (5,0)	0,859
Steroid kullanma süresi, ay, ortanca (IQR)	25,6 (1,25–116,1)	29,0 (1,4–113,4)	12,1 (0,95–156,8)	0,773
Steroid kesilme sebebi, n (%)				0,086
Tedavinin tamamlaması	16 (84,2)	11 (100)	5 (62,5)	
Etkisizlik	1 (5,3)	0	1 (12,5)	
Yan etki	2 (10,5)	0	2 (25,0)	

4. 3. 2. Hidroksiklorokin

Toplamda 49 Sjögren sendromu hastası HCQ tedavisi almış olup, bunların 21’inde İAH mevcuttu. Tedavi basamağı açısından, HCQ birinci basamak tedavi olarak İAH bulunan hastaların %90,5’inde (n=19), İAH olmayan hastaların ise %96,4’ünde (n=27) kullanılmıştır (p=0,569). İkinci basamak tedavi oranları ise İAH bulunan grupta %9,5 (n=2), İAH olmayan grupta ise %3,6 (n=1) olarak tespit edilmiştir.

Son kontrollerde HCQ kullanımına bakıldığında, İAH bulunan hastaların %61,9’u (n=13), İAH olmayan hastaların ise %85,7’si (n=24) HCQ tedavisine devam etmekteydi (p=0,114). HCQ dozu açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,001). İAH bulunan hastalarda ortalama HCQ dozu 400 mg/gün

(IQR: 400), İAH olmayan grupta ise 200 mg/gün (IQR: 200–300) olarak tespit edilmiştir.

HCQ kullanım süresi açısından ise gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. İAH bulunan hastalarda ortalama HCQ kullanım süresi 55,2 ay (IQR: 30,0–146,4), İAH olmayan grupta ise 109,5 ay (IQR: 54,9–157,0) olarak saptanmıştır ($p=0,353$).

HCQ kesilme nedenleri incelendiğinde, her iki grupta da tedaviyi tamamlayarak bırakanların oranı %25'tir ($p=0,822$). İAH bulunan grupta %25 ($n=2$) oranında tedavi etkisizlik nedeniyle kesilirken, İAH olmayan grupta bu oran %0 olmuştur. Yan etkiler nedeniyle HCQ kesilen hastaların oranı, İAH bulunan grupta %50 ($n=4$), İAH olmayan grupta ise %75 ($n=3$) olarak tespit edilmiştir.

HCQ'ya bağlı yan etkiler arasında bir hastada döküntü, bir hastada gastrointestinal intolerans, iki hastada görme bozukluğu, bir hastada kusma, bir hastada pankreatit ve bir hastada sitopeni bildirilmiştir. (Tablo 17)

Tablo 17. Hidroksiklorokin Tedavisi

	Sjögren toplam (n=49)	İAH var (n=21)	İAH yok (n=28)	p
Tedavi basamağı, n (%)				0,569
Birinci basamak	46 (93,9)	19 (90,5)	27 (96,4)	
İkinci basamak	3 (6,1)	2 (9,5)	1 (3,6)	
Son kontrol				
HCQ kullanımı, n (%)	37 (75,5)	13 (61,9)	24 (85,7)	0,114
HCQ dozu, mg/gün, ortanca (IQR)	300 (200–400)	400 (400)	200 (200–300)	0,001
HCQ kullanma süresi, ay, ortanca (IQR)	93,5 (36,0–152,0)	55,2 (30,0–146,4)	109,5 (54,9–157,0)	0,353
HCQ kesilme sebebi, n (%)				
Tedavinin tamamlaması	3 (25)	2 (25)	1 (25)	0,589
Etkisizlik	2 (16,7)	2 (25)	0	
Yan etki	7 (58,3)	4 (50)	3 (75)	

4. 3. 3. Azatiyoprin

Toplamda 16 Sjögren sendromu hastası AZA tedavisi almış olup, bunların 11'inde İAH mevcuttu. Tedavi basamağı açısından, İAH bulunan hastaların %36,4'ü (n=4) birinci basamak AZA tedavisi alırken, İAH olmayan grupta bu oran %60 (n=3) olarak tespit edilmiştir (p=0,139). İkinci basamak tedavi alan hastaların oranı, İAH bulunan grupta %63,6 (n=7) iken, İAH olmayan grupta %20 (n=1) olarak bulunmuştur. Üçüncü basamak ve sonrası tedavi alan tek hasta ise İAH olmayan grupta yer almaktadır.

Son kontrollerde AZA kullanımına bakıldığında, İAH bulunan hastaların %36,4'ü (n=4) ve İAH olmayan hastaların %60'ı (n=3) AZA tedavisine devam etmekteydi; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,734). AZA

dozu her iki grupta da ortalanca 100 mg/gün olarak belirlenmiş olup, gruplar arasında fark gözlenmemiştir ($p=1,000$).

AZA kullanım süresi açısından ise, İAH bulunan hastalarda ortalanca kullanım süresi 42,3 ay (IQR: 2,6–59,2), İAH olmayan grupta ise 3,0 ay (IQR: 1,5–22,6) olarak saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,09$).

AZA kesilme nedenleri incelendiğinde, tedaviyi tamamlayarak bırakan hastalar yalnızca İAH bulunan grupta olup, bu oran %14,3'tür ($n=1$). Etkisizlik nedeniyle AZA tedavisini bırakan hastaların oranı İAH bulunan grupta %57,1 ($n=4$), İAH olmayan grupta ise %50 ($n=1$) olarak tespit edilmiştir. Yan etkiler nedeniyle AZA tedavisini bırakan hastaların oranı, İAH bulunan grupta %28,6 ($n=2$), İAH olmayan grupta ise %50 ($n=1$) olarak bulunmuştur.

AZA kullanımına bağlı bildirilen yan etkiler arasında bir hastada bulantı, bir hastada kusma ve bir hastada pankreatit görülmüştür. (Tablo 18)

Tablo 18. Azatioprin Tedavisi

	Sjögren toplam (n=16)	İAH var (n=11)	İAH yok (n=5)	P
Tedavi basamağı, n (%)				
Birinci basamak	7 (43,8)	4 (36,4)	3 (60,0)	0,139
İkinci basamak	8 (50)	7 (63,6)	1 (20,0)	
Üçüncü veya sonrası basamak	1 (6,3)	0	1 (20,0)	
Son kontrol				
AZA kullanımı, n (%)	7 (43,8)	4 (36,4)	3 (60)	0,734
AZA dozu, mg/gün, ortanca (IQR)	100 (100)	100 (100)	100 (100)	1,000
AZA kullanma süresi, ay, ortanca (IQR)	17,7 (1,4–56,7)	42,3 (2,6–59,2)	3,0 (1,5–22,6)	0,09*
AZA kesilme sebebi, n (%)				
Tedavinin tamamlaması	1 (11,1)	1 (14,3)	0	0,773
Etkisizlik	5 (55,6)	4 (57,1)	1 (50)	
Yan etki	3 (33,3)	2 (28,6)	1 (50)	

4. 3. 4. Mikofenolat mofetil

İAH'ı olan 20 hastanın tedavi sürecinde, %40'ı (n=8) birinci basamak, %25'i (n=5) ikinci basamak ve %35'i (n=7) üçüncü veya sonrası basamak tedavi olarak MMF kullanmıştır. Son kontrollerde, İAH bulunan hastaların %85'i (n=17) MMF tedavisine devam etmekteydi. MMF dozu ortanca 1,5 g/gün (IQR: 1,0–2,0) olarak belirlenmiştir. MMF kullanım süresi ise ortanca 21,4 ay (IQR: 0,7–50,2) olarak saptanmıştır. MMF kesilme nedenleri incelendiğinde, hastaların %33,3'ü (n=1) tedaviyi tamamlayarak bırakmış, %33,3'ü (n=1) etkisizlik nedeniyle MMF tedavisini sonlandırmış, %33,3'ü ise yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakmıştır. MMF kullanımına bağlı bildirilen yan etkiler arasında bir hastada alt solunum yolu enfeksiyonu tespit edilmiştir. (Tablo 19)

Tablo 19. Mikofenolat Mofetil Tedavisi

	İAH var (n=20)
Tedavi basamağı, n (%)	
Birinci basamak	8 (40)
İkinci basamak	5 (25)
Üçüncü veya sonrası basamak	7 (35)
Son kontrol	
MMF kullanımı, n (%)	17 (85)
MMF dozu, g/gün, ortanca (IQR)	1,5 (1,0–2,0)
MMF kullanma süresi, ay, ortanca (IQR)	21,4 (0,7–50,2)
MMF kesilme sebebi, n (%)	
Tedavinin tamamlaması	1 (33,3)
Etkisizlik	1 (33,3)
Yan etki	1 (33,3)

4. 3. 5. Siklofosfamid

İAH'ı olan 8 hastanın tedavi sürecinde, %25'i (n=2) birinci basamak, %62,5'i (n=5) ikinci basamak ve %12,5'i (n=1) üçüncü veya sonrası basamak tedavi olarak CYC kullanmıştır. Son kontrollerde İAH bulunan hastaların %25'i (n=2) halen CYC tedavisine devam etmekteydi. CYC kullanım süresi ortanca 8,3 ay (IQR: 0,075–22,7) olarak belirlenmiştir. Kümülatif CYC dozu ise ortanca 8,0 g (IQR: 6,0–9,6) olarak tespit edilmiştir. CYC kesilme nedenleri incelendiğinde, hastaların %83,3'ü (n=5) tedaviyi tamamlayarak bırakmıştır, %16,7'si (n=1) ise etkisizlik nedeniyle tedaviyi sonlandırmıştır. CYC tedavisine bağlı herhangi bir yan etki bildirilmemiştir. (Tablo 20)

Tablo 20. Siklofosamid Tedavisi

	İAH var (n=8)
Tedavi basamağı, n (%)	
Birinci basamak	2 (25)
İkinci basamak	5 (62,5)
Üçüncü veya sonrası basamak	1 (12,5)
Son kontrol	
CYC kullanımı, n (%)	2 (25)
Kümülatif CYC dozu, g, ortanca (IQR)	8,0 (6,0–9,6)
CYC kullanma süresi, ay, ortanca (IQR)	8,3 (0,075–22,7)
CYC kesilme sebebi, n (%)	
Tedavinin tamamlaması	5 (83,3)
Etkisizlik	1 (16,7)
Yan etki	0

4. 4. SP-D

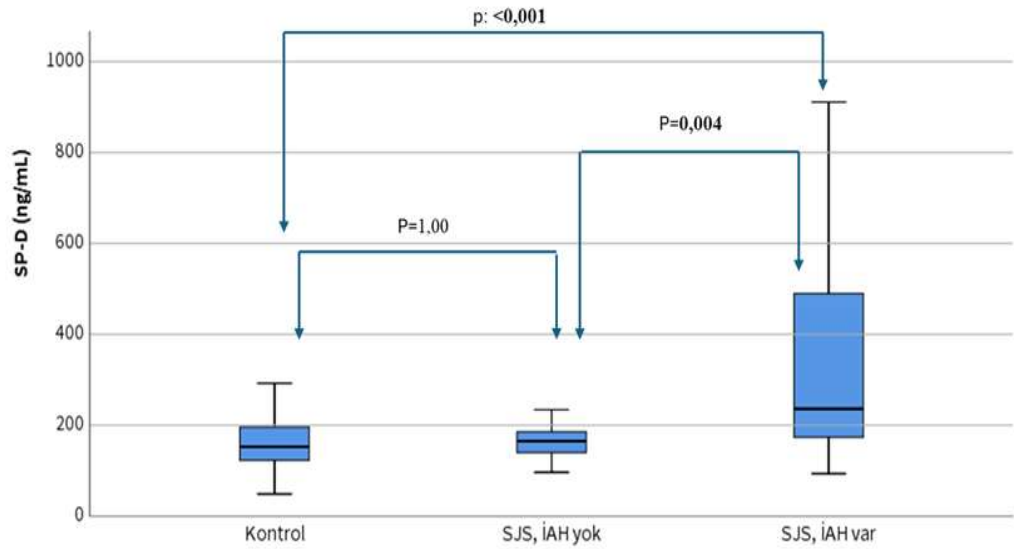
Çalışmaya katılan Sjögren sendromu hastalarında SP-D düzeyleri incelendiğinde, İAH bulunan grupta ortanca SP-D düzeyi 236,22 ng/mL (IQR: 168,92–547,78), İAH olmayan grupta ise 165,27 ng/mL (IQR: 140,07–186,30) olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise ortanca SP-D düzeyi 153,05 ng/mL (IQR: 114,93–196,61) olarak saptanmıştır. SP-D düzeyleri açısından minimum ve maksimum değerler incelendiğinde, İAH bulunan grupta SP-D düzeyleri 93,81 ng/mL ile 1004,57 ng/mL arasında değişmekte, İAH olmayan grupta ise 96,96 ng/mL ile 795,62 ng/mL arasında olduğu gözlenmiştir. Kontrol grubunda ise SP-D düzeyleri 49,27 ng/mL ile 414,82 ng/mL arasında değişmektedir.

Gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. İAH bulunan grup ile İAH olmayan grup arasında SP-D düzeyleri açısından anlamlı bir fark mevcuttur ($p=0,004$). İAH bulunan hastalarda SP-D düzeyleri, kontrol grubuna kıyasla da anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Kontrol grubu ile

İAH olmayan grup arasında ise SP-D düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=1,00). (Tablo 21)

Tablo 21. Çalışmaya katılan hastaların Sürfactan Protein- D Düzeyleri

	Toplam (n=88)	İAH var (n=31)	İAH yok (n=28)	Kontrol (n=29)	P
Ortanca	172,81	236,22	165,27	153,05	Kontrol vs. İAH olmayan: 1,00 Kontrol vs. İAH olan: <0,001 İAH olan ve olmayan: 0,004
IQR	141,26– 238,38	168,92– 547,78	140,07– 186,30	114,93– 196,61	
Min	49,27	93,81	96,96	49,27	
Max	1004,57	1004,57	795,62	414,82	



Şekil 4. Kontrol, İAH olmayan ve İAH olan SJS gruplarında serum SP-D düzeylerinin karşılaştırılması.

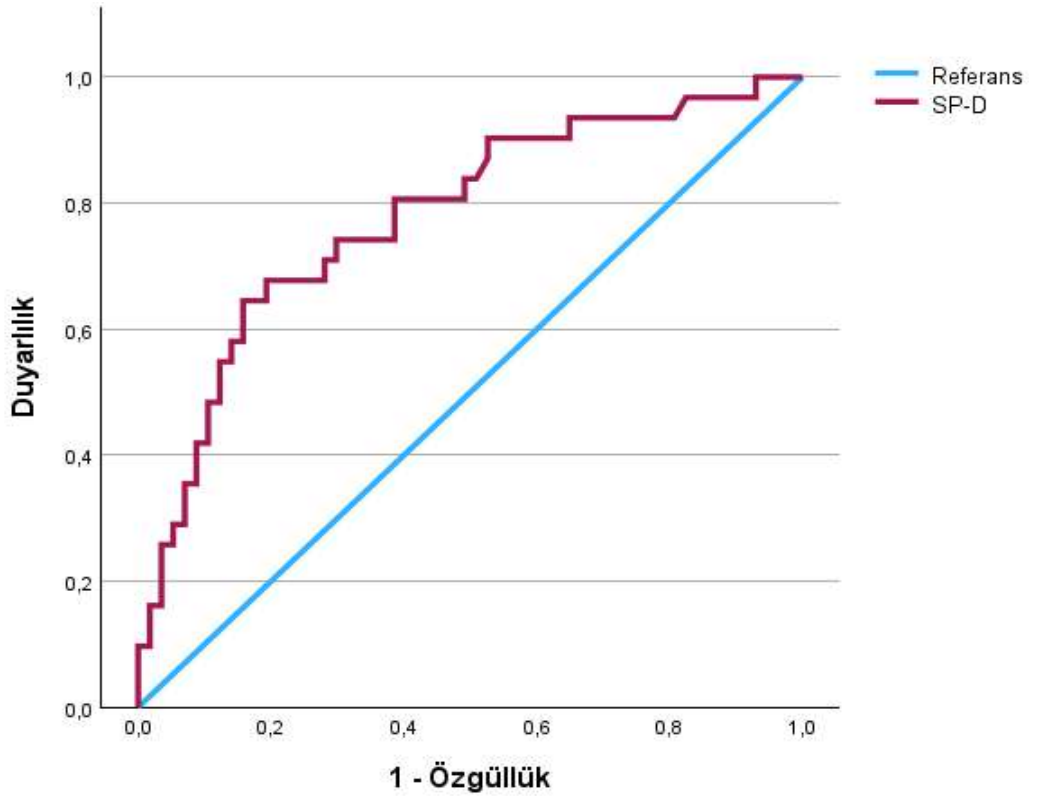
4. 4. 1. ROC analizi

SP-D'nin İAH olan ve olmayan Sjögren sendromu hastalarını ayırt etmedeki AUC değeri 0,778 olup, bu sonuç SP-D'nin ayırt edici gücünün iyi olduğunu göstermektedir (p<0,001). AUC'nin %95 güven aralığı ise 0,674 ile 0,882 arasındadır.

SP-D eşik değerleri incelendiğinde, tarama eşiği olarak belirlenen 161 ng/mL düzeyinde duyarlılık %90, özgüllük %47 olarak tespit edilmiş olup, bu eşik, hastalığı atlamama amacıyla yüksek duyarlılık sağlar. Optimal eşik olan 199 ng/mL düzeyinde, duyarlılık %74, özgüllük %61 olup hem tarama hem de tanı için dengeli bir seçenek sunar. Tanısal eşik olan 235 ng/mL ise %55 duyarlılık ve %88 özgüllük ile tanı koyma açısından daha spesifik bir değerdir. (Tablo 22)

	Eşik değer (ng/mL)	Duyarlılık (%95 GA)	Özgüllük (%95 GA)	Pozitif LR	Negatif LR
Tarama	161	0,90 (0,80–1,00)	0,47 (0,34–0,60)	1,7	0,21
Optimal	199	0,74 (0,59–0,90)	0,61 (0,49–0,74)	1,92	0,42
Tanısal	235	0,55 (0,37–0,72)	0,88 (0,79–0,96)	4,46	0,52

Tablo 22. SP-D ROC Analizi



Şekil 5. SP-D'nin SJS-İAH tanısı için ROC eğrisi.

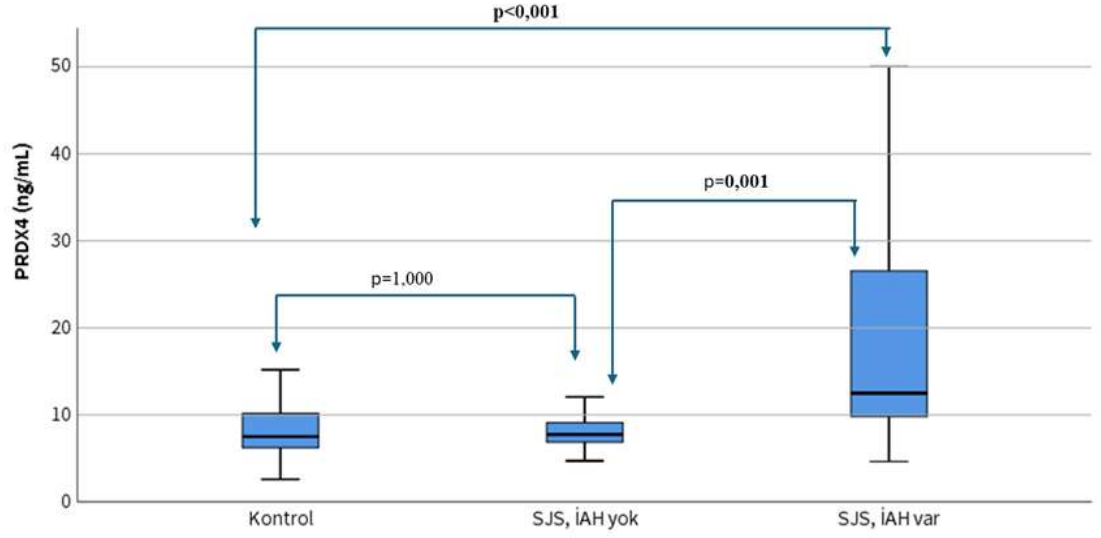
4. 5. PRDX-4

Sjögren sendromu hastalarında PRDX-4 düzeyleri incelendiğinde, İAH bulunan grupta ortalama PRDX-4 düzeyi 12,5 ng/mL (IQR: 9,55–28,34), İAH olmayan grupta 7,76 ng/mL (IQR: 6,85–9,18) ve kontrol grubunda ise 7,52 ng/mL (IQR: 5,96–10,36) olarak tespit edilmiştir. PRDX-4 düzeylerinin minimum ve maksimum değerleri incelendiğinde, İAH bulunan grupta PRDX-4 düzeyleri 4,66 ng/mL ile 54,14 ng/mL arasında değişirken, İAH olmayan grupta 4,73 ng/mL ile 51,8 ng/mL arasında değişmiştir. Kontrol grubunda ise PRDX-4 düzeyleri 2,62 ng/mL ile 26,52 ng/mL arasında değişiklik göstermiştir.

Gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. İAH bulunan grup ile İAH olmayan grup arasında PRDX-4 düzeyleri açısından anlamlı bir fark mevcuttur ($p=0,001$). Ayrıca, İAH bulunan hastalarda PRDX-4 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Kontrol grubu ile İAH olmayan grup arasında ise PRDX-4 düzeyleri açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=1,000$). (Tablo 23)

Tablo 23. Çalışmaya katılan hastaların PRDX-4 Düzeyleri

	Toplam (n=88)	İAH var (n=31)	İAH yok (n=28)	Kontrol (n=29)	P
Ortanca	8,74	12,5	7,76	7,52	Kontrol vs. İAH olmayan: 1,000 Kontrol vs. İAH olan: <0,001 İAH yok vs. İAH olan: 0,001
IQR	6,97– 12,00	9,55– 28,34	6,85– 9,18	5,96– 10,36	
Min	2,62	4,66	4,73	2,62	
Max	54,14	54,14	51,8	26,52	



Şekil 6. Kontrol, İAH olmayan ve İAH olan SJS gruplarında serum PRDX-4 düzeylerinin karşılaştırılması.

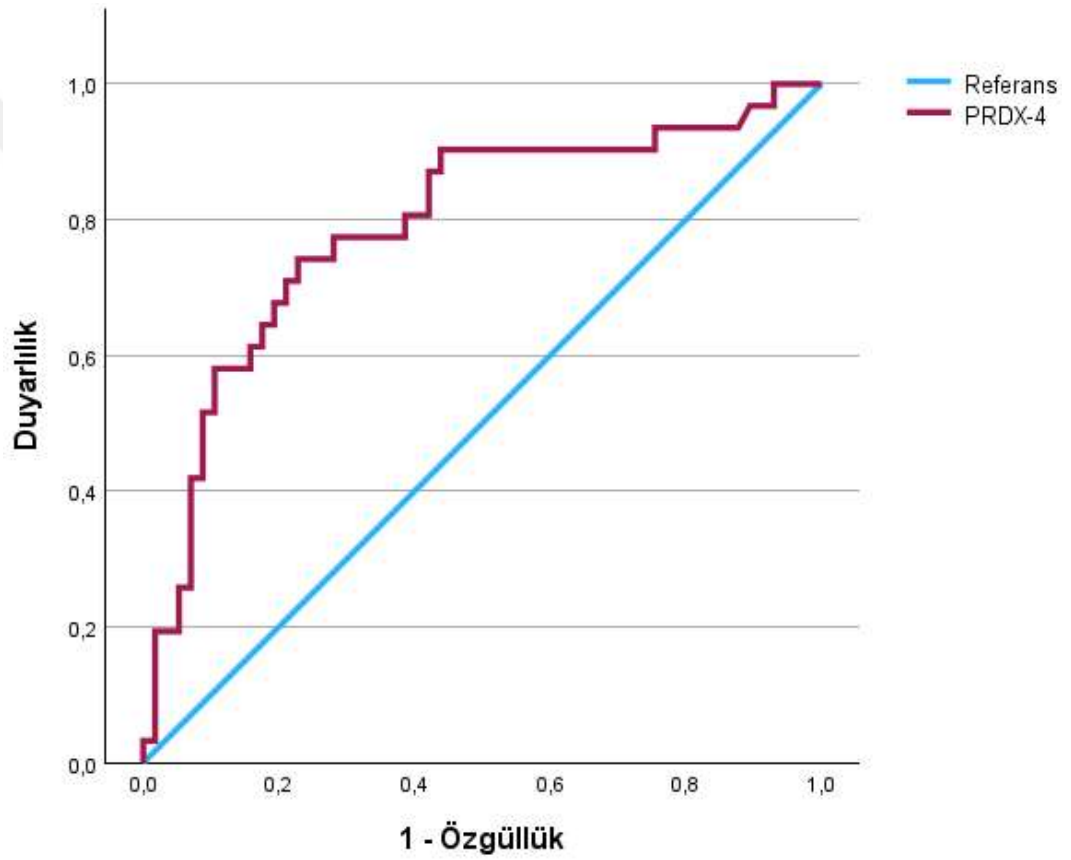
4. 5. 1. ROC analizi

PRDX-4 için AUC değeri 0,790 olup, bu değer PRDX-4'ün ayırt edici gücünün iyi olduğunu işaret etmektedir ($p<0,001$). AUC'nin %95 güven aralığı 0,686 ile 0,894 arasında değişmektedir.

PRDX-4 için belirlenen eşik değerler incelendiğinde, tarama eşiği olan 7,67 ng/mL düzeyinde duyarlılık %90, özgüllük %56 olarak belirlenmiş olup, bu değer tarama amacıyla yüksek duyarlılık sağlarken özgüllük daha düşüktür (LR+ 2,06; LR- 0,17). Optimal eşik olan 10,0 ng/mL'de duyarlılık %74, özgüllük %77 ile daha dengeli bir sonuç sunmakta ve hem tarama hem tanı için uygundur (LR+ 3,25; LR- 0,33). Tanısal eşik olarak belirlenen 11,56 ng/mL'de ise duyarlılık %55, özgüllük %89 olup, bu değer daha spesifik bir tanı koyma aracı olarak kullanılabilir (LR+ 5,21; LR- 0,50). (Tablo 24)

Tablo 24. Serum PRDX-4 düzeyleri için farklı eşik değerlerin özellikleri.

	Eşik değeri (ng/mL)	Duyarlılık (%95 GA)	Özgüllük (%95 GA)	Pozitif LR	Negatif LR
Tarama	7,67	0,90 (0,75-0,97)	0,56 (0,43-0,68)	2,06	0,17
Optimal	10,0	0,74 (0,57-0,86)	0,77 (0,65-0,86)	3,25	0,33
Tanısal	11,56	0,55 (0,38-0,71)	0,89 (0,79-0,95)	5,21	0,50



Şekil 7. PRDX-4'ün SJS-İAH tanısı için ROC eğrisi.

5. TARTIŞMA

5. 1. Sosyo-demografik Özellikler ve Risk Faktörleri

Sjögren sendromu (SJS), sikka semptomları ve eklem ağrılarının ön planda olduğu, ancak çeşitli sistemik tutulumlarla seyreden progresif bir otoimmün hastalıktır. Kadınlarda erkeklere oranla yaklaşık dokuz kat daha sık görülmektedir ve hastalığın birincisi 20'li yaşlarda, ikincisi ise 50'li yaşlarda iki pik dönemi vardır [1, 14]. SJS hastalarında İAH tanısı SJS tanı anında, öncesinde ya da sonrasında konulabilir. Ancak İAH tanısı alan hastalarda tanı anındaki yaş İAH olmayanlara oranla daha yüksektir [169].

Çalışmamızda hastaların %83,1'i kadın, %16,9'u erkek olarak bulunmuş ve hastaların yaşları 30 ile 79 arasında değişmiştir. İAH olan SJS hastalarının tanı yaşı genellikle İAH olmayanlara göre daha ileri yaşlarda olmaktadır. Çalışmamızda İAH bulunan hastaların tanı yaşı ortalama $52,7 \pm 12,6$ yıl, İAH olmayanların tanı yaşı ise $48,3 \pm 10,7$ yıl olarak bulunmuştur. Tanı gecikme süresi, İAH bulunan grupta ortalama süre 4,0 ay, İAH olmayan grupta ise 3,3 ay olarak saptanmış, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı olmasa da klinik olarak anlamlı bulunmuş ve literatürdeki verilerde uyumaktadır. Ancak, hasta sayısının artırıldığı daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sigara kullanımı, SJS hastalarında akciğer tutulumunda önemli bir risk faktörü olarak gösterilmiştir. Yazısız ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı çalışmada, sigara kullanımı ve erkek cinsiyetin, SJS hastalarında akciğer tutulumunu artırdığı bildirilmiştir [180]. Çalışmamızda, sigara kullanımı açısından İAH bulunan grupta

hastaların %67,7'si hiç sigara içmemiş, %29,0'u sigarayı bırakmış ve %3,2'si aktif sigara içicisiyken; İAH olmayan grupta %60,7'si hiç sigara içmemiş, %35,7'si sigarayı bırakmış ve %3,6'sı aktif sigara içicisiydi ($p = 0,851$). Bununla birlikte, sigara paket-yılı açısından İAH bulunan grupta ortanca değer 27,5 (IQR: 22,5–38,75) iken, İAH olmayan grupta 10 (IQR: 5–20) olarak bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$).

5. 2. Diğer Sistemik Bulgular

SJS glandüler tutulumun yanı sıra birçok sistemik tutulum da yapmaktadır ve buna bağlı çok geniş bir yelpazede belirtiler ortaya çıkmaktadır. Ağız ve göz kuruluğu ile seyreden sicca belirtileri SJS'nin en sık belirtileridir.[40, 43] SJS hastalarında ağız kuruluğu belirtileri %90 göz kuruluğu belirtileri %95'e kadar oranda bulunabilir. [46, 170] SJS'nin diğer belirtileri incelendiğinde lenfadenopati sıklığı tanı anında %26 olarak bulunmuştur. [46] Kas-iskelet sistemi tutulumu da oldukça sıktır ve belirtileri vakaların %75'ine kadar görülebilmektedir. [46, 47, 62] Cilt bulguları SJS hastalarının yaklaşık %14-16' sında görülmektedir.[171-173] SJS hastalarında renal tutulum %10'un altında görülmektedir. [53, 174] Hematolojik tutulum olan SJS hastaları tüm vakaların yaklaşık %10-15'ini oluşturmaktadır. [46, 171]

İAH gelişen SJS hastalarında akciğer dışı tutulumlar ele alındığında İAH olmayan gruba oranla bazı belirtilerin daha fazla görüldüğü ortaya konulmuştur. La Rocca ve arkadaşlarının 2019-2023 yılları arasında yaptıkları çalışmada hematolojik anormalliklerin, cilt tutulumları, eklem tutulumları ve reynaud fenomeninin İAH bulunan hasta grubunda bulunmayanlara göre arttığı gösterilmiştir. [169] Roca ve

arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı çalışmada ise reynaud fenomeni ve sindirim sistemi belirtilerinin İAH olan grupta bulunmayanlara oranla arttığı sonucuna ulaşılmıştır.[175] Bununla birlikte 1996-2018 yılları arasında yapılan yayınlardan yararlanılarak Sambataro ve arkadaşlarının yaptığı bir derlemede İAH bulunan ve bulunmayan SJS hastalar karşılaştırıldığında ek klinik bulgu açısından herhangi bir farklılık görülmediği belirtilmiştir.[176] 2016-2019 yılları arasında Lin ve ark. yaptığı çalışmada İAH olan grupta mukokutanöz tutulum, reynaud fenomeni ve hematolojik tutulumun daha fazla olduğu sonucuna ulaşılmıştır. [1]

Yaptığımız çalışmada göz kuruluğu SJS hastalarında %84,7, ağız kuruluğu belirtisi %62,7 sıklığında bulunmuştur. İAH olan ve olmayan grupların karşılaştırılmasında ise sikka belirtilerinin sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (göz kuruluğu için $p=0,576$, ağız kuruluğu için $p=0,612$) Bulgularımız literatür taraması ile uyumludur. Diğer belirtiler değerlendirildiğinde ise lenfadenopati tüm hasta grubunda %23,7, İAH'lı grupta %32,3 İAH olmayan grupta %14,3 bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,791$). Tanı anında SJS hastalarında renal tutulum %6,8, cilt tutulumu %1,7, hematolojik tutulum %14 olarak bulunmuştur. İAH birlikteliği ile değerlendirildiğinde İAH bulunan ve bulunmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (renal $p=0,191$, cilt $p=0,959$, hematolojik $p=0,564$). Lenfadenopati, renal ve hematolojik tutulum sıklığı açısından tüm hasta grubunun verileri literatür taramasıyla uyumlu bulunmuş, cilt tutulum oranının literatürle uyuşmadığı değerlendirilmiştir. İAH'ın diğer belirtilerle birlikteliği değerlendirildiğinde İAH olmayan grupla farklılık saptanmamıştır.

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) hastalık aktivitesi ile nonspesifik yükselmekle beraber >50 mm/saat üzeri yükseklik, ekstraplandüler tutulum varlığında daha sık görülür. C reaktif protein (CRP) SJS da tanısal ve prognostik açıdan nonspesifik, değişken bir belirteçtir. [110, 177] Ancak yapılan bazı çalışmalarda ESR-CRP artışı ile İAH tutulumunun korele olarak arttığı saptanmış olup [1, 178], bizim çalışmamızda da ESR düzeyi istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmasa da İAH olan grupta daha fazla saptanmıştır. CRP düzeyleri için yapılan değerlendirmede İAH olan grupta diğerine oranla yüksek bulunmuş istatistiksel açıdan anlamlı olarak yorumlanmıştır. Çalışmamız literatürle uyumludur.

Nötrofil/lenfosit oranı (NLR), Sistemik immün inflamasyon indexi (SII) ve Systemic Inflammation Response Index (SIRI) bir hastada inflamatuvar durumu değerlendirme amaçlı kullanılan bir parametrelerdir. Kardiyak, malignite, inflamatuvar ve enfeksiyöz durumlarda prognostik önem arz edebilirler. [179, 180] Mangoni ve ark. Yaptığı immünolojik hastalıklardaki SII değerlendirmesinde hastalık aktivitesi ile pozitif arttığı saptanmıştır[180]. Zhang ve ark. 2021 de yaptığı retrospektif bir çalışmada; 2009-2020 yıllarında başvuran Sjs hastalarında NLR; İAH için risk faktörü olup yüksekliğinde prognostik açıdan kötü prognoz oluşturduğu saptanmıştır[181]. Ancak bizim çalışmamızda gruplar arasında İAH olan hasta grubunda İAH olmayanlara göre parametrelerde artış mevcut olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

SJS için görülen hematolojik bulgulardan biri anemidir. Kronik inflamasyona ikincil anemiler gelişebileceği gibi ek hastalıklarla sonucu ortaya çıkan, ilaç

toksisitesi ile tetiklenen ya da kronik hastalıkların getirdiği vitamin eksiklikleriyle oluşan anemiler de görülebilir. Baimpa ve arkadaşlarının 536 hasta ile yaptığı çalışmada 153 (%28,5) hastada tanı anında Hgb düzeyi 12g/dL'nin altında bulunmuş, 111 hastada inflamasyona bağlı anemi geliştiği düşünülmüştür. Diğer anemi sebepleri arasında kronik hastalık anemileri, demir eksikliğine, B12 ve folat eksikliğine bağlı anemiler, ilaç toksisitesi ve hemolitik anemiler tespit edilmiştir [49]. Bir başka çalışmada Hgb düzeyi İAH olan ve olmayan SJS hastaları için değerlendirmeye alınmış İAH bulunan hasta grubunda Hgb median düzeyi 12,9g/dL, İAH bulunmayan hasta grubunda ise Hgb median düzeti 13,3g/dL olarak bulunmuştur (p=0,15) [175]. Bu sonuçlarla Hgb düzeyinin SJS de düştüğü ve aneminin oluştuğu ancak İAH ile Hgb düzeyi arasında herhangi bir bağ kurulamadığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda İAH bulunan hasta grubunda Hgb ortalama $12,8 \pm 1,5$ g/dL, İAH bulunmayan grupta $13,2 \pm 1,1$ g/dL bulunmuş istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Literatür taraması yapıldığında Hgb düzeyleri ve İAH ilişkisi açısından çalışmamız bulgularıyla çelişmediği değerlendirilmiştir.

SJS hipokomplementemiye sebep olmaktadır. Zou ve Yuan'ın yaptığı çalışmada C3 hipokomplementemisi %21,7, C4 hipokomplementemisi %16,7, C3 ve C4 hipokomplementemisi birlikte %10 oranında görülmüştür.[182] Farklı çalışmalarda birbiriyle uyuşmayan oranlarda da olsa hipokomplementeminin varlığı gösterilmiştir. Skopouli ve arkadaşları C3 ve C4 hipokomplementemilerini sırasıyla %2 ve %17 olarak, Ioannidis ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada ise sırasıyla %3 ve %20,

Theander ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise sırasıyla %25 ve %27 bulunmuştur [46, 183, 184] Lin ve arkadaşları 66 İAH, ve 267 İAH olmayan hastada yaptığı değerlendirmede C3 ve C4 medyan düzeylerinin ve hipokomplementemi oranları arasında istatistiksel olarak farklılık olmadığını göstermiştir [1]. La Rocca ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise C4 düzeylerinin İAH hastalarında İAH olmayanlara oranla daha düşük olduğu gösterilmiştir[169].

Çalışmamızda C3 ve C4 kompleman düzeylerinin medyan değerlerine ulaşılmış İAH olan ve olmayan hastalar için C3 medyan değeri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da İAH olmayan hastalarda daha düşük bulunmuştur. C4 kompleman medyan değeri için de anlamlı istatistiksel farklılık gözlenmemiştir. Her iki grupta yapılan hipokomplementemi sıklığı değerlendirmesinde de yine istatistiksel olarak anlamlı olan bir farklılık bulunmamıştır. Yapılan literatür taramasında birbiriyle çelişen sonuçlara ulaşılmıştır. Yaptığımız çalışma ve literatürdeki çalışmalar göz önünde bulundurularak ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

SJS' de RF yüksekliği sıklıkla görülmektedir [110]. Yapılan literatür taramasında Roca ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RF pozitifliğinin İAH olan hasta grubunda %43,8 İAH olmayan SJS'li hastalarda %30,8 olduğu gösterilmiş ancak istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır($p=0,40$) [175]. Bir diğer çalışmada La Rocca ve arkadaşları ise İAH bulunan SJS hastalarının İAH bulunmayanlara oranla daha sık RF pozitifliğine sahip olduğu sonucuna ulaşmış ve RF pozitifliğinin İAH ön gördürücüsü olabileceğini ifade etmiştir[169].

Yaptığımız çalışmada hasta grubunda RF 28 hastada (%47,5) pozitif bulunmuştur. İAH olan hasta grubunda RF pozitifliği oranı %45,2, İAH olmayan hasta grubunda ise %50 olarak bulunmuştur ve istatistiksel olarak aralarında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Literatürdeki çalışmalarda RF pozitifliği İAH ile ilişkilendirilmiş olup çalışmamızla uyuşmamaktadır. Hasta evreninin dar olması bu uyumsuzluğa sebep olarak düşünülmüştür.

SJS hastalarında yaklaşık %70 ANA pozitifliği görülmektedir[110]. Roca ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmasa da İAH'lı hasta grubunda İAH olmayanlara oranla daha yüksek ANA pozitiflik oranı sonucuna ulaşıldı ($p=0,07$) [175]. Çin'de yapılan bir kohort çalışma ise ANA pozitifliğinin İAH bulunan SJS hastalarında daha sıklıkla görüldüğünü ve ANA pozitifliğinin pozitif prediktif faktör olabileceği sonucuna ulaşmıştır[185].

Yaptığımız çalışmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmasa da tanısında İAH olmayan grupta ANA pozitiflik oranı İAH olan gruba kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Literatür taramasıyla bulgularımız çelişmektedir.

SJS hastalarının yaklaşık %60-70'inde SS-A ve SS-B antikorları gözlenir [30]. Lin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre İAH bulunan SJS hastalarında SS-A antikor pozitifliği %45,45 İAH bulunmayan grupta ise %58,8 bulunmuştur. Aynı karşılaştırma SS-B antikorları için yapıldığında İAH'lı grupta %15,15 İAH bulunmayan grupta ise %25,84 pozitif sonucuna ulaşılmıştır [1]. Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise SS-A ve SS-B pozitifliği için İAH bulunan grupta sı-

rasıyla %56 ve %17, İAH bulunmayan grupta sırasıyla %70 ve %30 değerleri bulunmuştur [185]. Her iki çalışmada bulunan sonuçlar değerlendirildiğinden çalışma içinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadığı not edilmiştir.

Yaptığımız çalışmada tanı anında SJS hastalarında SS-A antikor pozitifliği %93 oranında görülürken bu oran SS-B için %31,8'dir. İAH grubunda %91,3 SS-A saptanmış İAH olmayan grupta ise %95 olarak pozitif bulunmuştur ($p=1$). Yine İAH grubunda SS-B %37,5 pozitif İAH olmayan grupta %38,1 olarak pozitif bulunmuştur ($p=0,364$). Her iki karşılaştırma için de istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatürde taranan çalışmalarla karşılaştırıldığında çalışmamızda ilgili antikorların pozitiflik oranı diğer çalışmalara göre yüksek bulunmuş ancak diğer çalışmalarda olduğu gibi İAH olan ve olmayan grup için anlamlı farklılık saptanmamıştır.

SJS hastalarında tükürük bezi biyopsisi %80'den fazla duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir [186]. Wang ve arkadaşlarının çalışmasında İAH hastalarının bulunduğu çalışma grubunda tükürük bezi pozitifliği %75, İAH olmayan grupta %83 bulunmuş olup bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı yorumlanmamıştır [185]. Lin ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada ise İAH'lı grupta tükürük bezi biyopsisi %92, İAH olmayan grupta %96 oranında pozitif bulunmuştur [1].

Yaptığımız çalışmada İAH olan grupta %83,9 İAH olmayan grupta %92,9 oranında tanı anında pozitif tükürük bezi biyopsisi saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmayan ($p=0,172$) bu oranlar literatürle taramasından elde edilen bilgilerle uyusmaktadır.

5. 3. Akciğer Bulguları

SJS’de İAH gelişebileceği gibi küçük hava yolu tıkanıklığı ile de kendisini gösterebilir [187]. Buna bağlı olarak İAH olmayan hastalara göre İAH’lı SJS hastalarında FEV₁, FVC, DLCO düzeyleri daha düşük ölçülmektedir. Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FEV₁ ve FVC değerleri İAH olan grupta sırasıyla ortalama %79,7 ve %82,5, İAH olmayan grupta ise sırasıyla ortalama %98 ve %109 olarak ölçülmüştür. Benzer bulgu DLCO değerleri için de geçerlidir İAH grubunda DLCO değerli ortalama %42,9, İAH olmayan grupta %74,6 sonuçlarına ulaşılmıştır. Bu değerler karşılaştırıldığında FEV₁ ve DLCO için istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuş olup FVC için istatistiksel farklılık bulunmamıştır (p=0,06) [185]. Roca ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmasa da vital kapasite ve FVC ortalama yüzdelerinin İAH bulunan araştırma grubunda atak dönemine oranla stabilizasyonun sağlandığı zaman diliminde daha yüksek, DLCO’nun ise daha düşük oranda bulunduğu sonucuna ulaşılmıştır [175]. Jridi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akciğer bulguları olan SJS hastalarında anormal SFT bulgularının akciğer tutulumu olmayanlara oranla daha fazla bulunduğunu göstermiştir. Yine aynı çalışmada altı dakikalık yürüme mesafesinin akciğer bulguları olan grupta daha düşük olduğu ve bu gruptaki hastaların daha yüksek oranda desatüre oldukları sonucuna varılmıştır. Çalışmacılar her iki parametreyi birlikte değerlendirmiş ve anormal SFT bulgularıyla altı dakikalık yürüme testinde daha kısa mesafe yürüyebilme ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür [188].

Çalışmamızda SFT; İAH bulunan 31 hastaya yapılmış ve düşük FEV₁, FVC ve DLCO oranlarına ulaşılmıştır. Yapılan altı dakikalık yürüme testinde İAH bulunan katılımcılar ortalama 325m yürümüş hastaların test öncesi ve sonrası O₂ saturasyonları ölçülmüş ve ortalama değerlerin düştüğü gösterilmiştir. Yapılan testlerde ulaşılan sonuçlar literatürle uyumlu olup çalışmamızda ilgili testlerin İAH bulunmayan gruba uygulanmaması her iki grup arasında kıyas yapılamamasına sebep olmuştur.

SJS' da akciğer tutulumu için en duyarlı tetkik HRCT olarak kabul edilmekte olup interstisyel tutulum erken bulgularını dahil yüksek oranda saptadığı gösterilmiştir [57, 189]. NSIP paterni SJS- İAH da en sık görülen paterni olup (%45) çoklu çalışmalarla da desteklenmiştir [1, 175, 185] . Bizim çalışmamızda da NSIP paterni çoğunluk olarak saptanmıştır (%38,7) literatür ile uyumludur. LIP paterni nadir görünmekte olup en çok SJS ile ilişkilidir, LIP paterni görüldüğü zaman mutlaka SJS taraması önerilmektedir [1]. Bizim hasta grubumuzda da %25,8 saptanmıştır.

5. 4. Tedavi

SJS da hidroksiklorokin tedavisi yapılan çalışmalarda SLE-RA sonrası SJS'da da etkili olduğunu göstermiştir [190] (Fox ve ark. 1996). Wang ve ark. Yaptığı meta-analizde oral semptomları, akut faz reaktanlarını ve IgG gibi değerlerde düzelme yaptığı ancak; ekstraplandüler bulguları iyileştiremediği saptanmıştır [189] .Bizim çalışmamızda da hastaların %93,9'unda hidroksiklorokin ilk basamakta verilmiş. Hasta profilinin %62,7 sinde ağız kuruluğu %89,8' inde artralji

semptomları eşlik etmekte olup İAH tutulumundan ziyade sıkka ve eklem bulguları nedeniyle kullanımına devam edildiği ön planda düşünülmüştür.

SJS hastalarında ekstraartiküler tutulum varlığında steroid ve immun-supresif tedaviler verilir. SJS-İAH tedavisi net belirlenememekle beraber yapılan çalışmalar sonucunda ortak olarak semptomatik orta-şiddetli İAH olanlara 0,5-1 mg/kg/gün verilecek kortikosteroid tedavisinin birinci basamak tedavi olarak verilmesi kabul edilmiştir [175, 191, 192]. Bizim çalışmamızda da steroid tedavisi %80,6 oranında SJS-İAH tutulumunda verilmiş; %84 oranında birinci basamak olarak kullanılmıştır. Steroid tedavisine cevapsız hastalarda immunsupresif tedavi ile kombine edilmesinin pozitif sonuçları bildirilmiştir. Ayrıca uzun süreli steroid tedavisi düşünülüyorsa steroid doz azaltımına yardımcı olmak adına idame immunsupresif tedavi eklenmesi (öz. Azatiyoprin ve mikofenolat mofetil) düşünülebilir. Yanıt alınamazsa ikinci basamak olarak rituksimab ve kalsinörin inhibitörleri (siklosporin, takrolimus) kullanılabilir [191]. Bazı çalışmalarda özellikle NSIP ve UIP gibi tutulumlarda steroid ile beraber azatiyoprin düşük doz verilmesi önerilmekte ancak hastalık prognoz açısından katkısı saptanmadığı belirtilmektedir [192]. Bizim çalışmamızda da literatürle uyuşur tedavi yöntemi uygulandığı saptanmıştır

5. 5. *SP-D ve PRDX-4 Düzeyleri*

Serum SP-D düzeylerinin, bağ doku hastalıklarında özellikle interstisyel akciğer hastalığı ile ilişkili olduğu literatürde gösterilmiştir [153, 154]. Asano ve arkadaşları bir bağ doku hastalığı olan sklerodermada SP-D'nin İAH ve pulmoner fibrozis ile ilişkilendirilebileceğini ortaya koymuşlardır [193]. Yapılan bir diğer çalışmada da SP-D dermatomyozit (DM) ve polimiyozit (PM) ilişkili İAH'ta anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve SFT bulgularıyla korelasyonu gösterilmiştir [194]. Soto-Cardenas ve arkadaşlarının yaptığı taramalar sonucunda SJS ve SP-D arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışma renal ve pulmoner tutulumu olan SJS hastalarında serum SP-D düzeylerinin arttığı sonucuna ulaşılmıştır [143]. Bağ doku hastalıklarında İAH varlığında serum SP-D düzeylerinin arttığı ve tanı için yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir [145, 195].

Çalışmamızda, İAH bulunan SJS hastalarında SP-D düzeyleri 236,22 ng/mL (IQR: 168,92–547,78) olarak bulunmuş ve bu değer İAH olmayan gruptan (165,27 ng/mL, IQR: 140,07–186,30) ve kontrol grubundan (153,05 ng/mL, IQR: 114,93–196,61) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). SP-D'nin, akciğer epitel hücre hasarı ve inflamasyonla ilişkili olarak yükseldiği bilinmektedir ve sonuçlarımız literatürle uyumludur.

PRDX-4, inflamatuvar hastalıklar ve interstisyel akciğer tutulumlarında artış gösteren bir antioksidan proteindir [9, 10, 174]. Chang ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada romatoid artritli hastalarda sinoviyal sıvı örnekleri incelenmiş ölçülen PRDX-4 seviyesi osteoartrit ve ankilozan spondilitli hastalara ve sağlıklı bireylere

oranla artmış olarak gösterilmiştir [163]. Hanaka ve arkadaşlarının hayvan deneyleri ve pulmoner fibrozis gelişmiş hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında yaptığı değerlendirmede serum PRDX-4 seviyelerinin pulmoner fibrozisli hastalarda daha yüksek olarak görüldüğü tespit edilmiştir [10]. PRDX-4 pulmoner fibroziste olduğu gibi akciğer malignitelerinde ve İAH varlığında da artmaktadır. Elko ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada İAH bulunan hastalarda PRDX-4 molekülünün akciğer dokusunda miktarının arttığı gösterilmiştir [9]. SJS için literatürde yapılan taramada İAH ile PRDX-4 birlikteliği için bir sonuç bulunamamakla birlikte Alp ve arkadaşlarının sistemik sklerozlu hastalarda yapmış olduğu çalışmada İAH varlığında İAH bulunmayan hastalara oranla PRDX-4 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir [196].

Çalışmamızda, PRDX-4 düzeyleri İAH bulunan grupta kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). İAH olmayan grup ile kontrol grubu arasında ise anlamlı bir fark bulunmamıştır. Literatürde PRDX-4'ün pulmoner fibrozis ve bağ doku hastalıklarıyla ilişkisi gösterilmiş olup, bulgularımız literatürle tutarlıdır.

5. 6. Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Sınırlılıkları

Çalışmamız, SP-D ve PRDX-4 düzeylerini SJS hastalarında hem İAH varlığı hem de kontrol grupları ile karşılaştıran ilk çalışmalardan biri olması nedeniyle literatüre önemli bir katkı sağlamaktadır. Bununla birlikte, hasta popülasyonunun sınırlı olması, çalışma grubunun kesitsel olması nedeniyle bazı parametrelerin grup-

lar arasında kıyaslanamaması (ör. akciğer fonksiyon testleri) çalışmanın sınırlılıkları arasında yer almaktadır. Daha geniş popülasyonlar ve prospektif tasarımlar içeren çalışmalarla bulguların desteklenmesi gerekmektedir.

5. 7. Gelecekteki Çalışmalar için Öneriler

Gelecekteki çalışmalarda, SP-D ve PRDX-4 düzeylerinin uzunlamasına izlem çalışmaları ile hastalık progresyonundaki rollerinin daha ayrıntılı olarak değerlendirilmesi önemlidir. Bu belirteçlerin, diğer biyobelirteçlerle (ör. KL-6, LDH) kombine edilerek tanısal değerinin artırılmasına yönelik araştırmalar yapılması, özellikle erken tanı ve ayırıcı tanı açısından yararlı olabilir. Ayrıca, tedaviye yanıtın SP-D ve PRDX-4 düzeyleri aracılığıyla değerlendirilmesine yönelik prospektif çalışmalar, bu belirteçlerin klinik kullanımdaki yerini netleştirmek için faydalı olacaktır. Böylelikle, bu biyobelirteçlerin sadece tanı koymada değil, aynı zamanda hastalığın seyri ve tedaviye yanıtın izlenmesinde de kullanılabilirliği ortaya konulabilir.

6. SONUÇ

SJS’de görülen en sık ekstraplandüler bulgu akciğer tutulumu olup önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. İAH tanısı için bahsettiğimiz testler ve radyolojik görüntüleme yöntemleri kullanılır. Klinik bulgular çoğu zaman spesifik olmayıp, İAH açısından tanıda kullanılacak spesifik laboratuvar testleri bulunmamaktadır. Tanı ve takipte kullanılan solunum fonksiyon testleri, hasta kooperasyonu ve tecrübe gerektirdiğinden; HRCT ise radyasyon nedeni ve yapılan subjektif değerlendirme nedeniyle tanı ve takipte zorluğa ve gecikmeye neden olmaktadır.

Çalışmamızda İAH olan hastalarda SFT değerleri belirgin şekilde düşük olup; akut faz reaktanları normal olmasına rağmen SP-D ve PRDX-4 düzeyleri İAH bulunan hasta grubunda İAH bulunmayan SJS hastalarına ve sağlıklı kontrol grubuna oranla yüksek bulunmuş; bu yükseklik istatistiksel açıdan anlamlı değerlendirilmiştir. Yapılan analizlerde her iki biyobelirtecin de duyarlılık ve özgünlükleri yüksek saptanmıştır. Bu verilerle SJS’ de SP-D ve PRDX-4’ ün İAH tutulumu olan hastaların tanısında ve takibinde kullanılabilecek bir biyobelirteç olabileceği düşünülmüştür.

Ancak; bu çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle, çalışma tek merkezli olup, veriler yalnızca bir hastaneden toplanmıştır. Ayrıca, çalışmanın kesitsel tasarımı, hastalıkla biyobelirteç düzeyleri arasındaki neden-sonuç ilişkisini değerlendirmeyi engellemektedir. Bir diğer sınırlılık, biyobelirteç düzeylerinin yalnızca bir sefer ölçülmesi ve hastalık sürecindeki farklı aşamalarda zaman içindeki değişikliklerin incelenmemiş olmasıdır. Tekrarlayan ölçümlerle biyobelirteçlerin

zaman içerisindeki dinamikleri daha iyi değerlendirilebilir. Kontrol grubunun hasta grubu ile yaşı ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş olmasına rağmen, diğer olası karıştııcı faktörler (ör. çevresel faktörler, yaşam tarzı) tamamen kontrol altına alınmamıştır. Bu faktörlerin biyobelirteç düzeyleri üzerindeki etkisini daha net inceleyebilmek için daha geniş örneklem büyüklükleriyle ve daha kapsamlı çok merkezli çalışmalarla desteklenmeye ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKLAR

1. Lin, W., et al., *Interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome*. BMC pulmonary medicine, 2022. **22**(1): p. 73.
2. Chung, A., et al. *Pulmonary and bronchiolar involvement in Sjogren's syndrome*. in *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2019. Thieme Medical Publishers.
3. Luciano, N., et al., *One year in review 2015: Sjögren's syndrome*. Clin Exp Rheumatol, 2015. **33**(2): p. 259-71.
4. Gao, H., et al., *Prevalence, risk factors, and prognosis of interstitial lung disease in a large cohort of Chinese primary Sjögren syndrome patients: a case-control study*. Medicine, 2018. **97**(24): p. e11003.
5. Reina, D., et al., *Sjögren's syndrome-associated interstitial lung disease: A multicenter study*. Reumatología Clínica (English Edition), 2016. **12**(4): p. 201-205.
6. Ramos-Casals, M., et al., *Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements*. Rheumatology, 2015. **54**(12): p. 2230-2238.
7. Jin, D.-Y., et al., *Regulatory role for a novel human thioredoxin peroxidase in NF- κ B activation*. Journal of Biological Chemistry, 1997. **272**(49): p. 30952-30961.
8. Giguère, P., et al., *Peroxisredoxin-4 interacts with and regulates the thromboxane A2 receptor*. FEBS letters, 2007. **581**(20): p. 3863-3868.
9. Elko, E.A., et al., *Peroxisredoxins and beyond; redox systems regulating lung physiology and disease*. Antioxidants & Redox Signaling, 2019. **31**(14): p. 1070-1091.
10. Hanaka, T., et al., *The overexpression of peroxiredoxin-4 affects the progression of idiopathic pulmonary fibrosis*. BMC Pulmonary Medicine, 2019. **19**: p. 1-12.
11. Zhong, D., et al., *Comparative diagnostic efficacy of serum Krebs von den Lungen-6 and surfactant D for connective tissue disease-associated interstitial lung diseases: A meta-analysis*. Medicine, 2020. **99**(16): p. e19695.
12. O'Dell, J.R., *Treatment of rheumatoid arthritis*, in *Kelley's Textbook of Rheumatology: Volume 1-2, Ninth Edition*. 2012, Elsevier. p. 1137-1116.
13. KABASAKAL, Y., *Sjögren Sendromunun Tarihçesi*. Türkiye Klinikleri Rheumatology-Special Topics, 2022. **15**(4): p. 1-4.
14. Nocturne, G., *Actualités dans le syndrome de Sjögren primitif: aspects cliniques et thérapeutiques*. La Revue de Médecine Interne, 2019. **40**(7): p. 433-439.
15. Fox, R.I., *Sjögren's syndrome*. Lancet, 2005. **366**(9482): p. 321-31.
16. Shahane, A. and R. Patel, *The epidemiology of Sjögren's syndrome*. Clin Epidemiol, 2014.

17. Birlik, M., et al., *Prevalence of primary Sjogren's syndrome in Turkey: a population-based epidemiological study*. International journal of clinical practice, 2009. **63**(6): p. 954-961.
18. Tapinos, N., et al., *Sjögren's syndrome: autoimmune epithelitis*. Rheumaderm: Current Issues in Rheumatology and Dermatology, 1999: p. 127-134.
19. Katsiogiannis, S., R. Tenta, and F.N. Skopouli, *Autoimmune epithelitis (Sjögren's syndrome); the impact of metabolic status of glandular epithelial cells on auto-immunogenicity*. Journal of Autoimmunity, 2019. **104**: p. 102335.
20. Lessard, C.J., et al., *Variants at multiple loci implicated in both innate and adaptive immune responses are associated with Sjögren's syndrome*. Nature genetics, 2013. **45**(11): p. 1284-1292.
21. Li, Y., et al., *A genome-wide association study in Han Chinese identifies a susceptibility locus for primary Sjögren's syndrome at 7q11*. Nature genetics, 2013. **45**(11): p. 1361-1365.
22. Delaleu, N., R. Jonsson, and M.M. Koller, *Sjögren's syndrome*. Eur J Oral Sci, 2005. **113**(2): p. 101-13.
23. Konttinen, Y.T., et al., *Sex steroids in Sjögren's syndrome*. J Autoimmun, 2012. **39**(1-2): p. 49-56.
24. Porola, P., et al., *The influence of sex steroids on Sjögren's syndrome*. Ann N Y Acad Sci, 2007. **1108**: p. 426-32.
25. Sullivan, D.A., et al., *Are women with Sjögren's syndrome androgen-deficient?* J Rheumatol, 2003. **30**(11): p. 2413-9.
26. Flescher, E. and N. Talal, *Do viruses contribute to the development of Sjögren's syndrome?* Am J Med, 1991. **90**(3): p. 283-5.
27. Sipsas, N.V., M.N. Gamaletsou, and H.M. Moutsopoulos, *Is Sjögren's syndrome a retroviral disease?* Arthritis Res Ther, 2011. **13**(2): p. 212.
28. Dinescu, S.C., et al., *Hepatitis C Virus Induced Sjogren Syndrome - Clinical and Imaging Features*. Curr Health Sci J, 2017. **43**(1): p. 78-82.
29. Ramos-Casals, M., et al., *Hepatitis C virus infection mimicking primary Sjögren syndrome. A clinical and immunologic description of 35 cases*. Medicine (Baltimore), 2001. **80**(1): p. 1-8.
30. Bayetto, K. and R.M. Logan, *Sjögren's syndrome: a review of aetiology, pathogenesis, diagnosis and management*. Aust Dent J, 2010. **55 Suppl 1**: p. 39-47.
31. Fauci, A.S. and C.A. Langford, *Harrison's rheumatology*. (No Title), 2013.
32. Stewart, C.M., et al., *Labial salivary gland biopsies in Sjögren's syndrome: still the gold standard?* Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 2008. **106**(3): p. 392-402.
33. Jonsson, R., et al., *Current issues in Sjögren's syndrome*. Oral diseases, 2002. **8**(3): p. 130-140.
34. Fox, R.I. and M. Stern, *Sjögren's syndrome: mechanisms of pathogenesis involve interaction of immune and neurosecretory systems*. Scandinavian Journal of Rheumatology, 2002. **31**(2): p. 3-13.

35. Kassan, S.S. and H.M. Moutsopoulos, *Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome*. Arch Intern Med, 2004. **164**(12): p. 1275-84.
36. Venables, P.J., *Sjögren's syndrome*. Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 2004. **18**(3): p. 313-329.
37. Mariette, X., et al., *The level of BlyS (BAFF) correlates with the titre of autoantibodies in human Sjögren's syndrome*. Annals of the rheumatic diseases, 2003. **62**(2): p. 168-171.
38. Coll, J., et al., *Immunohistochemistry of minor salivary gland biopsy specimens from patients with Sjögren's syndrome with and without hepatitis C virus infection*. Annals of the rheumatic diseases, 1997. **56**(6): p. 390-392.
39. Christodoulou, M.I., E.K. Kapsogeorgou, and H.M. Moutsopoulos, *Characteristics of the minor salivary gland infiltrates in Sjögren's syndrome*. Journal of autoimmunity, 2010. **34**(4): p. 400-407.
40. Vivino, F.B., et al., *Sjogren's syndrome: An update on disease pathogenesis, clinical manifestations and treatment*. Clinical immunology (Orlando, Fla.), 2019. **203**: p. 81-121.
41. Ramos-Casals, M., A.G. Tzioufas, and J. Font, *Primary Sjögren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts*. Annals of the rheumatic diseases, 2005. **64**(3): p. 347-354.
42. Loo, J., et al., *Comparative human salivary and plasma proteomes*. Journal of dental research, 2010. **89**(10): p. 1016-1023.
43. Foulks, G.N., et al., *Clinical guidelines for management of dry eye associated with Sjögren disease*. The ocular surface, 2015. **13**(2): p. 118-132.
44. Pflugfelder, S.C. and C.S. de Paiva, *The pathophysiology of dry eye disease: what we know and future directions for research*. Ophthalmology, 2017. **124**(11): p. S4-S13.
45. Vivino, F.B., et al., *Corneal melt as the initial presentation of primary Sjögren's syndrome*. The Journal of Rheumatology, 2001. **28**(2): p. 379-382.
46. Skopouli, F.N., et al. *Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2000. Elsevier.
47. Fauchais, A.-L., et al., *Articular manifestations in primary Sjögren's syndrome: clinical significance and prognosis of 188 patients*. Rheumatology, 2010. **49**(6): p. 1164-1172.
48. Malladi, A.S., et al., *Primary Sjögren's syndrome as a systemic disease: a study of participants enrolled in an international Sjögren's syndrome registry*. Arthritis care & research, 2012. **64**(6): p. 911-918.
49. Baimpa, E., et al., *Hematologic manifestations and predictors of lymphoma development in primary Sjögren syndrome: clinical and pathophysiologic aspects*. Medicine, 2009. **88**(5): p. 284-293.

50. Mirouse, A., et al., *Arthritis in primary Sjögren's syndrome: Characteristics, outcome and treatment from French multicenter retrospective study*. Autoimmunity reviews, 2019. **18**(1): p. 9-14.
51. Nocturne, G. and X. Mariette, *Sjögren syndrome-associated lymphomas: an update on pathogenesis and management*. British journal of haematology, 2015. **168**(3): p. 317-327.
52. Retamozo, S., et al., *Digestive Involvement in Primary Sjögren's Syndrome*, in *Handbook of Systemic Autoimmune Diseases*. 2017, Elsevier. p. 271-292.
53. Jasiak, M., et al., *A multicentre study of 95 biopsy-proven cases of renal disease in primary Sjögren's syndrome*. Rheumatology, 2017. **56**(3): p. 362-370.
54. François, H. and X. Mariette, *Renal involvement in primary Sjögren syndrome*. Nature Reviews Nephrology, 2016. **12**(2): p. 82-93.
55. Jhorar, P., K. Torre, and J. Lu, *Cutaneous features and diagnosis of primary Sjögren syndrome: An update and review*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2018. **79**(4): p. 736-745.
56. McCoy, S.S. and A.N. Baer, *Neurological Complications of Sjögren's Syndrome: Diagnosis and Management*. Curr Treatm Opt Rheumatol, 2017. **3**(4): p. 275-288.
57. Flament, T., et al., *Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome*. Eur Respir Rev, 2016. **25**(140): p. 110-23.
58. Ramos-Casals, M., et al., *Systemic involvement in primary Sjogren's syndrome evaluated by the EULAR-SS disease activity index: analysis of 921 Spanish patients (GEAS-SS Registry)*. Rheumatology (Oxford), 2014. **53**(2): p. 321-31.
59. Alvarez-Sala, R., et al., *Primary Sjögren syndrome and pleural effusion*. Chest, 1989. **96**(6): p. 1440-1.
60. Ogihara, T., et al., *Sjögren's syndrome with pleural effusion*. Intern Med, 1995. **34**(8): p. 811-4.
61. Kreider, M. and K. Highland. *Pulmonary involvement in Sjögren syndrome*. in *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2014. Thieme Medical Publishers.
62. Ramos-Casals, M., et al., *Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients*. Medicine, 2008. **87**(4): p. 210-219.
63. García-Carrasco, M., et al., *Primary Sjögren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients*. Medicine, 2002. **81**(4): p. 270-280.
64. Palm, Ø., et al., *Clinical pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome: prevalence, quality of life and mortality—a retrospective study based on registry data*. Rheumatology, 2013. **52**(1): p. 173-179.
65. Aerni, M.R., et al., *Follicular bronchiolitis in surgical lung biopsies: clinical implications in 12 patients*. Respiratory medicine, 2008. **102**(2): p. 307-312.

66. Belenguer, R., et al., *Influence of clinical and immunological parameters on the health-related quality of life of patients with primary Sjögren's syndrome*. Clin Exp Rheumatol, 2005. **23**(3): p. 351-6.
67. Yazisiz, V., et al., *A case of primary Sjögren's syndrome with pulmonary-limited Wegener's granulomatosis*. Rheumatology international, 2010. **30**: p. 1235-1238.
68. Davidson, B., C. Kelly, and I. Griffiths, *Ten year follow up of pulmonary function in patients with primary Sjögren's syndrome*. Annals of the rheumatic diseases, 2000. **59**(9): p. 709-712.
69. Strimlan, C.V., et al., *Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome*. Chest, 1976. **70**(3): p. 354-361.
70. Stålenheim, G. and B. Gudbjörnsson, *Anti-inflammatory drugs do not alleviate bronchial hyperreactivity in Sjögren's syndrome*. Allergy, 1997. **52**(4): p. 423-427.
71. Ito, I., et al., *Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2005. **171**(6): p. 632-638.
72. Shi, J.-H., et al., *Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome*. Respiration, 2009. **78**(4): p. 377-386.
73. Soto-Cardenas, M., et al., *Bronchiectasis in primary Sjögren's syndrome: prevalence and clinical significance*. Clinical & Experimental Rheumatology, 2010. **28**(5): p. 647.
74. Desai, S.R., et al., *CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia*. Radiology, 2004. **232**(2): p. 560-567.
75. Sada, P.R., D. Isenberg, and C. Ciurtin, *Biologic treatment in Sjögren's syndrome*. Rheumatology, 2015. **54**(2): p. 219-230.
76. Parambil, J.G., et al., *Interstitial lung disease in primary Sjögren syndrome*. Chest, 2006. **130**(5): p. 1489-1495.
77. Gottenberg, J.-E., et al., *Efficacy of rituximab in systemic manifestations of primary Sjögren's syndrome: results in 78 patients of the AutoImmune and Rituximab registry*. Annals of the rheumatic diseases, 2013. **72**(6): p. 1026-1031.
78. Travis, W.D., et al., *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2013. **188**(6): p. 733-748.
79. Stojan, G., A.N. Baer, and S.K. Danoff, *Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome*. Current allergy and asthma reports, 2013. **13**: p. 354-360.
80. Swigris, J.J., et al., *Lymphoid interstitial pneumonia: a narrative review*. Chest, 2002. **122**(6): p. 2150-2164.
81. Liebow, A.A. and C.B. Carrington, *Diffuse pulmonary lymphoreticular infiltrations associated with dysproteinemia*. Medical Clinics of North America, 1973. **57**(3): p. 809-843.

82. Johkoh, T., et al., *Lymphocytic interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients*. Radiology, 1999. **212**(2): p. 567-572.
83. Seror, R., et al., *Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjögren's syndrome*. Annals of the rheumatic diseases, 2007. **66**(3): p. 351-357.
84. Deheinzlin, D., et al., *Interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome. Clinical-pathological evaluation and response to treatment*. American journal of respiratory and critical care medicine, 1996. **154**(3): p. 794-799.
85. Ramos-Casals, M., et al., *EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies*. Annals of the rheumatic diseases, 2020. **79**(1): p. 3-18.
86. Justet, A., et al., *Tocilizumab for refractory organising pneumonia associated with Sjögren's disease*. Case Reports, 2015. **2015**: p. bcr2014209076.
87. Rajagopala, S., et al., *Pulmonary amyloidosis in Sjogren's syndrome: a case report and systematic review of the literature*. Respiriology, 2010. **15**(5): p. 860-866.
88. Kauppi, M., E. Pukkala, and H. Isomäki, *Elevated incidence of hematologic malignancies in patients with Sjögren's syndrome compared with patients with rheumatoid arthritis (Finland)*. Cancer Causes & Control, 1997. **8**: p. 201-204.
89. HANSEN, L.A., U.B. PRAKASH, and T.V. COLBY. *Pulmonary lymphoma in Sjögren's syndrome*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 1989. Elsevier.
90. Chung, W.-S., et al., *Increased risks of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in Sjögren syndrome: a nationwide cohort study*. The Journal of Rheumatology, 2014. **41**(5): p. 909-915.
91. Launay, D., et al., *Pulmonary arterial hypertension: a rare complication of primary Sjögren syndrome: report of 9 new cases and review of the literature*. Medicine, 2007. **86**(5): p. 299-315.
92. Shiboski, C.H., et al., *2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts*. Arthritis Rheumatol, 2017. **69**(1): p. 35-45.
93. Negrini, S., et al., *Sjögren's syndrome: a systemic autoimmune disease*. Clin Exp Med, 2022. **22**(1): p. 9-25.
94. Seror, R., et al., *EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide*. RMD Open, 2015. **1**(1): p. e000022.
95. Seror, R., et al., *EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjogren's syndrome*. Ann Rheum Dis, 2011. **70**(6): p. 968-72.
96. Seror, R., et al., *Validation of EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI)*. Ann Rheum Dis, 2015. **74**(5): p. 859-66.

97. Seror, R., et al., *EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome*. Ann Rheum Dis, 2010. **69**(6): p. 1103-9.
98. Rosas, J., et al., *ESSDAI activity index of the SJÖGRENSER cohort: analysis and comparison with other European cohorts*. Rheumatol Int, 2019. **39**(6): p. 991-999.
99. Weiss, G. and L.T. Goodnough, *Anemia of chronic disease*. N Engl J Med, 2005. **352**(10): p. 1011-23.
100. Bowman, S.J., *Primary Sjögren's syndrome*. Lupus, 2018. **27**(1_suppl): p. 32-35.
101. García-Carrasco, M., et al., *Pathophysiology of Sjögren's syndrome*. Arch Med Res, 2006. **37**(8): p. 921-32.
102. Pokorny, G., et al., *Renal involvement in patients with primary Sjögren's syndrome*. Scandinavian journal of rheumatology, 1989. **18**(4): p. 231-234.
103. Gálvez, J., et al., *Diagnostic evaluation and classification criteria in Sjögren's Syndrome*. Joint Bone Spine, 2009. **76**(1): p. 44-49.
104. Chisholm, D. and D. Mason, *Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease*. Journal of clinical pathology, 1968. **21**(5): p. 656-660.
105. Vitali, C. and N. Del Papa, *Classification criteria for Sjögren's syndrome*. Sjögren's Syndrome, 2016: p. 47-60.
106. Aung, W., et al., *Sjögren's syndrome: comparison of assessments with quantitative salivary gland scintigraphy and contrast sialography*. Journal of Nuclear Medicine, 2000. **41**(2): p. 257-262.
107. Skopouli, F., et al., *Evaluation of unstimulated whole saliva flow rate and stimulated parotid flow as confirmatory tests for xerostomia*. Clinical and experimental rheumatology, 1989. **7**(2): p. 127-129.
108. Niemela, R., et al., *Ultrasonography of salivary glands in primary Sjogren's syndrome. A comparison with magnetic resonance imaging and magnetic resonance sialography of parotid glands*. Rheumatology, 2004. **43**(7): p. 875-879.
109. Sun, Z., et al., *Diagnostic accuracy of parotid CT for identifying Sjögren's syndrome*. European journal of radiology, 2012. **81**(10): p. 2702-2709.
110. Tzioufas, A.G. and M. Voulgarelis, *Update on Sjögren's syndrome autoimmune epithelitis: from classification to increased neoplasias*. Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 2007. **21**(6): p. 989-1010.
111. Price, E.J., et al., *The British Society for Rheumatology guideline for the management of adults with primary Sjögren's Syndrome*. Rheumatology, 2017. **56**(10): p. e24-e48.
112. González, S., et al., *Oral manifestations and their treatment in Sjögren's syndrome*. Oral diseases, 2014. **20**(2): p. 153-161.
113. Carsons, S.E., et al., *Treatment guidelines for rheumatologic manifestations of Sjögren's syndrome: use of biologic agents, management of fatigue, and inflammatory musculoskeletal pain*. Arthritis care & research, 2017. **69**(4): p. 517-527.
114. Weaver, T.E., *Surfactant proteins and SP-D*. Am J Respir Cell Mol Biol, 1991. **5**(1): p. 4-5.

115. Madsen, J., et al., *Localization of lung surfactant protein D on mucosal surfaces in human tissues*. The Journal of Immunology, 2000. **164**(11): p. 5866-5870.
116. Kasper, M., et al., *Increased surfactant protein D in rat airway goblet and Clara cells during ovalbumin-induced allergic airway inflammation*. Clinical & Experimental Allergy, 2002. **32**(8): p. 1251-1258.
117. Holmskov, U., et al., *Isolation and characterization of a new member of the scavenger receptor superfamily, glycoprotein-340 (gp-340), as a lung surfactant protein-D binding molecule*. Journal of Biological Chemistry, 1997. **272**(21): p. 13743-13749.
118. Botas, C., et al., *Altered surfactant homeostasis and alveolar type II cell morphology in mice lacking surfactant protein D*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1998. **95**(20): p. 11869-11874.
119. Wert, S.E., et al., *Increased metalloproteinase activity, oxidant production, and emphysema in surfactant protein D gene-inactivated mice*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2000. **97**(11): p. 5972-5977.
120. Sorensen, G.L., *Surfactant protein D in respiratory and non-respiratory diseases*. Frontiers in medicine, 2018. **5**: p. 18.
121. Wang, J.-Y., et al., *Measurement of pulmonary status and surfactant protein levels during dexamethasone treatment of neonatal respiratory distress syndrome*. Thorax, 1996. **51**(9): p. 907-913.
122. Kay, S., S.M. Metkari, and T. Madan, *Ovarian hormones regulate SP-D expression in the mouse uterus during estrous cycle and early pregnancy*. American Journal of Reproductive Immunology, 2015. **74**(1): p. 77-88.
123. Høgh, S.V., et al., *Circulating surfactant protein D is decreased in early rheumatoid arthritis: a 1-year prospective study*. Scandinavian journal of immunology, 2008. **67**(1): p. 71-76.
124. Hoegh, S.V., et al., *Circulating surfactant protein D is decreased in systemic lupus erythematosus*. The Journal of Rheumatology, 2009. **36**(11): p. 2449-2453.
125. Honda, Y., et al., *Pulmonary surfactant protein D in sera and bronchoalveolar lavage fluids*. American journal of respiratory and critical care medicine, 1995. **152**(6): p. 1860-1866.
126. Hartl, D. and M. Griesse, *Surfactant protein D in human lung diseases*. European journal of clinical investigation, 2006. **36**(6): p. 423-435.
127. Zhao, X., et al., *Plasma surfactant protein D levels and the relation to body mass index in a chinese population*. Scandinavian journal of immunology, 2007. **66**(1): p. 71-76.
128. Betsuyaku, T., et al., *Effects of ageing and smoking on SP-A and SP-D levels in bronchoalveolar lavage fluid*. European Respiratory Journal, 2004. **24**(6): p. 964-970.
129. Johansson, S.L., et al., *Surfactant protein D is a candidate biomarker for subclinical tobacco smoke-induced lung damage*. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology, 2014. **306**(9): p. L887-L895.

130. Gaunsbaek, M.Q., et al., *Lung surfactant protein D (SP-D) response and regulation during acute and chronic lung injury*. Lung, 2013. **191**: p. 295-303.
131. Benfante, A., et al., *Asthmatics with high levels of serum surfactant protein D have more severe disease*. European Respiratory Journal, 2016. **47**(6): p. 1864-1867.
132. Ilumets, H., et al., *Ageing and smoking contribute to plasma surfactant proteins and protease imbalance with correlations to airway obstruction*. BMC Pulmonary Medicine, 2011. **11**: p. 1-10.
133. Winkler, C., et al., *Comprehensive characterisation of pulmonary and serum surfactant protein D in COPD*. Respiratory research, 2011. **12**: p. 1-11.
134. Zien Alaabden, A., Y. Mohammad, and S. Fahoum, *The role of serum surfactant protein D as a biomarker of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease*. Qatar Medical Journal, 2016. **2015**(2): p. 18.
135. Greene, K.E., et al., *Serial changes in surfactant-associated proteins in lung and serum before and after onset of ARDS*. American journal of respiratory and critical care medicine, 1999. **160**(6): p. 1843-1850.
136. Eisner, M., et al., *Plasma surfactant protein levels and clinical outcomes in patients with acute lung injury*. Thorax, 2003. **58**(11): p. 983-988.
137. Ishii, H., et al., *High serum concentrations of surfactant protein A in usual interstitial pneumonia compared with non-specific interstitial pneumonia*. Thorax, 2003. **58**(1): p. 52-57.
138. Takahashi, H., et al., *Serum surfactant proteins A and D as prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis and their relationship to disease extent*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2000. **162**(3): p. 1109-1114.
139. Maher, T.M., et al., *An epithelial biomarker signature for idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis from the multicentre PROFILE cohort study*. The Lancet Respiratory Medicine, 2017. **5**(12): p. 946-955.
140. Yoshitama, T., et al., *Comparative evaluation of KL-6 and surfactant protein D as serum markers for interstitial pneumonia associated with collagen diseases*. Modern rheumatology, 2001. **11**: p. 121-126.
141. Maeda, M., et al., *Surfactant Protein D (SP-D) and Systemic Sclerosis (SSc)*. The Journal of dermatology, 2001. **28**(9): p. 467-474.
142. Hant, F.N., et al., *Surfactant protein D and KL-6 as serum biomarkers of interstitial lung disease in patients with scleroderma*. The Journal of Rheumatology, 2009. **36**(4): p. 773-780.
143. Soto-Cárdenas, M.J., et al., *Etiopathogenic role of surfactant protein D in the clinical and immunological expression of primary Sjögren syndrome*. The Journal of Rheumatology, 2015. **42**(1): p. 111-118.
144. Fox, R.I. and C. Fox, *Surfactant protein d family: potential for diagnosis or monitoring therapy in autoimmune diseases?* 2015, The Journal of Rheumatology. p. 5-7.
145. Ogawa, N., et al., *Clinical significance of serum KL-6 and SP-D for the diagnosis and treatment of interstitial lung disease in patients with diffuse*

- connective tissue disorders*. Ryumachi.[Rheumatism], 2003. **43**(1): p. 19-28.
146. Karabulut, H. and M.Ş. Gülay, *Serbest radikaller*. Mehmet Akif Ersoy University Journal of Health Sciences Institute, 2016. **4**(1).
 147. Karabulut, H. and M.Ş. Gülay, *Antioksidanlar*. Veterinary Journal of Mehmet Akif Ersoy University, 2016. **1**(1): p. 65-76.
 148. Karplus, P.A., *A primer on peroxiredoxin biochemistry*. Free Radical Biology and Medicine, 2015. **80**: p. 183-190.
 149. Cao, Z. and J.G. Lindsay, *The peroxiredoxin family: an unfolding story*. Macromolecular Protein Complexes: Structure and Function, 2017: p. 127-147.
 150. Low, F.M., et al., *Peroxiredoxin 2 functions as a noncatalytic scavenger of low-level hydrogen peroxide in the erythrocyte*. Blood, 2007. **109**(6): p. 2611-2617.
 151. Matsumoto, A., et al., *Cloning of the peroxiredoxin gene family in rats and characterization of the fourth member*. FEBS letters, 1999. **443**(3): p. 246-250.
 152. Okado-Matsumoto, A., et al., *Peroxiredoxin IV is a secretable protein with heparin-binding properties under reduced conditions*. The Journal of Biochemistry, 2000. **127**(3): p. 493-501.
 153. Ding, Y., et al., *Overexpression of peroxiredoxin 4 protects against high-dose streptozotocin-induced diabetes by suppressing oxidative stress and cytokines in transgenic mice*. Antioxidants & redox signaling, 2010. **13**(10): p. 1477-1490.
 154. Mehmeti, I., et al., *Peroxiredoxin 4 improves insulin biosynthesis and glucose-induced insulin secretion in insulin-secreting INS-1E cells*. Journal of Biological Chemistry, 2014. **289**(39): p. 26904-26913.
 155. Guo, X., et al., *Overexpression of peroxiredoxin 4 attenuates atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice*. Antioxidants & redox signaling, 2012. **17**(10): p. 1362-1375.
 156. Yamada, S. and X. Guo, *Peroxiredoxin 4 (PRDX4): Its critical in vivo roles in animal models of metabolic syndrome ranging from atherosclerosis to nonalcoholic fatty liver disease*. Pathology International, 2018. **68**(2): p. 91-101.
 157. Abbasi, A., et al., *Circulating peroxiredoxin 4 and type 2 diabetes risk: the Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease (PREVEND) study*. Diabetologia, 2014. **57**: p. 1842-1849.
 158. Gerrits, E.G., et al., *Serum peroxiredoxin 4: a marker of oxidative stress associated with mortality in type 2 diabetes (ZODIAC-28)*. PLoS One, 2014. **9**(2): p. e89719.
 159. Abbasi, A., et al., *Peroxiredoxin 4, A novel circulating biomarker for oxidative stress and the risk of incident cardiovascular disease and all-cause mortality*. Journal of the American Heart Association, 2012. **1**(5): p. e002956.

160. Schulte, J., et al., *Circulating levels of peroxiredoxin 4 as a novel biomarker of oxidative stress in patients with sepsis*. Shock, 2011. **35**(5): p. 460-465.
161. Thapa, P., et al., *Essential roles of peroxiredoxin IV in inflammation and cancer*. Molecules, 2022. **27**(19): p. 6513.
162. Rao, Z., S. Wang, and J. Wang, *Peroxiredoxin 4 inhibits IL-1 β -induced chondrocyte apoptosis via PI3K/AKT signaling*. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2017. **90**: p. 414-420.
163. Chang, X., et al., *Identification of proteins with increased expression in rheumatoid arthritis synovial tissues*. The Journal of rheumatology, 2009. **36**(5): p. 872-880.
164. Yamaguchi, R., et al., *PRDX4 improved aging-related delayed wound healing in mice*. Journal of Investigative Dermatology, 2021. **141**(11): p. 2720-2729.
165. Han, K., et al., *Differential expression of PRDX4 in alveolar macrophages of patients with silicosis*. Zhonghua lao Dong wei Sheng zhi ye Bing za zhi= Zhonghua Laodong Weisheng Zhiyebing Zazhi= Chinese Journal of Industrial Hygiene and Occupational Diseases, 2021. **39**(1): p. 17-19.
166. Guo, L., et al., *Biomarkers of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis*. Frontiers in Immunology, 2024. **15**: p. 1455346.
167. Fields, A., et al., *Mediators of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SSc-ILD): systematic review and meta-analyses*. Thorax, 2023. **78**(8): p. 799-807.
168. Faul, F., et al., *G* Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences*. Behavior research methods, 2007. **39**(2): p. 175-191.
169. La Rocca, G., et al., *Interstitial Lung Disease Phenotypes and Predictive Risk Factors in Primary Sjögren's Syndrome*. Journal of Clinical Medicine, 2024. **13**(16): p. 4963.
170. Mavragani, C.P. and H.M. Moutsopoulos, *Sjögren syndrome*. Cmaj, 2014. **186**(15): p. E579-E586.
171. André, F. and B.C. Böckle, *Sjögren's syndrome*. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 2022. **20**(7): p. 980-1002.
172. Ramos-Casals, M., et al., *Cutaneous vasculitis in primary Sjögren syndrome: classification and clinical significance of 52 patients*. Medicine, 2004. **83**(2): p. 96-106.
173. Durigan, V., et al., *Manifestaciones cutáneas extraglandulares en pacientes con síndrome de Sjögren primario*. Revista Colombiana de Reumatología, 2018. **25**(2): p. 79-84.
174. François, H. and X. Mariette, *Atteinte rénale au cours du syndrome de Sjögren*. Néphrologie & Thérapeutique, 2020. **16**(7): p. 440-452.
175. Roca, F., et al., *Interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome*. Autoimmunity reviews, 2017. **16**(1): p. 48-54.
176. Sambataro, G., et al., *Clinical, morphological features and prognostic factors associated with interstitial lung disease in primary Sjögren's*

- syndrome: a systematic review from the Italian Society of Rheumatology. Autoimmunity reviews*, 2020. **19**(2): p. 102447.
177. García-Carrasco, M., et al., *Serologic features of primary Sjögren's syndrome: clinical and prognostic correlation*. *International journal of clinical rheumatology*, 2012. **7**(6): p. 651.
 178. Weng, L., et al., *Biomarkers of interstitial lung disease associated with primary Sjögren's syndrome*. *European Journal of Medical Research*, 2022. **27**(1): p. 199.
 179. Forget, P., et al., *What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio?* *BMC research notes*, 2017. **10**: p. 1-4.
 180. Mangoni, A.A. and A. Zinellu, *The diagnostic role of the systemic inflammation index in patients with immunological diseases: a systematic review and meta-analysis*. *Clinical and Experimental Medicine*, 2024. **24**(1): p. 27.
 181. Zhang, K., et al., *The ratio of neutrophil to lymphocyte predicts interstitial lung disease and its prognosis in patients with primary Sjögren's syndrome: a retrospective analysis*. *Annals of Palliative Medicine*, 2021. **10**(6): p. 6493501-6496501.
 182. Zhou, M. and F. Yuan, *Hypocomplementemia in primary sjogren's syndrome: a retrospective study of 120 treatment-naïve Chinese patients*. *International Journal of General Medicine*, 2022: p. 359-366.
 183. Ioannidis, J.P., V.A. Vassiliou, and H.M. Moutsopoulos, *Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome*. *Arthritis & Rheumatism*, 2002. **46**(3): p. 741-747.
 184. Theander, E., R. Manthorpe, and L.T. Jacobsson, *Mortality and causes of death in primary Sjögren's syndrome: a prospective cohort study*. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2004. **50**(4): p. 1262-1269.
 185. Wang, Y., et al., *Risk factors for primary Sjögren syndrome-associated interstitial lung disease*. *Journal of thoracic disease*, 2018. **10**(4): p. 2108.
 186. Vitali, C., H.M. Moutsopoulos, and S. Bombardieri, *The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjögren's syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjögren's syndrome*. *Annals of the rheumatic diseases*, 1994. **53**(10): p. 637-647.
 187. Meudec, L., et al., *Characterisation of airway disease associated with Sjögren disease*. *RMD open*, 2024. **10**(1): p. e003866.
 188. Jridi, M., et al., *Pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome: contribution of the different means in the systematic investigation*. *Pan African Medical Journal*, 2023. **46**(1).
 189. Wang, X., et al., *The efficiency of hydroxychloroquine for the treatment of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis*. *Frontiers in Pharmacology*, 2021. **12**: p. 693796.
 190. Fox, R.I., *Clinical features, pathogenesis, and treatment of Sjögren's syndrome*. *Current opinion in rheumatology*, 1996. **8**(5): p. 438-445.

191. Lee, A.S., et al., *Consensus guidelines for evaluation and management of pulmonary disease in Sjögren's*. Chest, 2021. **159**(2): p. 683-698.
192. Hatron, P.-Y., et al., *Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome*. La Presse Médicale, 2011. **40**(1): p. e71-e86.
193. Asano, Y., et al., *Clinical significance of surfactant protein D as a serum marker for evaluating pulmonary fibrosis in patients with systemic sclerosis*. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 2001. **44**(6): p. 1363-1369.
194. Ihn, H., et al., *Clinical significance of serum surfactant protein D (SP-D) in patients with polymyositis/dermatomyositis: correlation with interstitial lung disease*. Rheumatology, 2002. **41**(11): p. 1268-1272.
195. Hamada, T., et al., *Serum B cell-activating factor (BAFF) level in connective tissue disease associated interstitial lung disease*. BMC pulmonary medicine, 2015. **15**: p. 1-8.
196. Alp, G., et al., *AB0845 A NOVEL MARKER IN SYSTEMIC SCLEROSIS-ASSOCIATED INTERSTITIAL LUNG DISEASE: PEROXIREDOXIN-4*. 2023, BMJ Publishing Group Ltd.

8. ÖZET

İTERSTİSYEL AKCİĞER TUTULUMU OLAN VE OLMAYAN SJÖGREN SENDROMU HASTALARINDA PEROKSİREDOKSİN-4, SÜRFAKTAN PROTEİN D SEVİYELERİ VE BU BELİRTEÇLERİN AKCİĞER TUTULUMU İLE ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Giriş: Sjögren sendromu (SJS), ekzokrin bezlerle birlikte çeşitli organ sistemlerini etkileyen kronik ve progresif bir otoimmün hastalıktır. İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH), SJS'nin en önemli manifestasyonlarından biri olup, tanısında kullanılan tetkiklerin özgüllüğü ve duyarlılığı sınırlıdır. Sürfaktan proteini D (SP-D), inflamatuvar süreçlerde serum düzeyleri artan ve akciğer yüzey gerilimini düzenlemede görev alan bir proteindir. Peroksiredoksin-4 (PRDX-4) ise oksidatif strese karşı koruyucu bir antioksidan enzimdir. Bu çalışma, SJS ile ilişkili İAH'lı hastalarda SP-D ve PRDX-4 düzeylerini değerlendirmeyi ve bu biyobelirteçlerin İAH tanısındaki potansiyel rollerini araştırmayı amaçlamaktadır.

Yöntem: Mart–Temmuz 2024 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Romatoloji Bölümü'ne başvuran Sistemik Sjögren Sendromu tanılı hastalar ile sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya, 31 İAH'lı SJS hastası, 28 İAH'sız SJS hastası ve 29 sağlıklı kontrol olmak üzere toplamda 88 kişi katılmıştır. Serum SP-D ve PRDX-4 düzeyleri, ELISA yöntemi kullanılarak ölçülmüş ve kaydedilmiştir. Biyobelirteçlerin İAH tanısındaki duyarlılık ve özgüllüğünü değerlendirmek amacıyla receiver operating characteristic (ROC) analizi yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda, Sistemik Sjögren Sendromu (SJS) ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (İAH) bulunan hastalarda serum PRDX-4 ve SP-D düzeyleri, İAH bulunmayan SJS hastaları ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. İAH grubunda PRDX-4 düzeylerinin medyan değeri 12,5 ng/mL olarak saptanmış, bu değer İAH olmayan SJS grubunda 7,76 ng/mL, sağlıklı kontrol grubunda ise 7,52 ng/mL olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Benzer şekilde, SP-D düzeylerinin medyan değeri İAH grubunda 236,22 ng/mL, İAH olmayan SJS grubunda 165,27 ng/mL, ve sağlıklı kontrol grubunda 153,05 ng/mL olarak ölçülmüş, bu farkın da istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir ($p < 0,001$). Yapılan ROC analizi sonucunda, SP-D için optimal eşik değeri 199 ng/mL (AUC: 0.89), PRDX-4 için ise 10,0 ng/mL (AUC: 0.87) olarak belirlenmiştir. Bu analiz, her iki biyobelirtecin de İAH tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu göstermiştir.

Sonuç: Bu çalışma, SP-D ve PRDX-4'ün SJS'ye bağlı İAH tanısında potansiyel biyobelirteçler olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Elde edilen sonuçlar, bu biyobelirteçlerin İAH tanısında duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu ve SJS hastalarının takibinde kullanılabileceğini desteklemektedir. Bununla birlikte, bu biyobelirteçlerin klinik uygulamadaki değerinin tam olarak anlaşılabilmesi için daha geniş örneklem gruplarında ve uzun vadeli çalışmalarla değerlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Sjögren sendromu, interstisyel akciğer hastalığı, sürfaktan protein- D, peroksiredoksin 4

9. SUMMARY

EVALUATION OF PEROXIREDOXIN-4 AND SURFACTANT PROTEIN-D LEVELS IN SJÖGREN'S SYNDROME PATIENTS WITH AND WITHOUT INTERSTITIAL LUNG INVOLVEMENT AND THE RELATIONSHIP OF THESE BIOMARKERS WITH LUNG INVOLVEMENT

Introduction: Sjögren's syndrome (SJS) is a progressive autoimmune disease that primarily affects exocrine glands but can also involve multiple organ systems. Interstitial lung disease (ILD) is a significant complication of SJS, and the diagnostic methods for its identification lack specificity. Surfactant protein-D (SP-D), a protein that reduces lung surface tension, increases serum levels during inflammation, reflecting lung injury. Peroxiredoxin-4 (PRDX-4), an antioxidant enzyme, plays a critical role in protecting against oxidative stress. This study aimed to evaluate serum SP-D and PRDX-4 levels in patients with SJS-associated ILD and explore the potential diagnostic utility of these biomarkers in ILD.

Methods: Between March and July 2024, patients diagnosed with SJS who visited the Rheumatology Department at Gazi University Faculty of Medicine Hospital were enrolled in this study, alongside healthy controls without lung disease. The study included 31 patients with SJS-associated ILD (SS-ILD), 28 patients with SJS without ILD, and 29 healthy controls. Serum levels of SP-D and PRDX-4 were measured using the ELISA method, and the sensitivity and specificity of these biomarkers for diagnosing ILD were assessed through receiver operating characteristic (ROC) analysis.

Results: The median PRDX-4 levels in the SS-ILD group (12.5 ng/mL) were significantly higher compared to the non-ILD SJS group (7.76 ng/mL) and the control group (7.52 ng/mL) ($p < 0.001$). Similarly, the median SP-D levels in the SS-ILD group (236.22 ng/mL) were significantly elevated compared to the non-ILD SJS group (165.27 ng/mL) and the control group (153.05 ng/mL) ($p < 0.001$). ROC analysis revealed that the optimal threshold values for diagnosing ILD were 199 ng/mL for SP-D (AUC: 0.89) and 10.0 ng/mL for PRDX-4 (AUC: 0.87).

Conclusion: SP-D and PRDX-4 emerge as promising biomarkers for the diagnosis and monitoring of ILD in patients with SJS. These biomarkers hold potential for improving early detection and disease management. However, their clinical utility needs to be validated through larger, multi-center studies with long-term follow-up.

Keywords: Sjögren's syndrome, interstitial lung disease, surfactant protein-D, peroxiredoxin-4

10. EKLER

Ek-1: EULAR Sjögren Sendromu Hastalık Aktivite İndeksi (ESSDAI) (75)

İlgili Alan	Tanım	Aktivite düzeyi
Yapısal Enfeksiyöz kökenli ateşin ve istemli kilo kaybının hariç tutulması	Aşağıdaki semptomların yokluğu	yok=0
	Hafif veya aralıklı ateş (37,5°-38,5°C) / gece terlemeleri ve/veya vücut ağırlığının %5 ila 10'u kadar istemsiz kilo kaybı	hafif=3
	Şiddetli ateş (>38,5°C) / gece terlemeleri ve/veya vücut ağırlığının > %10'u kadar istemsiz kilo kaybı	orta=6
Lenfadenopati Enfeksiyonun dışlanması	Aşağıdaki özelliklerin olmaması	yok=0
	Herhangi bir lenf bezinde ≥ 1 cm veya inguinal bölgede ≥ 2 cm lenfadenopati	hafif=4
	Herhangi bir lenf bezinde ≥ 2 cm veya inguinal bölgede ≥ 3 cm lenfadenopati ve/veya splenomegali	orta=8
	Malign B hücreli proliferasyon bozukluğu	ağır=12
Glandüler Taş veya enfeksiyonun dışlanması	Glandüler şişliğin olmaması	yok=0
	Genişlemiş parotis (≤ 3 cm) veya sınırlı submandibuler veya lakrimal şişlik ile küçük glandüler şişlik	hafif=2
	Büyümüş parotis (> 3 cm) ile majör glandüler şişlik veya önemli submandibular veya lakrimal şişlik	orta=4
Artiküler Osteoartrit hariç tutulması	Aktif eklem tutulumunun olmaması	yok=0
	Ellerde, bileklerde, ayak bileklerinde ve ayaklarda sabah tutukluğunun eşlik ettiği artraljiler (>30 dk)	hafif=2
	1 ila 5 eklemde sinovit	orta=4
	≥ 6 eklemde sinovit	ağır=6
Deri Aktivite yok" olarak derecelendirin hasarla ilgili sabit uzun süreli özellikler	Aktif deri tutulumunun olmaması	yok=0
	Eritema multiforme	hafif=3
	Ürtikeryal vaskülit dahil olmak üzere sınırlı kutanöz vaskülit veya subakut kutanöz lupus veya ayak ve ayak bileği ile sınırlı purpura	orta=6
	Ürtikeryal vaskülit dahil olmak üzere yaygın kutanöz vaskülit veya yaygın purpura veya vaskülitte bağlı ülserler	ağır=9
Pulmoner "Aktivite yok" olarak derecelendirin Hasarla ilgili sabit uzun süreli özellikler veya	Aktif akciğer tutulumunun olmaması	yok=0
	Kalıcı öksürük veya bronşiyal tutulum, radyografide radyografik anormallikler yok veya interstisyel akciğer hastalığının radyolojik veya yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı	hafif=5

hastalıkla ilgili olmayan solunum tutulumu (tütün kullanımı vb.)	tomografi(HRCT) kanıtı ile: Nefes darlığı yok ve normal akciğer fonksiyon testi.	
	Egzersizde nefes darlığı (NHYA II) ile HRCT ile gösterilen interstisyel akciğer hastalığı gibi orta derecede aktif pulmoner tutulum veya aşağıdakilerle sınırlı anormal akciğer fonksiyon testleri: %70 >DL CO $\geq$ %40 veya %80>FVC $\geq$ %60	orta=10
	İstirahat halinde nefes darlığı (NHYA III, IV) veya anormal akciğer fonksiyon testleri ile birlikte HRCT ile gösterilen interstisyel akciğer hastalığı gibi oldukça aktif pulmoner tutulum: DL CO < %40 veya FVC < %60	ağır=15
Renal "Aktivite yok" olarak derecelendirin hasarla ilgili stabil uzun süreli özellikler ve hastalıkla ilgili olmayan renal tutulum. Biyopsi yapıldıysa, lütfen aktiviteyi önce histolojik özelliklere göre derecelendirin	Proteinüri < 0,5 g/d, hematüri yok, lökositüri yok, asidoz yok veya hasara bağlı uzun süreli stabil proteinüri ile şu anda aktif böbrek tutulumunun olmaması	yok=0
	Böbrek yetmezliği olmayan tübüler asidoz veya proteinüri (0,5 ila 1 g/d arasında) ve hematüri veya böbrek yetmezliği olmayan (GFR $\geq$ 60 ml/dk) glomerüler tutulumla sınırlı hafif aktif böbrek tutulumu kanıtı	hafif=5
	Böbrek yetmezliği (GFR <60 ml/dk) ile tübüler asidoz veya 1 ila 1.5 g/d arasında proteinüri ile hematüri veya böbrek yetmezliği (GFR $\geq$ 60ml/dak) veya histolojik kanıt olmadan glomerüler tutulum gibi orta derecede aktif böbrek tutulumu ekstramembranöz glomerülonefrit veya önemli interstisyel lenfoid infiltrat	orta=10
	Proteinüri >1,5 g/d veya hematüri veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak) ile glomerüler tutulum veya proliferatif Glomerülonefrit (GN) veya kriyoglobulinemi ile ilişkili böbrek tutulumunun histolojik kanıtı gibi yüksek düzeyde aktif böbrek tutulumu	ağır=15
Kas Kortikosteroidlere bağlı zayıflığın dışlanması	Şu anda aktif kas tutulumunun olmaması	yok=0
	Zayıflık ve kreatin kinaz (N <CK $\leq$ 2N) olmadan normal olmayan EMG veya hafif aktif miyozitin biyopsi ile gösterilmesi	hafif=6
	Zayıflık (maksimum eksiklik 4/5) veya yüksek kreatin kinaz (2N<CK $\leq$ 4N) ile normal olmayan EMG veya biyopsi ile orta derecede aktif miyozitin gösterilmesi	orta=12
	Zayıflık (eksik $\leq$ 3/5) veya yüksek kreatin kinaz (>4N) ile normal olmayan EMG veya yüksek derecede aktif miyozitin biyopsi ile gösterilmesi	ağır=18

Periferik Sinir Sistemi (PSS) "Aktivite yok" olarak derecelendirin hasarla ilgili sabit uzun süreli özellikler veya hastalıkla ilgili olmayan PSS tutulumu	Şu anda aktif PNS tutulumunun bulunmaması	yok=0
	Periferik sinir sistemi tutulumunun hafif aktif olması, NCS veya trigeminal (V) nevralji ile gösterilen saf duyuusal aksonal polinöropati gibi	hafif=5
	Maksimal motor eksikliği 4/5 olan aksonal duyu-motor nöropati, kriyoglobulinemik vaskülit varlığı ile saf duyuusal nöropati, hafif/orta ataksi ile sınırlı gangliyonopati, enflamatuar demiyelinizan polinöropati (CIDP) gibi NCS ile gösterilen orta derecede aktif periferik sinir sistemi tutulumu) hafif fonksiyonel bozukluk (maksimum motor defisit 4/5 veya hafif ataksi) veya periferik kökenli kranial sinir tutulumu(trigeminal(V)nevralji hariç)	orta=10
	≤3/5 motor defisitli aksonal sensori-motor nöropati, vaskülit bağlı periferik sinir tutulumu (mononöritis multipleks vb.), gangliyonopatiye bağlı şiddetli ataksi, şiddetli fonksiyonel bozukluk: motor eksiklik ≤3/5 veya şiddetli ataksi	ağır=15
Santral Sinir Sistemi (SSS) "Aktivite yok" olarak derecelendirin hasarla ilgili sabit uzun süreli özellikler veya hastalıkla ilgili olmayan SSS tutulumu	Şu anda aktif CNS tutulumunun bulunmaması	yok=0
	Santral orijinli kranial sinir tutulumu, optik nörit veya multipl skleroz benzeri sendrom gibi orta derecede aktif CNS özellikleri, yalnızca duyuusal bozukluk veya kanıtlanmış kognitif bozuklukla sınırlı semptomlarla birlikte	hafif=10
	Serebrovasküler kaza veya geçici iskemik atak ile seyreden serebral vaskülit, nöbetler, transvers miyelit, lenfositik menenjit, motor defisitli multipl skleroz benzeri sendrom gibi oldukça aktif CNS özellikleri.	orta=15
Hematolojik Anemi, nötropeni ve trombositopeni için sadece otoimmün sitopeni düşünülmelidir (demir veya vitamin eksikliği, ilaca bağlı sitopeni hariç).	Otoimmün sitopeni yokluğu	yok=0
	Nötropeni (1000 < nötrofil < 1500/mm³) ve/veya anemi (10<hemoglobin < 12 g/dl) ve/veya trombositopeni (100.000<trombosit < 150.000/mm³) ile otoimmün kökenli sitopeni veya lenfopeni (500 < lenfositler < 1000/mm³)	hafif=2
	Nötropeni (500 ≤ nötrofil ≤ 1000/mm³) ve/veya anemi (8 ≤ hemoglobin ≤ 10 g/dl) ve/veya trombositopeni (50.000 ≤ trombosit ≤ 100.000/mm³) ile otoimmün kökenli sitopeni veya lenfopeni (≤ 500/mm³)	orta=4
	Nötropeni (nötrofiller < 500/mm³) ve/veya anemi (hemoglobin	ağır=6

	< 8 g/dl) ve/veya trombositopeni (trombositler <50.000/mm ³) ile otoimmün kökenli sitopeni	
Biyolojik	Aşağıdaki biyolojik özelliklerden herhangi birinin olmaması	yok=0
	Klonal bileşen ve/veya hipokomplementemi (düşük C4 veya C3 veya CH50) ve/veya hipergamaglobulinemi veya 16 ile 20 g/L arasında yüksek IgG seviyesi	hafif=1
	Kriyoglobulinemi ve/veya hipergamaglobulinemi veya yüksek IgG düzeyi > 20 g/L ve/veya yeni başlayan hipogamaglobulinemi veya yakın zamanda IgG düzeyinde azalma (<5 g/L) varlığı	orta=2

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Selver Semin

Soyadı: Kahraman

Doğum Yeri ve Tarihi:

Eğitim Durumu:

Ocak 2018- Halen: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi – İç Hastalıkları

2016-2017- Çayıralan Devlet Hastanesi-Pratisyen Hekim

2010-2016: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

2006-2010: Nuh Mehmet Küçükçalık Anadolu Lisesi

Yabancı Dil: İngilizce

Bilimsel Etkinlikler:

1. 42. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi – “Seçilmiş Tirotoksikoz Olgularında Plazmaferez Tedavisi- Tek Merkez Deneyimi” başlıklı poster bildirisi