

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

SJÖGREN SENDROMUNDA HİSTATİN DÜZEYLERİ

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Eyüp ÖZDEMİR**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Süleyman Serdar KOCA**

**ELAZIĞ
2021**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Doç. Dr. Nevzat GÖZEL

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Süleyman Serdar KOCA _____ **Danışman**

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

_____.
_____.
_____.
_____.
_____.

TEŞEKKÜR

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca bana bilimsel bir çalışma ortamı sunan, benden yardım ve desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Süleyman Serdar KOCA'ya, ayrıca çalışmama katkılarından dolayı Prof. Dr. Süleyman AYDIN ve Dr. Öğr. Üy. Ahmet KARATAŞ'a teşekkür ederim. Eğitimime verdikleri katkıdan dolayı tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine, asistan arkadaşlarıma, birlikte çalıştığımız tüm hemşire ve personel arkadaşlarımıza şükranlarımı sunarım. Hayatımın her döneminde desteklerini esirgemeyen anneme, babama, kardeşlerime ve diğer tüm sevdiklerime teşekkür ederim.

ÖZET

Sjögren sendromu (SS), sebebi tam olarak bilinmeyen ekzokrin bezlerin lenfositik infiltrasyonu ile karakterize, yavaş ilerleyen, kronik, sistemik, otoimmün bir hastalıktır. Ağız ve göz kuruluşuna neden olur. SS'nin primer ve sekonder olarak iki formu tanımlanmıştır. Diğer bağ dokusu hastalıkları ile birlikte değil ise primer sjögren sendromu (PSS), birlikte ise sekonder sjögren sendromu (SSS) olarak adlandırılır. Sistemik lupus eritematoz (SLE), kronik, sebebi bilinmeyen, immünolojik bozukluklarla birlikte, otoimmün karakterli, birçok organ ve sistemi tutan bir bağ dokusu hastalığıdır. Histatinler, parotis ve submandibular bezlerden salgılanan, endojen antimikrobiyal peptidlerdir. Histatin 1, 3 ve 5 tükürükte en fazla bulunan histatinlerdir. Antimikrobiyal etkilerinin yanında, yara iyileşmesi, epitelyal hücrelerin migrasyonu ve anjiogenez üzerine de etkileri vardır. Bu çalışmada, SS'de serum ve tükürükte histatin 1, 3 ve 5 düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Takipli 37 PSS, 35 SLE tanılı hasta ve 40 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Açlık kan ve tükürük örneklerinden histatin 1, 3 ve 5 seviyeleri ELISA yöntemi ile belirlendi. Veriler uygun istatistiksel analiz kullanılarak değerlendirildi ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Serum örneklerinde, histatin 1, 3 ve 5 düzeyleri PSS grubunda, kontrol grubuna göre, istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü (her biri için; $p < 0.001$). Tükürük örneklerinde, histatin 1 ve histatin 3 düzeyleri PSS grubunda, kontrol grubuna göre, istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük iken (sırasıyla; $p < 0.03$, $p < 0.014$), histatin 5 düzeyi açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p < 0.059$).

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular, PSS ve SLE hastalarında serum ve tükürük histatin düzeylerinin düştüğünü göstermektedir. Histatinlerin PSS'nin patogeneziindeki rolü ve tanı belirteci olarak kullanılıp kullanılamayacakları konusunda daha geniş hasta gruplarında, çok yönlü daha fazla çalışmanın yapılması gerektiği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Sjögren sendromu, Sistemik lupus eritematoz, Histatin 1, Histatin 3, Histatin 5

ABSTRACT

HISTATINE LEVELS IN SJÖGREN SYNDROME

Sjögren's syndrome (SS) is a slowly progressing, chronic, systemic, autoimmune disease characterized by lymphocytic infiltration of exocrine glands of unknown cause. It causes dry mouth and eyes. Two forms of SS have been defined as primary and secondary. It is called primary sjögren syndrome (PSS) if not together with other connective tissue diseases, and secondary sjögren syndrome (SSS) in combination. Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic, autoimmune, connective tissue disease of unknown etiology, together with immunological disorders, involving many organs and systems. Histatins are endogenous antimicrobial peptides secreted from the parotid and submandibular glands. Histatins 1, 3 and 5 are the most abundant histatins in saliva. Besides its antimicrobial effects, it also has effects on wound healing, migration of epithelial cells and angiogenesis. In this study, it was aimed to evaluate histatin 1, 3 and 5 levels in serum and saliva in SS.

Thirty-seven PSS, 35 SLE patients and 40 healthy controls were included in the study. Histatin 1, 3 and 5 levels in fasting blood and saliva samples were determined by ELISA method. Data were evaluated using the appropriate statistical analysis and $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Histatin 1, 3, and 5 levels in serum samples were statistically significantly lower in the PSS group than in the control group ($p < 0.001$ for each). Histatin 1 and histatin 3 levels in saliva samples were statistically significantly lower in the PSS group compared to the control group ($p < 0.03$, $p < 0.014$, respectively), but there was no significant difference between the two groups in terms of histatin 5 levels ($p < 0.059$).

The findings we obtained in our study show that serum and saliva histatin levels decrease in patients with PSS and SLE. It was concluded that more versatile studies should be conducted in larger patient groups on the role of histatins in the pathogenesis of PSS and whether they can be used as diagnostic markers.

Keywords: Sjögren's syndrome, Systemic lupus erythematosus, Histatin 1, Histatin 3, Histatin 5

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Sjögren Sendromu Genel Bilgiler	2
1.1.1. Tanı ve Tarihçe	2
1.1.2. Epidemiyoloji	3
1.1.3. Etyopatogenez	3
1.1.4. Klinik Belirti ve Bulgular	5
1.1.4.1. Ekzokrin Bez Tutulumu İle İlişkili Bulgular	5
1.1.4.1.1. Kuru Göz	5
1.1.4.1.2. Kuru ağız	5
1.1.4.1.3. Üst Havayolları Tutulumu	6
1.1.4.2. Ekzokrin Bez Dışı Tutulum ile İlişkili Bulgular	7
1.1.4.2.1. Cilt Tutulumu	7
1.1.4.2.2. Kas-İskelet	7
1.1.4.2.3. Akciğer Tutulumu	8
1.1.4.2.4. Ürogenital Sistem Tutulumu	8
1.1.4.2.5. Vaskülit	8
1.1.4.2.6. Nörolojik Tutulum	8
1.1.4.2.7. Diğer Sistem Tutulumları	9
1.1.5. Sekonder Sjögren Sendromu	9
1.1.6. Tanı	10
1.1.6.1 Yeni Tanı Testleri	11
1.1.7. Tedavi	11

1.1.7.1 Glandüler Semptomların Tedavisi	11
1.1.7.2. Sistemik Tedavi	12
1.2. Sistemik Lupus Eritematoz	14
1.2.1 Tanı ve Tarihçe	14
1.2.3 Etiyopatogenezi	15
1.2.4. Klinik Belirti ve Bulgular	17
1.2.4.1. Konstitüsyonel Semptom ve Bulgular	17
1.2.4.2. Kas ve İskelet Sistemi Tutulumu	18
1.2.4.3. Cilt Tutulumu	19
1.2.4.3.1. Spesifik Lezyonlar	19
1.2.4.3.1.1. Akut Kutanöz Lupus Eritematoz	19
1.2.4.3.1.2. Subakut Kutanöz Lupus Eritematoz	19
1.2.4.3.1.3. Kronik Kutanöz Lupus Eritematoz	19
1.2.4.3.2. Spesifik Olmayan Deri Lezyonları	20
1.2.4.4. Böbrek Tutulumu	20
1.2.4.5. Nöropsikiyatrik Tutulum	23
1.2.4.6. Kardiyovasküler Tutulum	23
1.2.4.7. Pulmoner Tutulum	24
1.2.4.8. Gastrointestinal Tutulum	24
1.2.4.9. Retiküloendotelyal Tutulum	25
1.2.4.10. Hematolojik Tutulum	25
1.2.4.11. Endokrin Tutulum	25
1.2.4.12. Göz Tutulumu	26
1.2.5. SLE ve Enfeksiyon	26
1.2.6. Laboratuvar Bulguları ve Otoantikorlar	27
1.2.7. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi	28
1.2.7.1 Aktivasyon İndeksleri	29
1.2.8. Sınıflandırma Kriterleri	30
1.2.9. Tedavi	33
1.3. Histatinler	37
2. GEREÇ ve YÖNTEM	39
2.1. Klinik değerlendirmeler	39

2.2. Laboratuvar Değerlendirmeleri	40
2.3. Kullanılan Kitler	40
3. BULGULAR	42
3.1. Çalışma Grupları Demografik ve Laboratuvar Verileri	42
4. TARTIŞMA	47
5. KAYNAKLAR	51
6. ÖZGEÇMİŞ	68



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. ACR/EULAR Sjögren Sınıflandırma Kriterleri-2016	10
Tablo 2. Orijinal DSÖ Klasifikasyonu	21
Tablo 3. Modifiye DSÖ Klasifikasyonu	22
Tablo 4. Nöropsikiyatrik Tutulumların Sınıflaması	23
Tablo 5. SLE’li Hastalarda Otoantikörlerin Görülme Sıklığı	28
Tablo 6. SLE SLICC Kriterleri-2012	31
Tablo 8. Çalışma Gruplarının Demografik Ve Laboratuvar Verileri	43
Tablo 9. PSS Hastalarında Chisolm Masson Gradelemeye Göre Histatin Düzeyleri	46

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Gruplara göre kan histatin düzeyleri	42
Şekil 2. Gruplara göre tükürük histatin düzeyleri	43



KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACP5	Acid Phosphatase 5
ACR	American College of Rheumatology
AECG	American-European Consensus Group
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ALT	Alanin Aminotransferaz
ANA	Antinükleer Antikor
AMA	Anti-Mitokondrial Antikor
BAFF	B Lenfosit Aktive Edici Faktör
BALT	Bronş İlişkili Lenfoid Doku
BILAG	The use of the British Isles Lupus Assessment Group
CBC	Tam Kan Sayımı
CCP	Cyclic Citrullinated Peptide
CD	Cluster of differentiation
CMV	Sitomegalovirus
CRP	C-Reaktif Protein
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DNASE1	Deoksiribonükleaz I
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
dsDNA	Double Stranded Dna
EBV	Epstein-Barr Virüsü
ECLAM	European Consensus Lupus Activity Measurement
EKG	Elektrokardiyografi
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ESSDAI	Eular Primary Sjögren's Syndrome Disease Activity Index
EULAR	European League Against Rheumatism
FASL	Fas Ligand
GİS	Gastrointestinal Sistem
G-CSF	Granulocyte Colony Stimulating Factor

HCV	Hepatit C Virüsü
HGB	Hemoglobin
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HLA	Human Leucocyte Antigen
HST	Histatin
HTLV-1	Human T-Lymphotropic Virüs Type 1
IFA	İmmünfloresans
IFN-A	İnterferon-A
IG	İmmunglobulin
IL	İnterlökin
IVIG	İntravenöz İmmünglobulin
İV	İntravenöz
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MALT	Mukoza İlişkili Lenfoid Doku
MHC	Majör Histokompatibilite Kompleksi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTX	Metotrexat
MW	Moleküler Ağırlık
NMDA	N-Metil-D-Aspartik Asit
NSAİİ	Non Steroidal Anti İnflamatuar İlaçlar
PGE2	Prostaglandin E2
PLT	Platelet
PSS	Primer Sjögren Sendromu
PO	Peroral
RA	Romatoid Artrit
RF	Romatoid Faktör
RPM	Revelution Per Minute
RNP	Ribonükleoprotein
RPR	Rapid Plasma Reagin
SELENA	Safety of Estrogen in Lupus National Assessment
SCLE	Subakut Kutanöz Lupus Eritematoz
SLAM	Systemic Lupus Activity Measure

SLE	Sistemik Lupus Eritematoz
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
SPP1	Secreted Phosphoprotein 1
SS	Sjögren Sendromu
ssDNA	Single Stranded Dna
SSS	Sekonder Sjögren Sendromu
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
TPHA	Treponema Pallidum Hemagglutinasyon Assay
TREX1	Three Prime Repair Exonuclease 1
UV	Ultraviyole
VDRL	Venereal Disease Research Laboratory Test
WBC	White Blood Cell

1. GİRİŞ

Sjögren sendromu (SS), sıklıkla ekzokrin bezlerin tutulumuyla giden, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Prevalansı % 0.6 ile % 3.3 arasındadır. SS'nin etiopatogenezi tam olarak ortaya konulamamıştır. Genetik, enfeksiyöz, endokrin ve psikolojik mekanizmaların hastalığın etiolojisinde rol aldığı düşünülmektedir. Hastalık tetiklendikten sonra inflamatuvar süreç hastalığın patogenezinde temel aktördür. Yapılan çalışmalarda hastalardan alınan periferik kanda B lenfosit sayısı ve BAFF (B lenfosit aktive edici faktör) düzeyinde artış gösterilmiştir. B hücre hiperaktivitesi sonucu spesifik ve nonspesifik otoantikorlar ve poliklonal hipergamaglobulinemi gelişmektedir. SS'li hastalarda ekstrete edilebilen nükleoproteinlere karşı antikorlar (ENA; Anti-Ro/SS-A ve Anti-La/SS-B antikorları), anti-nükleer antikor (ANA) ve romatoid faktör (RF) otoantikorları pozitif bulunabilir. Diğer taraftan, alınan tükürük bezi doku örneklerinde interlekin (IL)-1 β , tümör nekrotizan faktör (TNF)- α , IL-2, IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin artmış olduğu gösterilmiştir (1-3). Primer SS'de, inflamatuvar hücreler dışında, tükürük bezi epitelyal hücrelerinin de patogeneze katkıları olduğu gösterilmiştir. Salgıladıkları IL-1, IL-6, TNF- α gibi sitokinler ve hücre yüzeylerindeki adezyon molekülleri ile inflamatuvar süreci etkilemektedirler. Sonuçta, otoimmün epitelyal hasar (epitelit) oluşmaktadır (4).

Histatinler histidinden zengin düşük moleküler ağırlıklı proteinlerdir (5). Anti-mikrobiyal etkileri olan histatinler tükürük ve diğer ekzokrin salgılarda bulunur (5, 6). İlgili ekzokrin salgı bezlerinin fonksiyonları, ekzokrin salgıların içeriğinin değişmesi ve mikrobiomunun değişmesi ile etkilenmektedir (6, 7). Histatinler antimikrobiyal etkilerinin yanında, epitelyal hücrelerin migrasyonunu ve angiogenezi üzerine de etkileri vardır (8). Ekzokrin salgı bezlerini hedef alan SS'de histatinlerin düzeyinin değişmesi kaçınılmazdır. Kuru göz şikayeti olan hastaların gözyaşı salgılarında histatin 1 düzeyinin azaldığı, daha önceki bir çalışmada, ortaya konulmuştur (9).

Sjögren sendromunun patogenezi, tanısı ve hastalık aktivitesi monitorizasyonunda halen belirsizlikler vardır (10). Bu çalışmada, histatinlerin SS'in

patogenezinde rolünü belirlemek için serum ve tükürükte histatin 1, histatin 3 ve histatin 5 düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

1.1. Sjögren Sendromu Genel Bilgiler

Sjögren sendromu esas olarak tükürük ve gözyaşı bezlerini tutan kronik, otoimmün bir hastalıktır (otoimmün ekzokrinopati). Ekzokrin bezlerde lenfosit infiltrasyonu ve fonksiyon bozukluğu yaparak ağız ve göz kuruluğuna neden olmaktadır (11).

Genetik, endokrin, psikoimmünolojik mekanizmaların ve çevresel faktörlerin (ilaçlar, ultraviyole, enfeksiyonlar, hormonlar vb) hastalığın oluşumuna neden olduğu ileri sürülmektedir (12). Patofizyolojisi net olarak bilinmemektedir (13). İmmünopatogenezdaki en önemli teorilerden biri, sendromun **epitelit** şeklinde başlayıp daha sonra lenfosit infiltrasyonu ile devam eden bir süreç olduğu şeklindedir. Bu nedenle kimi araştırmacılar hastalığı otoimmün epitelit olarak kabul etmektedir (14).

1.1.1. Tanı ve Tarihçe

Sjögren sendromu, etiyojisi tam olarak aydınlatılamamış, ekzokrin salgı bezlerin lenfositik infiltrasyonu ile seyreden, kronik, sistemik, otoimmün bir hastalıktır. Ağız ve göz kuruluğu başlıca bulgusudur. Bu bulgulara ek olarak diğer organlar da etkilenebilir. Tek başına görülürse primer sjögren sendromu (PSS), altta yatan başka hastalıkla birlikte görülürse sekonder sjögren sendromu (SSS) olarak tanımlanır. Altta yatan hastalıklar genelde romatoid artrit (RA) ve sistemik lupus eritematoz (SLE) olarak kabul edilmektedir (15).

İlk olarak Polonyalı cerrah Johann Mikulicz Radecki (1892) 42 yaşında ağız ve göz kuruluğu şikayeti ile başvuran bir çiftçide, fizik muayenede bilateral parotis ve lakrimal bez boyutlarında artış saptamış ve histolojik olarak yoğun, küçük ve yuvarlak hücre infiltrasyonu dikkatini çekmiş, bu klinik durumu '*Mikulicz sendromu*' olarak adlandırmıştır. Sjögren sendromu terimi, 1940'larda İsveçli bir göz doktoru olan Henrik Sjögren tarafından yapılan çalışmanın yayınlanmasının ardından ortaya çıktı ve 19 hastada göz kuruluğunu tanımlamış, bunlardan 13'ünün RA olduğunu belirtmiştir. Yine 1953 yılında Morgan ve Castleman ilk olarak keratit ve tükürük bezi büyümesinin birlikte olduğunu belirtmiş ve bu durum '*keratokonjunktivitis*

sikka‘ olarak tanımlanmıştır. Sonraki zamanlarda ise daha çok ‘*Sjögren sendromu*‘ olarak kabul edilmiştir. SS 1965’te primer ve sekonder olarak ikiye ayrılmış, tükürük bezinin histopatolojik evrelemesi de 1968’de Chisholm ve Mason isimli iki bilim adamı tarafından yaptıkları bir çalışmada yapılmıştır (16, 17).

1.1.2. Epidemiyoloji

Sjögren sendromu, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde SLE’den sonra ikinci en sık görülen romatolojik hastalık olduğu tahmin edilmektedir. Prevalansı % 0,1- 4 arasındadır. Prevalansının geniş aralıkta olması, mevcut tanı kriterlerinin yetersizliğinden kaynaklanmaktadır (18).

Uluslararası farklı etnik gruplar arasında yapılan kıyaslamalı çalışmalar; SS’in dünya genelinde benzer prevalansa sahip olduğu, homojen dağılım gösterdiğini ve 1-2 milyon insanı etkilediğini göstermektedir. Tanı almış hastaların %50’si PSS olarak bildirilmiştir (17, 19). Kadınlarda daha sık görülür ve kadın/erkek oranı 9/1’dir. Her yaştan bireyleri etkileyebilmekle birlikte, daha çok yaşlı popülasyonda görülür. Hastalığın başlangıcı tipik olarak 4-5. dekatta olmaktadır. Hastaların yaklaşık % 60’ ında RA, SLE veya sistemik skleroz gibi otoimmün hastalıklar eşlik etmektedir. Yine romatoloji polikliniğine başvuran SLE veya RA hastalarının yaklaşık %25’ inde SS’ nin histolojik bulgularının gösterildiği bildirilmiştir (20, 21).

Türkiye’de yapılan bir prevelans çalışmasında; PSS prevalansı, AECG (American– European Consensus Group) kriterlerine göre % 0.72, Avrupa kriterlerine göre ise % 1.56 olarak saptanmıştır (22). İzmir’de yapılan başka bir çalışmada, Türk toplumunda PSS’nin yaygınlığı, genel popülasyondaki yaygınlığa oranla daha düşük olarak saptanmıştır (23).

1.1.3. Etyopatogenezi

Sjögren sendromu etiyopatogenezi kesin olarak bilinmemektedir. Ancak, hastalığın etiolojisinde genetik, enfeksiyöz, endokrin ve psikolojik mekanizmaların etkisi olduğu görüşü benimsenmektedir (24).

Sjögren sendromunda genetik yatkınlığın etkisi ve HLA (Human Lökosit Antijen) ile ilişkisi (HLAB8, HLADR3 ve HLA-DRw52) çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir. SS’in aynı ailenin iki veya daha fazla bireylerinde bildirilmesi ve ikizlerde görülmesi genetik yatkınlığın etkili olduğunu desteklemektedir (24).

Sjögren sendromu etyolojisinde virüslerin rol oynayabileceğine dair bazı hipotezler mevcuttur. Çalışmalar özellikle EBV (Epstein-Barr virüsü) ve HCV (Hepatit C virüsü) üzerinde yoğunlaşmıştır. EBV geçirdikten sonra SS geliştiğinin bildirilmesi, hastaların serumlarında EBV antijenine karşı antikor titrelerinin yüksekliği ve yine hasta tükürük ve gözyaşında EBV DNA (Deoksiribo Nükleik Asit) saptanması, EBV'nin etyolojide rol oynayabileceğini destekleyen bulgular olarak ileri sürülmüştür. HCV ise, sialotropik bir virüstür. Bu virüslerin yanı sıra HTLV-1 (Human T Lymphotropic Virus type I) ve HIV (Human Immunodeficiency Virus) suçlanan diğer virüslerdendir (25).

Sjögren sendromu kadınlarda erkeklere oranla 9 kat daha fazla görülmesinin nedeni cinsiyet hormonlarından kaynaklandığını düşündürmektedir (26). Farelerde yapılan bir çalışmada da östrojen hormonunun B lenfosit gelişimini arttırdığı, otoreaktif B lenfositlerini apoptozdan koruduğu gösterilmiştir (27).

Primer sjögren sendromu patogeneğinde T ve B lenfosit fonksiyon bozukluğuna ilişkin; hastaların periferik kanlarında T lenfositlerinde görece azalma, normal CD4/CD8 oranı, B lenfosit sayılarında ise artış gösterilmiştir. Yüksek miktarda saptanan BAFF ve B hücre hiperaktivitesi sonucu spesifik ve nonspesifik otoantikor oluşumu, dolaşımda immünglobulin düzeylerinde artma ve poliklonal hipergammaglobulinemi gelişmektedir. PSS'li hastaların yaklaşık üçte ikisinde ANA, RF, Anti-Ro/SS-A, Anti-La/SS-B antikorları bulunurken, ayrıca tiroid hücrelerine, mitokondrilere, tükürük bezi kanalına ve mide mukozasına karşı otoantikorlar da bulunabilir. Son dönemlerde tükürük bezindeki 120-kd alfa-fodrin antijenlerine karşı da antikor varlığı tespit edilmiştir. PSS'li hastaların minör tükürük bezi biyopsi örneklerinde IL-1 β , TNF- α , IL-2, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin varlığı gösterilmiştir. PSS' de tükürük bezi epitel hücreleri, salgıladıkları IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinler ve hücre yüzeylerindeki adezyon molekülleri ile antijen sunan hücre gibi davranarak patolojik immün yanıtı ve otoimmün epitelyal hasarı başlatıyor olabilirler. SS'de apoptoz mekanizmalarındaki (Fas/FasL) değişikliklerin glandüler yıkımda rolü olduğu da bildirilmektedir (28-30).

1.1.4. Klinik Belirti ve Bulgular

1.1.4.1. Ekzokrin Bez Tutulumu İle İlişkili Bulgular

1.1.4.1.1. Kuru Göz

Sjögren sendromunun karakteristik oftalmolojik bulgusu, keratokonjunktivitis sicca'dır. Semptomlar genelde akşamları daha kötüdür. Hastalar “kuruluk” yerine, gözlerine “kum kaçmış gibi” bir histen şikayetçi olabilirler. Hastalarda derin oküler kuruluğa rağmen beklenenin aksine, ağlamada yetersizlik yaygın değildir. Kaşıntı, fotofobi, tahriş ve medial kantusta kalın, ipliksi mukus filamentlerinin birikmesi diğer semptomlar arasında yer alır. Mukus filamentleri özellikle sabah uyandıktan sonra görülür. Kornea ülseri ve göz kapaklarının enfeksiyonu kuru göz komplikasyonlarından biridir. Fizik muayene ile aşağıdaki bulgulardan bir yada daha fazlası görülebilir:

- Rose Bengal, lisamin yeşili veya floresin lekelemesi ile tespit edilebilen noktavari konjonktival ve korneal hasarlar
- Schirmer testiyle saptanabilen gözyaşı üretiminin azaldığına dair belirtiler
- Mukus filamentleri
- Bulbar konjonktival damarlarda genişleme
- Donuk konjonktiva ve kornea

Sjögren sendromu hastalarında gözyaşı buharlaşmasında artış nedenli ortaya çıkan meibom bezi disfonksiyonu yaygın olarak bulunur ve bu durum azalmış gözyaşı üretimi ile birlikte kuru göz hastalığının patogenezinde etkilidir. Bu bulgu, oftalmolojik muayene ile tespit edilebilir (31).

1.1.4.1.2. Kuru ağız

Sjögren sendromunun en belirgin klinik bulgudur. Tükürük bezi tutulumuna bağlı olarak tükürük üretimi azalır ve ağız kuruluğu gelişir (kserostomi). Ağız kuruluğuna bağlı olarak; ağızda tat değişikliği, konuşma güçlüğü, diş çürükleri, sık sık boğaz temizleme, öksürük, kuru gıdaların yutulmasında zorluk, substernal ağrı ve gece uyanmasına yol açabilen laringotrakeal reflü gibi semptomlar olur. Zamanla tat ve koku duyusunda da azalma veya kayıp görülür. Azalmış tükürük, pH değişikliğine neden olarak antibakteriyel etkinliğin kaybolmasına ve dişlerde çürümeye neden

olur. Şiddetli tükürük azlığı olan SS'li hastalarda, ağız florasında *Lactobacillus spp*, *Candida albicans* ve *Streptococcus Mutans* artar. Zamanla oral mukoza yapısı bozulup atrofiye gider (32-35).

Primer sjögren sendromu hastalarının yaklaşık % 60'ında tek veya iki taraflı parotis bezi şişliği görülür. Parotis bezi ağrısız ve lastik kıvamındadır. Tükürük akıcılığının azalması nedeniyle taş oluşma riski artar ve bu durum enfeksiyon gelişimine neden olabilir (36). Sekonder SS'te tükürük bezi büyümesi görülmez. Hastalarda LAP görülebilir. Bu durumda lenfoma açısından dikkatli olunmalıdır (37).

Siyalometri, siyalografi, sintigrafi, parotis bezinin ultrasonografi görüntülerinin incelemesi ve tükürük sıvısı elektroforezi gibi testler tükürük bezlerinin yetersizliğini göstermek için kullanılır. Siyalometri ağız kuruluğu olan hastalarda uygulanması düşünülen ilk yöntemdir. Siyalometri sabah uygulanır, tükürük bezinin uyarılmamış ve uyarılmış şekilde tükürük akış hızını ölçer. Uyarılmamış tükürük akış hızı <0.1ml/dk, uyarılmış <0.5ml/dk ise hipofonksiyon olarak değerlendirilir (32).

Tükürük bezi biyopsisi daha çok alt dudak orta hattın alınır ve en az 5 minör tükürük bezi içermelidir (32).

1.1.4.1.3. Üst Havayolları Tutulumu

Sjögren sendromu hastalarının % 50-70'inde üst solunum yollarındaki ekzokrin bezleri tutularak burun, sinüs ve arka farenks ile ilgili semptomlara yol açar. Tekrarlayan non-alerjik rinit ve sinüzit gelişebilir. Laringeal, trakeal ve bronşiyal tutulumun en sık görülen semptomu; kalıcı ve tahriş edici olabilen kuru öksürüktür. Hastalarda SS'nin başka bulguları yoksa tanı koyulamayabilir ve hastalar astım veya bronşit düşünülerek yanlış tedavi edilebilirler. Etkilenen hastalardan sadece %20'si rinoskopi veya laringoskopi ile tespit edilebilecek anormalliklere sahiptir (38).

1.1.4.2. Ekzokrin Bez Dışı Tutulum ile İlişkili Bulgular

1.1.4.2.1. Cilt Tutulumu

Cilt kuruluğu (kserozis); en sık saptanan cilt bulgusudur.

Raynaud fenomeni; hastaların %30-40'ında görülür ve artrit, vaskülit, pulmoner fibroz ve ANA ile ilişkilidir (39, 40).

Kutanöz vaskülit; PSS'li hastaların yaklaşık %10'unda görülür. Tipik olarak kılcal damarları, arteriyolları ve venülleri tutarak küçük damar vaskülitlerinin tipik klinik bulgularına yol açar. Purpura en yaygın belirtidir. Ürtiker, makül, papül ve küçük ülser lezyonlar da oluşabilir. Daha az hastada orta büyüklükte damarlar etkilenerek poliarteritis nodoza veya romatoid vaskülit taklit eden büyük kutanöz ülserler ve iç organ tutulumu gelişebilir. Bu tip vaskülitli SS hastalarında genellikle kriyoglobulinler bulunur (41). Büyük bir İtalyan çok merkezli kohort çalışmasında, hipergamaglobulinemik purpuralı SS hastaları, kriyoglobulinlerin varlığına veya yokluğuna göre sınıflandırıldığında, kriyoglobulinli hastaların daha yüksek lenfoma, periferik sinir ve böbrek tutulumu riskine sahip olduğu gösterilmiştir (41).

Eritema nodosum, livedo retikularis, liken planus, vitiligo, kutanöz amiloidoz, angular keilit, göz kapağı dermatiti SS'nin diğer cilt tutulumlarındandır (42).

1.1.4.2.2 Kas-İskelet

Primer sjögren sendromu hastalarının yaklaşık % 50'sinde artralji bildirilmiştir. Artropati genellikle simetrik, intermittan ve non erozivdir. Sıklıkla el bilekleri ve dizler etkilenir. Eklem semptomu olan hastalarda daha yaygın olmak üzere, SS'li hastaların yaklaşık % 40'ında RF pozitif görülmüştür. RF veya Anti-CCP (cyclic citrullinated peptide), sıklıkla eroziv ve RA gelişme riski daha yüksek olan şiddetli inflamatuvar artritli SS hastalarında tanımlanmıştır. SS'de subklinik veya proksimal kas güçsüzlüğünün sinsi başlangıcı ile karakterize hafif bir inflamatuvar miyopati görülebilir. İnklüzyon cisimcikli miyozit de nadir olarak SS ile ilişkilendirilmiş ve görece düşük kas enzim yükselmeleri olan, daha sinsi kas güçsüzlüğü görülen hastalarda aranmalıdır. Sıkka semptomları ile birlikte belirgin kas güçsüzlüğü ve belirgin kas enzimi yükselmeleri, bir bağ dokusu hastalığına sekonder gelişen SS'yi akla getirmelidir (43).

1.1.4.2.3. Akciğer Tutulumu

Sjögren sendromlu hastalarda akciğer tutulumunun yüksek (~%75) olduğu bildirilmiştir. En sık subklinik diffüz interstiyel akciğer hastalığı şeklinde tutulur ve sıklıkla asemptomatiktir (44). SSS ve Anti-Ro pozitifliğinde ekstraplandüler belirtiler ile birlikte akciğer tutulumu daha sık görülür (45). Ayrıca pulmoner lenfoma, bronşektazi, bronşit, bronşiolit, pnömoni, bronş ilişkili lenfoid doku (BALT) hücrelerinde artış, pulmoner hipertansiyon, pulmoner fibroz da SS'de görülebilen akciğer tutulumlarıdır (46).

1.1.4.2.4. Ürogenital Sistem Tutulumu

Sjögren sendromunda interstisyel nefrit, renal tübüler asidoz, tübüler fonksiyon bozukluğu ve glomerüler hastalıklar görülebilir. Dizüri, poliüri, noktüri ve üriner inkontinans gelişebilir. İdrar yolu enfeksiyonu yokluğunda, SS'li bir hastada bu semptomlar interstisyel sistite bağlı gelişmiş olabilir (47). Vulvovajinal kuruluk, kaşıntı ve disparoni gibi jinekolojik semptomlar SS'de sık görülür. Vajinal mukozada salgı bezleri yoktur. Ancak, SS'li kadınların vajinal stromalarında perivasküler bir lenfositik infiltrat gözlenmiştir (48).

1.1.4.2.5. Vaskülit

Sjögren sendromlu hastaların %10'unda kutanöz vaskülit görülmektedir, ancak sistemik nekrotizan vaskülit nadirdir. Döküntü, SS hastalarında en sık görülen vaskülit belirtisidir. Kutanöz vaskülit olan hastalar olmayanlara göre lenfoma gibi SS'nin ekstraplandüler tutulumları ve hastalığın komplikasyonlarına bağlı ölüm açısından daha risk altındadır (38, 49). Kutanöz vaskülit vakalarının çoğunda kapiller damar, arteriol ve venül gibi küçük damarlar tutulmaktadır. Palpabl purpura en yaygın bulgudur. Ürtiker, makül, papül ve küçük ülsere lezyonlar da görülebilmektedir. SS'li hastaların %13-30'unda Raynaud fenomeni saptanmıştır. Raynaud fenomeni pulmoner fibroz, artrit, vaskülit ve ANA ile ilişkilidir (50, 51).

1.1.4.2.6. Nörolojik Tutulum

Sjögren sendromunun nörolojik tutulumu, santral veya periferik tutulum şeklinde olabilir. Fokal veya multifokal beyin tutulumları, spinal kord tutulumu,

optik nörit ve bilişsel fonksiyonlarda bozulma santral sinir sisteminde görülebilen bozukluklardır. Santral sinir sistemi tutulumları multipl sklerozu taklit edebilir. Akut ya da subakut transvers miyelit şeklinde spinal kord tutulumları olabilir. Periferik sinir sistemi tutulumu da distal aksonal sensörimotor nöropati, saf sensörial nöropati ve multipl nöropati şeklinde olabilmektedir (52) .

1.1.4.2.7 Diğer Sistem Tutulumları

Sjögren sendromu, GİS'de (Gastrointestinal sistem) çeşitli komplikasyonlara neden olur. Farenks ve özefagusta sekresyon kaybı ile motilite bozukluğu görülür ve bunun sonucunda gelişen disfaji SS'de yaygındır (53). Kronik atrofik gastrit, hepatomegali, otoimmün hepatit, otoimmün pankreatit diğer nadir komplikasyonlardır. Laboratuvar testlerinde karaciğer enzimlerinde ve alkalen fosfatazda artış, AMA (anti-mitokondrial antikor) pozitifliği görülebilir (35). Ayrıca SS'li hastalarda çölyak hastalığı sıklığının arttığı ve HCV pozitif olan hastalarda ise SS'in görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir (54).

İnterstisyel akciğer hastalığı, SS'de en sık görülen akciğer tutulumudur. Çoğu hastanın akciğer parankimi lenfositik infiltrasyona uğrar, bu da lenfositik alveolit, interstisyel pnömoni ve fibroz ile sonuçlanır (55).

Sjögren sendromlu hastalarda hematolojik tutulum (anemi, trombositopeni, lökopeni, monoklonal gamopati, lenfoproliferatif gamopatiler) görülebilir. SS'de, ekzokrin bezlerin lenfositik infiltrasyonu ve poliklonal B hücresi aktivasyonu görülür. Bu durum, lenfoma gelişimine zemin hazırlamaktadır (56). Marjinal zon lenfomaları SS'de en sık görülen histolojik tip olarak görülebilmektedir. MALT (mukoza ilişkili lenfoid doku) lenfomaları genellikle parotis bezinde ve tipik olarak tek taraflı, sert bir kitle şeklinde görülür. Ömür boyu Non-Hodgkin lenfoma geliştirme riski de normal popülasyona göre daha yüksektir (57).

1.1.5. Sekonder Sjögren Sendromu

Sjögren sendromunun başka hastalıklarla birlikte görülmesidir. En sık RA ile birlikte olmakla beraber SLE, skleroderma, mikst bağ dokusu hastalığı, primer biliyer siroz, miyozit, vaskülit, tiroidit, kronik aktif hepatit, mikst kriyoglobulinemi ile birlikte görülebilmektedir (32).

1.1.6. Tanı

2016 yılında, American College of Rheumatology (ACR) ve European League Against Rheumatism (EULAR), SS'nin uluslararası ortaklaşa konsensusla elde edilen sınıflandırması için yeni bir kriter dizisini onayladı. Bu sınıflama sistemi, dâhil edilme kriterlerinden biri veya birkaçı bulunan ve dışlama kriterlerinden herhangi biri veya birkaçı bulunmayan hastaya uygulanır (Tablo 1) (58). ACR/EULAR kriterlerinin geliştirilmesinden ve onaylanmasından önce, en yaygın kullanılan kriter dizisi 2002'de The American-European Consensus Group (AECG)'nin kriterleri ve 2012 ACR sınıflandırma kriterleriydi (59, 60).

Tablo 1. ACR/EULAR Sjögren Sınıflandırma Kriterleri-2016

Dâhil Edilme Kriterleri	Dışlama Kriteri
1. 3 aydan uzun süredir her gün olan, geçmeyen, bıkıran göz kuruluğunuz oldu mu? 2. Tekrarlayan şekilde, gözlerinizde kum veya çakıl varmış gibi bir his var mı? 3. Yapay gözyaşı olarak kullanılan damlaları günde 3 defadan fazla mı kullanıyorsunuz? 4. 3 aydan fazla bir süre boyunca ağız kuruluğu hissi yaşadınız mı? 5. Kuru gıdaların yutulmasına yardımcı olmak için sık sık sıvı içiyor musunuz? veya ESSDAI anketinde SS şüphelenilmesi (en az bir alanda pozitiflik) • Göz veya ağız kuruluğu olan herhangi bir hastanın yukarıdaki durumlardan en az birinin var olması gerekir	1. Baş ve boyun bölgesine radyoterapi öyküsü olması 2. Aktif Hepatit C enfeksiyonu 3. Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliği Sendromu 4. Sarkoidoz 5. Amiloidoz 6. Graft versus host hastalığı 7. İmmunoglobulin G4 ilişkili hastalık
SKOR	
1. Fokal lenfositik sialoadeniti düşündüren minör tükürük bezi biyopsisi, fokus skoru $\geq 1/4\text{mm}^2$	3
2. Pozitif anti-SSA/Ro ve/veya anti-SSB/La	3
3. Oküler renklendirme Skoru >5	1
4. Schirmer Testi $<5\text{mm}/5$ dakika	1
5. Uyarılmamış Tükürük akışı <0.1 ml/dakika	1
Tanı: skor ≥ 4 olmalı	

1.1.6.1 Yeni Tanı Testleri

Üç boyutlu MRG (Manyetik rezonans görüntüleme), ¹⁸F-Florodeoksiglukoz PET (Pozitron emisyon tomografisi) ve ultrasonografi gibi non-invaziv görüntüleme teknikleri SS tanısının kullanımında giderek artmaktadır. Parotis bezi, dorsal kök tutulumu, lenfadenopati ve interstisyel akciğer hastalığını göstermede kullanımları artmıştır (61- 63).

1.1.7. Tedavi

1.1.7.1 Glandüler Semptomların Tedavisi

Tedavi esas olarak lokal uyarıcı tedaviler ve organ tutulumuna göre steroid, hidroksiklorokin ve sistemik immünsupresif tedavilerden oluşmaktadır. Amaç; glandüler ve ektraglandüler semptom ve bulguların kontrolü, sistemik tutulum, organ hasarı ve fonksiyon kaybının önlenmesi, morbidite ve mortalitenin azaltılmasıdır (59).

Hastaların bulunduğu ortamın nemlendirilmesi, ağız hijyeninin sağlanması, sık sık su içme, şekerli sakız çiğneme, dudak koruyucu nemlendiriciler, göz jelleri ve güneş gözlüğü kullanımı, kahve, sigara ve alkol gibi iritanlardan kaçınılması, rüzgârlı ortamlarda bulunulmaması, antikolinergik, antihistaminik, antidepresan ve diüretiklerden olabildiğince kaçınılması, şeker içeren gıdaların ağız içinde fazla kalmasından kaçınılması, düzenli diş hekimi muayenesinin yapılması şeklinde göz ve ağız kuruluşunun önlenmesinde bazı basit önlemler alınabilir (11).

Yapay gözyaşları göz kuruluşunun tedavisinde kullanılabilir. Bunlar polivinil ve metilselüloz içermektedirler. Hastanın ihtiyacı arttıkça daha visköz formlar tercih edilir (örn. sırasıyla damla, jel, pomad gibi). Visköz olanlar daha uzun ömürlüdürler. Gece kullanımları tercih edilir, bulanık görmeye neden olabilirler. Kortikosteroidlerin antiinflamatuvar etkisi ile oküler irritasyon bulgularını ve flamentar keratiti iyileştirdikleri bildirilmiştir (64).

PSS’de immünomodülatör ilaçlar gözyaşı üzerine indirekt olarak etki ederler. Topikal siklosporin oftalmik emülsiyonu (% 0.05), gözyaşı arttırmak için kullanılır (64).

Ağız kuruluşunun tedavisinde çiğneme yoluyla fizyolojik veya farmakolojik yöntem ile tükrük bezleri uyandırılabilir. Ağız kuruluşunun belirgin olduğu hastalarda

pilokarpin, cevimelin gibi muskarinik agonistlerin etkinliği kanıtlanmıştır. Klorheksidinli ağız gargaraları da mikroorganizma sayısını azaltarak tedaviye yardımcı olabilirler. Oral kandidiazisde topikal nistatin veya kotrimazol kullanılabilir. Bu ajanlar muskarinik reseptörlerin stimölasyonuyla sekresyonu artırırılar. Pilokarpinin ağız kuruluğu yanı sıra göz, burun, vajina ve derideki kuruluk semptomlarında da subjektif düzelme sağladığı bildirilmiştir. Pilokarpin hidroklorid non-spesifik muskarinik agonisttir. Günde 4 kez 5 mg olarak önerilir. Tükürük akışı üzerindeki objektif etkisi uygulamadan sonraki 30 dakika içinde gözlenirken, subjektif etkileri 6 hafta sonra ortaya çıkar. Aşırı terleme, baş ağrısı, karın ağrısı ve bulantı en sık görülen yan etkileridir. Cevimelin selektif muskarinik agonisttir, kardiyak ve akciğerler üzerinde yan etkileri daha azdır. Günde 3 kez 30 mg önerilir. Her iki ajan da glokom ve astımda kontrendikedir. Karboksi metilselölöz ve müsın, tükürüğü ileri düzeyde yetersiz olanlarda, yapay tükürük amacıyla kullanılmaktadır. Gargara, sprej, pastil ve jel formlarında üretilmektedirler. Tadları kötüdür ve jel dışındakiler kısa ömürlüdür. Yine ağız kuruluğunu gidermede bikarbonat, tuzlu su, gliserolle hazırlanan gargaralar da kullanılabilir. SS'de hidrosiklorokin ve interferon- α (IFN- α)'nın tükürük üretimi ve akımında artış yapabilecekleri literatürde bildirilmiştir (65, 66).

Cilt kuruluğu olan hastalara banyodan sonra hafif nemli kalmaları ve nemlendirici kullanmaları önerilebilir. Kuru ciltler için 20-30 mg/gün dozlarında pilokarpin kullanımı iyi olabilir. Sıkı giysiler önerilmez. Kaşıntı için aralıklı düşük doz kortikosteroid yardımcı olabilir (67).

1.1.7.2. Sistemik Tedavi

Kas iskelet sistemi şikâyetlerinde non steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve antimalaryal ilaçlar verilebilir. Yine yorgunluk, eklem bulguları, miyalji ve non-vaskülitik deri bulgularında da antimalaryal ilaçlar 6-7 mg/kg/gün dozunda faydalı olabilir (64).

Hidrosiklorokin SS'de etkinliği en iyi bilinen ve yan etkisi en az olan ilaçtır. Oral alımında % 75'i emilir ve dokuya bağlandıktan sonra yarı ömrü 40 güne kadar uzar. Vücutta melanin içeren deri, retinal pigment gibi yerlerde özellikle birikme

eğilimindedir. Etki mekanizması, antijen sunan hücrenin antijen sunumunu engellemek, T hücre aktivasyonunu engellemek biçimindedir (65).

Metotreksat, poliartiküler artritli SS hastalarında kullanılabilir. Yapılan bir çalışmada, kuruluk semptomlarında ve parotis hipertrofisinde azalma yaptığı saptanmıştır. Eklem şikâyeti olan hastalar için diğer bir seçenek sulfosalazindir. Ancak SS’de yan etkiler daha sık ortaya çıkabilir. Bir başka immünsupresif ajan olan azatioprinin, interstisyel akciğer fibrozu olan SS’li hastaların prognozunu iyileştirebileceği bildirilmiştir. Leflunomid ile ilgili kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Siklosporin, interstisyel nefrit yapma eğilimi nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Başka bir immünsupresif ajan olan siklofosfamid kullanımında da lenfoma sıklığı arttığı için dikkatli olunmalı ve pulse tedavi önerilmektedir. Mikofenolat mofetil siklofosfamid yerine düşünülebilecek bir ajandır. Ancak literatürde bununla ilgili yeterli veri yoktur (65, 66).

Anti-CD20 (Rituksimab) tedavisi B lenfosit hedefli olup, SLE ve RA’da kullanılmaktadır. Lenfoma gelişmiş PSS’li hastalarda kullanılmış ve lenfoma ile birlikte SS kliniğinde de düzelme görülmüştür. Rezidüel bez kapasitesi olan tükürük ve gözyaşı bezlerinin fonksiyonlarında da düzelme gösterilmiştir. 6 PSS ve lenfoma hastasına diğer kemoterapi tedavilerine ilave olarak Rituximab verilmiş ve hepsinde tam remisyon sağlanmış olup, lenfoma klinik ve labaratuvar bulgularında da düzelme olduğu bildirilmiştir. Ancak kuruluk bulgularında düzelme olmamıştır (11, 67). Epratuzumab, B lenfosit hedefli diğer bir tedavi seçeneğidir. B hücre reseptörünün koreseptörü olan CD22’ye karşı üretilmiş bir antikordur. Epratuzumab B hücreli lenfomalarda, SLE ve SS’de kullanılmıştır. Kontrolsüz, açık bir çalışmada güvenli ve iyi tolere edilebildiği bildirilmiştir (11, 67).

Bu tedavi ajanları ile birlikte spesifik klinik bulguların varlığında bu tedaviler uygulanabilir; hafif ile orta derecede renal tübüler asidozu olan hastalarda potasyum klorür ve potasyum sitrat replasmanı önerilmektedir. Böbrek yetmezliği olan ve replasman tedavisine cevap vermeyen vakalarda 0.5-1 mg/kg dozda kortikosteroid verilebilir. Antiasitler ve proton pompa inhibitörleri gastroözofageal reflüsü olanlarda kullanılabilir. SS ile ilişkili hepatit genelde hafif seyreder ve spesifik tedavi gerektirmeyebilir. İnatçı ve progressif vakalarda kortikosteroid ve azatioprin gerekebilir. Akut pankreatit, standart yöntemlerle tedavi edilmelidir. Abdominal

vaskülit bulgularında kortikosteroidler düşünülebilir. Yaygın interstisyel akciğer fibrozu için kortikosteroid ve siklofosamid kullanılabilir. Trisiklik antidepresanlar ve gabapentin, kraniyal ve periferik nöropati varlığında uygun olabilir. Dirençli vakalarda intravenöz immünoglobulin (0.4 mg/kg/gün, 5 gün) ve plazmaferez bir seçenek olabilir. Vaskülitli olanlar kortikosteroid + siklofosamid kombinasyonu ile tedavi edilebilir. Merkezi sinir sistemi bulgularının SS ile ilişkili olduğu düşünüldüğünde yüksek doz kortikosteroid ve siklofosamid tedavisi önerilmektedir (11).

1.2. Sistemik Lupus Eritematoz

1.2.1 Tanı ve Tarihçe

Sistemik lupus eritematoz remisyon ve alevlenmelerle seyreden, multisistemik, kronik, otoimmün bir hastalıktır. Lupus kelimesi latince kökenli olup, ‘kurt’ anlamına gelmektedir. Lupus terimini ilk kez Herbernus MS. 916’da bir deri hastalığında kullanmıştır. ‘Lupus’ ilk kez bir hastalık adı olarak, 13. yüzyılda kullanılmıştır. SLE tarihçesi; deri tutulumunun tanımlandığı ‘klasik dönem’, hastalığın sistemik tutulumunun tanımlandığı ‘neoklasik dönem’ ve lupus eritematoz hücrelerinin bulunduğu ‘modern dönem’ olmak üzere üç dönemde sınıflandırılır. 1833’de Fransız dermatolog Bielt tarafından lupus hastalığının ilk açık tanımı, kronik dermatolojik bir rahatsızlık olarak tanımlanmış olup, 1851’de öğrencisi Cazanave ‘Lupus eritematoz’ ismini kullanmıştır. Kaposi tarafından cilt tutulumuna ek olarak, 1872 yılında kalp ve böbrek tutulumu gibi sistemik tutulumdan bahsedilmiştir. 1933’te de Cazenava ‘eritema santrifugum’ adıyla ilk olarak SLE’nin cilt tutulumunu tanımlamıştır. Klinge 1930’da ve Klemperer 1942’de lupusun bir bağ dokusu hastalığı olduğunu ileri sürmüşlerdir. 1946’da Hebra malar raş için ‘kelebek’ benzetmesini yapmıştır. 1948’de bir hematolog olan Hargraves ve arkadaşlarının kemik iliğinde lupus hücresini tanımlamasıyla modern dönem başlamıştır. Postmodern dönem olarak tanımlanan dönemde ise, Holman ve Kunkel tarafından, 1957’de immunofloresan tekniği ile nükleer parçacıklara karşı oluşan otoantikorlar tanımlanmıştır. Watson ve Crick tarafından dsDNA antikorlarının tanımlanması lupus tanısında önemli bir aşama olarak kabul edilmiştir. ACR ilk kez 1971’de, daha sonra ise 1982’de ve 1997 yılında herkes tarafından benimsenen ‘Lupus Kriterlerini’

önermiştir (68). Son olarak 2019'da yeni SLE EULAR/ACR kriterleri yayınlanmıştır (69).

1.2.2. Epidemiyoloji

Sistemik lupus eritematoz kadınlarda erkeklerden çok daha fazla görülür ve bu belirgin özelliklerinden biridir. Yetişkinlerde kadın/erkek oranı 8-9/1'dir ve çoğu vaka 15-44 yaşları arasında tanı alır. ABD'de SLE prevalansının yaklaşık 124/100.000 ve insidansının 1.8-7.6/100.000 yeni vaka/yıl olduğu hesaplanmıştır. Hastalığın şiddeti, klinik özellikleri ve yaygınlığı farklı etnik gruplara göre farklılık gösterir. Afrikalı Amerikalılarda beyazlara göre 3-4 kat daha fazla görülmektedir (70).

1.2.3 Etiyopatogenezi

Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik, çevresel, hormonal ve epigenetik faktörlerin birlikte etkisi söz konusudur. Hücre çekirdeğindeki antijenlere karşı otoantikor gelişimi (ANA) karakteristik olmakla birlikte farklı otoantijenlere karşı gelişen çok çeşitli otoantikorlar vardır (71).

Sistemik lupus eritematoz, otoreaktif B ve T hücrelerinin varlığı ile yaygın heterojen bir otoantikor grubu üretimi ile karakterize otoimmün bir hastalıktır (72). Genetik yatkınlık, çevresel maruziyet, tolerans kaybı ve immün aktivasyon SLE patogeneziinde rol oynayan temel faktörlerdir. Öncelikle SLE'de genetik yatkınlık, hastalığın gelişiminde önemli bir faktördür. Çoğu hastada tek bir 'lupus geni' yoktur. Epigenetik olayların ve çevresel tetikleyicilerin kombinasyonu ile klinik semptomlara neden olan çok sayıda yüksek riskli allel vardır. İkizler üzerinde yapılan araştırmalar, lupus gelişiminde genetiğin önemini ortaya koymaktadır. Monozigotik ikizler, dizigotik ikizlere göre 10 kat daha yüksek hastalık riskine sahiptir. Lupus hastalarının kardeşleri, genel popülasyona kıyasla 8-20 kat daha fazla hastalığa yakalanma riskine sahiptir. Hastalığa yakalanma riski, özellikle belirli gen mutasyonlarında daha yüksektir (73). Erken kompleman bileşeni olan C1q'nun homozigot eksiklikleri; DNA bozulmasını düzenleyen TREX1 (Three Prime Repair Exonuclease 1) ve DNASE1 (Deoksiribonükleaz I) mutasyonları ve IFN- α aktivitesinin artmasına neden olan ACP5 (Acid Phosphatase 5) ve SPP1 (Secreted Phosphoprotein 1) polimorfizmleri bunlar arasında gösterilebilir. SLE ile ilişkili

genetik mutasyonlar, bağışıklık sistemindeki birçok önemli yolu etkiler. SLE'deki en yaygın predispozan genetik alel bölgesi, majör histokompatibilite kompleksi (MHC) içindeki insan lökosit antijeni (HLA) bölgesinde yer alır. HLA I. ve II. bölgeler, T hücrelerine antijen sunumunda yer alan iyi bilinen HLA genlerini (HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ ve -DP) kodlarken, III. bölge, erken kompleman bileşenleri (C2, C4, faktör B), TNF- α gibi sitokinleri ve ısı şok proteinlerini kodlamaktadır. SLE'li hastaların yaklaşık % 75'inde en az bir HLA gen polimorfizmi vardır. HLA-DR2 ve DR3 mutasyonlardan birine sahip olmak hastalık riskini 1.2-1.5 kat arttırırken, DR2 veya DR3 polimorfizmi olan homozigotlarda hastalık riski vahşi tip taşıyıcılara oranla 1.8 -2.8 kat daha yüksektir (73). Kadınlarda SLE gelişimi erkeklerden 9-10 kat daha fazladır. Östradiol başta olmak üzere seks hormon düzeyleri ve X kromozomundaki risk alleri kadınlardaki risk artışı ile ilişkilidir. İmmün toleransın bozulmasına, apoptozun indüklenmesine ve immün reaktivitenin ortaya çıkmasında çevresel faktörler etkilidir ve otoantikor üretimine katkıda bulunurlar. Ultraviyole (UV), SLE'nin ortaya çıkmasında ve alevlenmesinde önemi gösterilmiş bir çevresel etkidir. SLE'li birçok hastada viral ve bakteriyel enfeksiyonların varlığı hastalıkta alevlenmeye neden olur. EBV enfeksiyonu, SLE ile ilişkisi en iyi bilinen viral enfeksiyondur (73). Silika tozu, özellikle riskli mesleklerde bulunanlarda, SLE'nin başlangıcı ile ilişkilendirilmiştir (74). UV ışığının, enfeksiyonların ve silika tozunun, SLE'de doku hasarının gelişmesinde önemli bir faktör olan oksidatif strese neden olduğu bilinmektedir. Sigara dumanı, hava kirliliği ve civaya maruz kalma oksidatif stresin diğer önemli indükleyicileridir ve bu toksinlere maruz kalma, bazı popülasyonlarda artan hastalık oranları ile ilişkilendirilmiştir (75). Genetik ve çevresel faktörlerden sonra hastalığın patogenezindeki ikinci aşama, otoantikor oluşumu ve öz antijenlere karşı tolerans kaybı ile karakterizedir. T ve B hücrelerindeki tolerans kaybı, SLE patogenezinde önemli bir rol oynar. T hücreleri, B hücrelerinin farklılaşma, çoğalma ve olgunlaşmalarına neden olarak otoantikor üretimini arttırırlar ve böylece SLE patogenezinde kritik rol oynarlar (76). SLE hastalarında aktive edilmiş T hücreleri, COX-2/FLIP anti-apoptoz mekanizmasını düzenleyerek anergi ve apoptoza karşı direnç gösterir. Kemik iliğinde B hücrelerinin olgunlaşması, periferik lenfoid organlarda gelişme ve olgun B hücresi alt gruplarını içeren kontrol noktaları olmak üzere, B hücresi gelişiminde üç temel aşama vardır.

Bu aşamalarda yaşanacak herhangi bir kusur otoreaktif B hücrelerinin dolaşıma katılmasına ve hedef dokulara yerleşmesine neden olabilir. SLE hastalarında bu aşamada çok sayıda kusurlu kontrol noktası saptanmıştır. Bazı hastalarda BAFF seviyeleri artmıştır ve bu durum, otoreaktif B hücrelerinin anergi ve delesyondan kurtulmasıyla ilişkilendirilmektedir (73). Patogenezin üçüncü aşamasında aktif T ve B lenfositleri ve artmış otoantikor üretimi vardır. Doğal bağışıklık sisteminin de katkısıyla hastalığın doku hasarı ve klinik semptomları ortaya çıkar. Otoantikorlar, hastalığın patogenezinde temel faktörlerdir. Dokularda biriken patojenik otoantikor alt grupları ve bağışıklık kompleksleri tarafından kompleman aktivasyonu ve sitokinlerin, kemokinlerin ve proteolitik enzimlerin salınmasıyla organ iltihabı, hücre ölümü ve doku hasarı gelişir (73).

Otoantikorlar, SLE hastalarının % 85'inde, hastalığın semptomlarından ortalama 2-3 yıl önce ortaya çıkar (73). SLE hastalarında otoimmünitenin başlatılmasında ve sürdürülmesinde, doğal immün sistem önemli bir rol oynar. Normalde, immün kompleksler dolaşımda veya dokularda oluştuğunda, kompleman sistemi immün kompleksleri klasik, alternatif ve lektin yolları vasıtasıyla temizler. Kompleman bileşenlerinden özellikle C1q'da eksiklik, hastalığın erken başlaması ile ilişkilendirilmiştir. Artan kompleman aktivasyonu ve tüketimi, hastalığın yayılmasında önemli rol oynar (77). SLE hastalarında, Fc reseptörlerindeki polimorfizmler nedeniyle ve fagositik hücrelerde, özellikle monositlerde doğal kusurlardan dolayı immün kompleksleri temizleme kabiliyeti azalabilir. Bazı SLE hastalarında makrofajlarla apoptotik hücre artıklarının temizlenmesinin azaldığı iyi bilinmektedir (73). Bu durum apoptotik hücrelerin ve artıklarının, otoantikor üretimini arttıran immünojenler olarak işlev görmesini sağlamaktadır (78).

1.2.4. Klinik Belirti ve Bulgular

1.2.4.1. Konstitüsyonel Semptom ve Bulgular

Vakaların % 50-100'ünde ateş, kilo kaybı, halsizlik ve kas ağrıları görülür. Ancak bunlar, SLE'nin spesifik olmayan semptomlarıdır. Bu semptomlar, fibromiyalji veya enfeksiyon gelişimi sırasında da meydana geldiği için SLE tanısı koydurmaz.

Sistemik lupus eritematoza bağlı ateş; genellikle polimorfonükleer lökositlerden, monositlerden ve makrofajlardan salınan IL-1, 2, 6, interferon ve araşidonik asit metabolitleri gibi endojen pirojenler ile ilişkili olabilir. Böylece prostaglandin E2 (PGE2) salınımına neden olurlar ve doğrudan hipotalamik termoregülatör merkezde pirojenik bir etki yapar. SLE’de genellikle kilo kaybı olduğu gözlemlenmiştir. Kilo alımı; nefrotik sendrom, asit, kullanılan trisiklik antidepresan ilaçlar ve kortikosteroid kullanımı gibi çeşitli faktörlerle ilişkilendirilebilir (79).

Aktif hastalık sırasında, genellikle keyifsizlik hissi ve yorgunluk gözlenir. Hastalar, yorgun olduklarından bahseder. Ateş, anemi, inflamasyon yanısıra depresyon, fibromiyalji ve emosyonel stres de bu duruma neden olabilir (79).

1.2.4.2. Kas ve İskelet Sistemi Tutulumu

Hastaların %80’inden fazlasında kas-iskelet sistemi tutulumu görülür. Artralji en sık görülen semptomdur. Artrit ve artralji gezici tarzda olup, genellikle 24–48 saatte düzelme görülür. El küçük eklemleri ve dizler en sık etkilenen eklemlerdir. Ellerde ulnar deviasyon ve kuğu boynu deformitesi, eklem dışı sebeplere bağlı olarak görülebilmektedir (80).

Jaccoud artropatisi; düşük dereceli sinovyal ve tenosinoviyal inflamasyonun sonucu olarak ortaya çıkan non-erozif bir artropatidir. Az sayıda lupus hastasında (<%5), romatoid artritte görülenden ayırt edilemeyen radyolojik erozyonların eşlik ettiği artropati gelişir. Bu hastalarda genellikle Anti-CCP pozitifliği görülür (80).

Avasküler nekroz, hastaların % 4-5’ini etkileyen bir komplikasyon olup, lupusun hasar bulgusu olarak kabul edilir. En sık kalçada ilerleyen mekanik ağrıya neden olur. Ancak omuz, diz, el bileği ve ayak bileğini etkileyebilir ve tek veya iki taraflı olabilir. Fibromiyalji, hastaların %15’inde görülebilir (80).

1.2.4.3. Cilt Tutulumu

1.2.4.3.1. Spesifik Lezyonlar

1.2.4.3.1.1. Akut Kutanöz Lupus Eritematoz

Cilt tutulumu içerisinde; malar raş, diskoid raş, raynaud fenomeni, akral siyanoz, periungual eritem, livedo retikularis ve gövde veya ekstremitelerdeki makülopapüler raş bulunmaktadır. Malar raş en karakteristik akut cilt lezyonu olup; yüzde, burun sırtında ve yanaklar üzerinde lokalize, hafif bir pembelikten belirgin kırmızılığa kadar değişen eritemdir. Yerleşim şekline göre kelebeğe benzetilen bu görünüm, kelebek raş olarak da adlandırılır. Genellikle akut olarak gelişir. Hafif ödemli ve kaşıntılı olabilir, nazolabiyal kıvrımlar normal deri rengindedir. Malar raş, hastalığın başlangıcında, hastaların yaklaşık %50'sinde görülür ve hastalığın tanısını kolaylaştırır. Güneş duyarlılığı (fotosensitivite) hastaların %50-60'ında saptanır, güneş ışınları ile cilt lezyonlarında artış yanında sistemik bulgular da artış görülebilir. Hastalara güneşten korunması önerilir (81).

1.2.4.3.1.2. Subakut Kutanöz Lupus Eritematoz

Genellikle simetrik yerleşimli, yüzeysel, skarlaşma göstermeyen, güneşe duyarlı, eritematöz, omuzlarda, boyunda ve göğüs üst bölgesi ile sırtta görülen ve karakteristik olarak anüler lezyonlardır. Lezyonlar alevlenme ve iyileşmelerle seyreder. Sıklıkla Anti-Ro (SS-A) antikör pozitifliği görülür. Cilt bulguları daha dirençli olmakla birlikte, prognozu akut kutanöz lezyonu bulunan hastalardan çoğunlukla daha iyi olma eğilimindedir. Subakut kutanöz lupus lezyonları ile HLA-DR3 antijen arasında ilişki saptanmıştır (82).

1.2.4.3.1.3. Kronik Kutanöz Lupus Eritematoz

Diskoid lezyonlar, kronik kutanöz lezyonlar olup, herhangi bir sistemik bulgunun yokluğunda oluşabilir veya SLE'nin bulgusu olarak ortaya çıkabilirler. Genellikle eritematöz papüller veya plaklar şeklinde başlangıç gösterirler. Hipopigmente santral bölgeyle kalın ve yapışık hale gelebilirler. Lezyonlar ilerlerken santral atrofiyle birlikte skarlaşmanın gelişmesiyle foliküler tıkaç meydana gelir. Subakut kutanöz lupus eritematozus ve diskoid deri lezyonları arasındaki temel

patolojik farklılık; bu lezyonların meydana gelmesinde farklı patogenetik süreçlerin rol almasıdır. Antikor aracılı sitotoksitesite, subakut kutanöz lupus eritematoz (SCLE) lezyonlarının oluşmasına sebebiyet vermekte iken, kronik kutanöz lezyonlar T hücre aracılı sitotoksitesiteden temel alırlar (82, 83).

Sistemik lupus eritematoz ilişkili lezyonların sınıflandırılmasında **Gilliam Klasifikasyon Sistemi** kullanılmaktadır. Bu sistemde lezyonlar; SLE için histopatolojik olarak spesifik ve spesifik olmayan lezyonlar olarak, iki ana başlıkta değerlendirilir (84). Cilt bulgularının hastalığın herhangi bir döneminde görülme oranı %70'in üzerinde olabilmektedir. Alopesi; kısmen saçlı derideki inflamatuvar değişikliklere bağlı olarak gelişebilmektedir. Saç tellerinde incelleme hastalık aktivitesi ile ilişkilendirilebileceği gibi; kullanılan kortikosteroidler, siklofosfamid, azatioprin gibi ilaçların yan etkisine bağlı olarak da gelişebilir. Bunun ayrımını yapmak zordur. Subakut kutanöz lupusun annuler lezyonları genellikle daha hafif bir şekilde görülür. UV ışınlarının dermal, epidermal bileşenleri etkilemesi sonucu apoptoz artar, adezyon moleküllerinin salınımı artar ve yüksek olasılıkla fotosensitivite; o bölgedeki lenfositlerin artmış reaktivitesine bağlı oluşabilmektedir (81, 85).

1.2.4.3.2. Spesifik Olmayan Deri Lezyonları

- Pannikülit; SLE'nin nadir görülen deri bulgusudur. Sert nodül olarak ortaya çıkar.
- Alopesi; SLE'nin sık görülen bir bulgusudur. Saç kaybı yaygın yama şeklinde olabilmektedir. Bu, hastalığın alevlenmesi ile birlikte olabilir.
- Ürtikeryal lezyonlar
- Vaskülit
- Livedo retikularis
- Oral lezyonlar
- İlişkili deri durumları (psöriyazis, liken planus, porfiri)

1.2.4.4. Böbrek Tutulumu

Renal tutulum SLE'nin ciddi bir tutulumu, mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir. 1950'lerde %50 olan 5 yıllık sağ kalım, son 15 yıl içinde %80'e kadar

artmasına rağmen, renal yetmezliğe ilerleme hızında bir değişiklik olmamıştır. Proteinüri, hematüri, piyüri, üre, kreatin değerlerinde yükselme ve hipertansiyon lupus nefriti olan hastalarda en sık görülen bulgulardır. Renal biyopsi tutulum tipini belirlemede önemlidir. Renal tutulum glomerülonefrit olabileceği gibi interstisyel nefrit, trombotik mikroangiopati, vaskülit, arterioloskleroz ve lupus vaskülopati olarak da görülebilir. Biyopsi endikasyonları; yeni ortaya çıkmış veya gittikçe artan proteinüri, akut böbrek yetmezliği, tedaviye yanıtızık veya nüks olarak sınıflandırılabilir. 24 saatlik idrarda 1 g/gün veya daha düşük proteinüri olan hastalarda bile renal tutulum görülebilir (86). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapılan sınıflama 2003 yılında Uluslararası Nefroloji Birliği/Böbrek Patolojisi Derneği tarafından lezyonların daha iyi tanımlanması ve sınıflanması üzere revize edildi. Sınıflandırma, ışık mikroskopunda, immunofloresan boyama ve elektron mikroskopisinde görülen değişiklikler üzerine kurulmuştur (Tablo 2-3) (87).

Tablo 2. Orijinal DSÖ Klasifikasyonu

Klas 1: Normal glomerul (ışık, immunfloresan, elektron mikroskopide)

Klas 2: Mezangial Glomerulonefrit

- a) Işık mikroskopisinde normoseluler mezangium fakat immunfloresan ve/veya elektron mikroskopisinde mezangial depozitler
- b) İmmunfloresan ve/veya elektron mikroskopisinde mezangial hiperselularite ile birlikte mezangial depozitler

Klas 3: Fokal segmental proliferatif glomerulonefrit

Klas 4: Diffüz proliferatif glomerulonefrit

Klas 5: Membranöz glomerulonefrit

DSÖ; Dünya Sağlık Örgütü

Dünya Sağlık Örgütü klasifikasyonu, biyopsi bulgularına göre oluşturulmaktadır. Klinik ve laboratuvar bulguları ile kombine edilerek, renal prognoz hakkında bize ipucu verir. Genellikle; Klas1 (biyopside normal bulguların olması), çok iyi prognozludur. Klas 2 (mezengial hipertrofi ve mezengial immün depozitler) çoğunlukla iyi prognozludur. Klas 3 (kapillerler boyunca bulunan immün depozitlerle birlikte mezengial ve endotelial proliferasyon, fakat %50'den az glomerül tutulumu var), orta derece prognozludur. Klas 4 (glomerülün %50'sinden fazlası tutulmuştur, kresent formasyonu ile sonuçlanabilen hücre proliferasyonu mevcuttur) kötü prognozludur ve agresif immünsupresif tedavi verilir. Klas 5 (subepitelyal immün depozitlerle birlikte, membranöz glomerülonefrit) olan

hastaların 2/3'ünde nefrotik düzeyde proteinüri vardır, fakat hastaların kreatinin klirensi normaldir. Klas 6 (vasküler skleroz ve fibröz kresentlerle birlikte sklerozan degisiklikler) olan hastalarda böbrekte çok az reversibl komponent bulunmaktadır ve renal yetmezliğe progresyon vardır (81).

Tablo 3. Modifiye DSÖ Klasifikasyonu

Klas 1: Normal glomerul (ışık, immunfloresan, elektron mikroskopide)
Klas 2: Mezangial Glomerulonefrit a) Işık mikroskopisinde normoseluler mezangium fakat immunfloresan ve/veya elektron mikroskopisinde mezangial depozitler b) Immunfloresan ve/veya elektron mikroskopisinde mezangial hiperselularite ile birlikte mezangial depozitler
Klas 3: Fokal segmental glomerulonefrit a) Aktif nekrozitan lezyonlar b) Aktif sklerozan lezyonlar c) Sklerozan lezyonlar
Klas 4: Diffüz glomerulonefrit (ciddi mezangial, endokapiller veya mezangiokapiller proliferasyon ve/veya geniş subendotelyal depozitler) a) Segmental lezyonlar olmaksızın b) Aktif nekrozitan lezyonlarla birlikte c) Aktif ve sklerozan lezyonlarla birlikte d) Sklerozan lezyonlarla birlikte
Klas 5: Diffüz membranöz glomerulonefrit a) Pür membranöz glomerulonefrit b) Klas 2'deki lezyonlarla birlikte (a veya b) c) Klas 3'deki lezyonlarla birlikte (a-c) d) Klas 4'deki lezyonlarla birlikte (a-d)
Klas 6: İlerlemiş sklerozan glomerulonefrit
DSÖ; Dünya Sağlık Örgütü

Hastalarda glomerülopatilere ek olarak, vasküler ve tübülointertisyel patolojiler de bulunmaktadır. Vasküler lezyonlar intravasküler tromboz, ateroskleroz ve nekrozitan vaskülit şeklindedir. Genellikle intertisyel inflamasyon, fibroz ve tübüler epitel değişiklikleri lupus nefritinin tüm formlarıyla birlikte. Bununla birlikte ciddi aktif tübülointertisyel nefrit çoğunlukla klas 3 ve 4 glomerüler lezyonlarda görülür (88). Lupus nefriti olan hastalarda ateroskleroz gelişimi beklenmektedir. SLE'li hastalarda kan basıncı, hiperlipidemi ve hipergliseminin kontrol altında tutulması çok önemlidir (89).

1.2.4.5. Nöropsikiyatrik Tutulum

Geniş bir spektrumda yer alan nörolojik ve psikiyatrik klinik tabloları tanımlamak için kullanılan, patogenezi tam olarak aydınlatılamamış, tanı konusunda güçlükler bulunan tutulumdur. ACR'nin geliştirdiği sınıflandırmada, bu hastalarda sıklıkla görülen 12 santral ve 7 periferik nöropsikiyatrik tutulumu içerir (Tablo 4) (80).

Tablo 4. Nöropsikiyatrik Tutulumların Sınıflaması

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ	PERİFERİK SİNİR SİSTEMİ
• Baş ağrısı (Migren ve bening intrakranyal hipertansiyon dahil) • Hareket bozuklukları (Korea) • Nöbetler • Demiyelinizan sendrom • Akut konfüzyonel durum • Anksiyete bozukluğu • Aseptik menenjit • Serebrovasküler hastalıklar • Miyelopati • Psikoz • Duygu durum bozuklukları • Bilişsel disfonksiyon	• Gullian-Barre sendromu • Mononöropati, tek veya multipleks • Polinöropati • Miyastenia gravis • Otonom nöropati • Kranyal nöropati • Pleksipati

1.2.4.6. Kardiyovasküler Tutulum

Lupus pankardit ile karakterize olup; perikardiyal, miyokardiyal ve valvüler tutulum yapabilir. Ayrıca gerek hastalıkla, gerekse de kullanılan ilaçlarla ilişkili artmış ateroskleroz riski vardır. Perikardiyal tutulum (%50) en sık kardiyak tutulum şeklidir. Libman-Sacks endokarditi verrüköz, non-bakteriyel endokardittir. Vejetasyonlar genellikle posterior mitral kapağın ventriküler yüzeyinde değişik boyutlarda olur. Lezyon tüm kapaklarda görülebilse de en sık mitral kapak tutulumu olur. Antifosfolipid antikoru pozitif hastalarda daha yaygındır (80, 90). Koroner arter hastalığı, SLE'de erken ölüm nedenlerindendir. Ateroskleroz, koroner arterit, antifosfolipid antikor pozitifliği, tromboz, kortikosteroid kullanımı, vazospazm ve hipertansiyon gibi nedenlerle SLE'de koroner arter hastalığı riski ciddi olarak artmıştır (80, 90).

1.2.4.7. Pulmoner Tutulum

Sistemik lupus eritematozda anormal solunum fonksiyon testleri, lupus plevriti, akut veya kronik pnömoni, pulmoner hemoraji, pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon ve havayolu veya diafragma tutulumu görülebilmektedir. Solunum fonksiyon testinde anormallik en sık restriktif patemde görülür, tidal volüm ve zorlu vital kapasite azalmıştır. Plevral tutulum SLE'li hastaların %30-60'ında bildirilmiştir. Plevrötik ağrı, radyolojik değişikliklerden daha sıktır. Plevral efüzyon genellikle bilateral ve eksüdatif tiptedir. Lupus pnömonisi akut veya kronik olarak görülebilir. Akut lupus pnömonisi, genellikle SLE alevlenmesi sırasında olur, ateş, dispne, öksürük, plöretik göğüs ağrısı ve nadiren hemoptizi eşlik eder. Anti-SSA/Ro antikörlerinin varlığı ile ilişkilidir. Kronik lupus pnömonisi, interstisyel akciğer hastalığı şeklinde görülmektedir. Diffüz alveolar hemoraji, SLE'de çok ciddi bir durumdur ve %50-90 oranında mortal seyreder. Pulmoner hipertansiyon, lupuslu hastalarda hastalık sürecinde veya interstisyel akciğer hastalığı, kalp kapak hastalığı, pulmoner embolinin komplikasyonu olarak ortaya çıkabilmektedir. Pulmoner emboli, antifosfolipid antikörlerinden bağımsız olarak lupuslu hastalarda görülebilir (91).

1.2.4.8. Gastrointestinal Tutulum

Sistemik lupus eritematoz, tüm GİS'i ve karaciğeri tutabilmektedir. GİS semptomları hastaların yaklaşık % 50'sinde görülmektedir. Özofageal dismotilite sonucu regürjitasyon, göğüs ağrısı ve disfaji görülebilir. Vaskülit; ülserasyon, kanama, striktür ve iskemiye bağlı perforasyon ile sonuçlanabilir. Hastalar diyareden daha sık, karın ağrısı ve ateş ile prezente olan Salmonella bakteriyemisine yatkındırlar. İntestinal psödoobstruksiyon genellikle aktif lupus serolojisi ile birlikte ve ince barsaklarda daha sıktır. % 9.5'lik prevalansı olan malarbsorbsiyon nadiren çölyak hastalığı ile ilişkilidir. Protein kaybettiren enteropati, SLE'nin başlangıç prezentasyonu olabilir. Pankreatitin yıllık insidansı binde 0.4-1'dir. Kortikosteroid tedavi ile pankreatite bağlı genel mortalite % 27 azalmaktadır. Akut veya kronik asit lupus peritonitine bağlı olabileceği gibi enfeksiyon, kalp yetmezliği, nefrotik sendrom, pankreatit gibi hastalıklarla da ilişkili olabilir. Anormal karaciğer fonksiyon testleri lupusa bağlı hepatosteatoz veya kortikosteroid tedavisi ile ilişkili

olabilir. Lupuslu hastaların % 4.7'sinde kronik aktif hepatit görülür ve antiribozomal P protein antikörlerinin varlığı ile güçlü korelasyonu vardır (92).

1.2.4.9. Retikuloendotelyal Tutulum

Dalağın soğan zarı görünümü veya periarteryal fibrozis SLE için patognomiktir. SLE'li hastalarda ayrıca splenik atrofi ve splenik lenfoma bildirilmiştir. Lenfadenopati, SLE'nin sık görülen spesifik olmayan bir özelliğidir. Nodüller yumuşak, ağrısız ve farklı büyüklükte olabilir. Patolojik olarak, lenf nodları reaktif hiperplazi olarak görülmektedir (91).

1.2.4.10. Hematolojik Tutulum

Sistemik lupus eritematozda eslik eden cilt, eklem, santral sinir sistemi, kardiyopulmoner sistemle ilişkili problemler olmaksızın hastalığın sadece anemi, lökopeni veya trombositopeni ile başlangıcı nadirdir. Anemi, lökopeni veya lenfopeni, trombositopeni SLE'nin sık görülen bulgularıdır (93). Hastaların yarısında anemi vardır. Aneminin en sık nedenleri; kronik hastalık anemisi, demir eksikliği anemisi ve otoimmün hemolitik anemidir (94). Lökosit anormallikleri SLE'de sık görülür. Aktif lupusa bağlı lökopenide kemik iliği genellikle normaldir. Lenfopeni birçok nedene bağlı olup, sık olarak lenfositlere karşı oluşan antikörler ile ilişkilidir. SLE'de trombositopenisi olan 2 tip hasta vardır; birinci tipte trombositopeni ciddi aktif multisistemik tutulumun bir ögesi iken, diğerinde ise trombositopeni izole bir bulgudur. SLE'de sık olarak anti-trombosit antikörler bulunmasına rağmen, bu antikörler her zaman trombositopeni ile ilişkili değildir. Pansitopeni özellikle immünsupresif ilaçlar olmak üzere ilaçlara bağlı olarak da ortaya çıkabilir (91).

1.2.4.11. Endokrin Tutulum

Sistemik lupus eritematozun kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmesi cinsiyet hormonları ile ilişkili bulunmuştur. SLE'li kadınlarda androjen seviyeleri düşük bulunmuştur, hatta hastalık aktivitesi fazla olanlarda daha düşük seviyededir ve östrojen düzeyleri artmıştır (95). Erkek lupuslu hastalarda ise sertoli hücre fonksiyonları etkilendiğinden spermatozoa ve testiküler anormallikler daha fazla görülür (96). Hiperprolaktinemi her iki cinsiyette % 20 olup hastalık aktivitesi ile ilişkisi yoktur. Hiperprolaktinematik hastalar tedaviye daha az yanıt verirler. Prolaktin

seviyeleri ile anti-dsDNA (anti-double stranded DNA) arasında korelesyon olduğu bildirilmiştir (97). Adrenal yetmezlik, adrenal bezlerin enfarktüsüne veya adrenal damarların arteriyel trombozuna bağlı gelişir ve antifosfolipid antikor varlığında bu oran daha fazladır. SLE’li hastalarda tiroid fonksiyon testi anormalliklerine sık rastlanır ve hipotiroidizm ön planda görülür (98).

1.2.4.12. Göz Tutulumu

Gözün herhangi bir kompartmanı tutulabilir. En sık keratokonjonktivitis sicca ve retinal vasküler anormallikler görülür. Hastaların % 60’ında kuru göz vardır. Retinal vasküler değişiklikler, immün kompleks aracılı mikrovasküler tromboz sonucu oluşur. İntraretinal kanamalar SLE hastalarında en yaygın görülen retinal değişikliklerdir. Periferik ülseratif keratit, koroidopati, üveal efüzyonlar, retina dekolmanı, optik nevrit ve açık açılı glokom diğer oküler anormalliklerdir. Bu patolojiler primer hastalığın tutulumu olabileceği gibi tedavi komplikasyonları olarak da gelişebilir. Örneğin kortikosteroid kullanımı sonrası glokom, katarakt ve satral seröz retinopati veya antimalaryal ilaçların kullanımı sonrası makülopati yaygın görülür (99).

1.2.5. SLE ve Enfeksiyon

Sistemik lupus eritematoz hastalarında hastaneye yatış gerektiren en önemli morbidite ve mortalite nedeni enfeksiyonlardır. Ölümlerin % 20-55’inden sorumludur. Bu durumdan, immünolojik ve genetik defektler (kompleman eksiklikleri, mannoz bağlayıcı lektin gen polimorfizmleri, C-reaktif protein (CRP) gen polimorfizmleri, yüksek Fc gammaIII, osteopontin polimorfizmi) ve hastalığın ciddi seyrinde kullanılan geniş spektrumlu immünosupresif ajanlar sorumludur. Enfeksiyon risk faktörleri; steroid ve siklofosfamid kullanımı, ciddi lupus sonrası gelişen organ hasarı, böbrek ve santral sistemini tutan ciddi lupus alevlenmeleri ve yüksek hastalık aktivasyon indeksi olarak kabul edilmektedir. Steroidler ve siklofosfamid en güçlü risk faktörleridir ve etkileri doz bağımlıdır. Enfeksiyonların yarısından fazlası viral, % 40 kadarı bakteriyeldir. Bakteriyel enfeksiyonun odak noktaları lupusu olmayan hastalarla benzerdir. SLE’deki en spesifik viral enfeksiyon, herpes zoster enfeksiyonudur. SLE hastalarında mantar ve protozoal enfeksiyonlar da daha sık görülür. Hepatit B enfeksiyonları da SLE ile birliktelik açısından sıktır.

Virüsün reaktivasyonu bu hastalar için bir risk olup, hastaların takibinde viral yükün seri olarak takip edilmesi önerilir (100, 101).

1.2.6. Laboratuvar Bulguları ve Otoantikörler

Anemi, lökopeni, lenfopeni ve trombositopeni SLE'nin sık görülen bulgularındandır. Anemi; kronik hastalık, üremi, GİS'ten ilaçlara bağlı kronik kan kaybı, Coomb's pozitif veya negatif hemolitik anemiye bağlı olabilir. Lökopeni immüsupresif tedavi veya enfeksiyonlara bağlı olabilir. Genelde 2500-4000/mm³ arasındadır ve otoimmün lökopeni aktif hastalığa eşlik eder. Trombositopeni izole veya sistemik hastalığın belirtisi olarak bulunabilir. İlaç ve enfeksiyonlar trombositopeni nedeni olarak mutlaka ekarte edilmelidir. Aktif hastalık döneminde eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) sıklıkla yükselir. Kompleman düzeyleri özellikle C3 ve C4, immün komplekslerce kullanıma bağlı olarak aktif SLE'de azalmıştır ve özellikle renal tutulumu yansıtabilir (102).

Antinükleer antikor en önemli tanısal otoantikördür (Tablo 5). Hastaların %95'inden daha fazlasında bulunur ve semptomlar başladığında da genellikle vardır. Çoğu hastada semptomların başlangıcından itibaren 1 yıl içinde ANA oluşur. ANA negatif lupus vardır ancak yetişkinlerde çok nadirdir. Diğer otoantikörlerle (anti-Ro) ilişkilidir. İmmünfloresan (IFA) yöntemi, ANA değerlendirmesinde altın standarttır. Çift zincirli DNA (dsDNA)'ya karşı oluşan yüksek titredeki IgG antikorlar SLE için spesifiktir. ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) ve serumda immünfloresan reaksiyon ile bakılmış dsDNA, SLE için yaklaşık % 60 sensitiftir (103).

Anti-dsDNA titresi zamanla değişmektedir. Bazı hastalarda anti-dsDNA miktarının artması, özellikle nefrit veya vaskülitik alevlenmenin habercisidir ve C3 veya C4 kompleman seviyelerinin azalmasıyla ilişkilidir. Anti-Smith (Sm) antikorlar SLE için spesifiktir ve tanıya yardımcıdır, ancak hastalık aktivitesi veya klinik belirtilerle korele değildir (104). Anti-Sm antikorlar sadece SLE'de bulunurken, anti-ribonükleoprotein (RNP) antikorları diğer sistemik otoimmün hastalıklarda da bulunabilmektedir (105). Antifosfolipid antikorlar SLE için spesifik değildir. Arteryel veya venöz tromboz, trombositopeni ve fetal kayıp ile ilişkilidir. Antifosfolipid antikorların miktarı zamanla değişebilmektedir. Antifosfolipid

sendromunun klinik belirtileri ortaya çıkmışsa testlerin tekrarlanması uygundur. Anti-Ro/SS-A antikorunun varlığı neonatal lupus, sıkka sendromu ve SCLE için artmış risk faktörüdür (104). Anti-Ro antikorunun prevalansı PSS’de % 60-80 iken, SLE’de % 10-50 arasında değişmektedir. Anti-Ro ve Anti-La otoantikorları konjenital kalp bloğu gibi neonatal kardiyak anomalilerle ilişkilidir. Anti-Ribozomal P otoantikorları SLE için oldukça spesifik ve nöropsikiyatrik tutulum ile ilişkilidir. Bu otoantikorlar dışında SLE’li hastalarda eritrosit, trombosit, nöron, endotelial hücre, lenfosit ve nötrofilin membran antijenlerine karşı da otoantikor bulunmaktadır (Tablo 5) (105).

Tablo 5. SLE’li Hastalarda Otoantikorların Görülme Sıklığı (106)

Otoantikor	%
ANA	90-98
Anti- ss DNA	70
Anti- ds DNA	40-90
Anti- Nükleozom	60-90
Anti- Histon	70
Anti- C1q	40-50
Anti- Ro/SSa	35
Anti- La/SSb	15
Anti- Sm	5-30
Anti- RNP	20-35
Coombs	25-50
RF	25
Anti-Tiroid	35
Kardiyolipin	20-50
α -Aktinin	20
Lupus Antikoagülanı	10-20

ANA; antinükleer antikor, ds DNA; double stranded deoksiribo nükleik asit, RF; romatoid faktör, Rnp; ribonükleoprotein, SLE; sistemik lupus eritematoz, Sm; smith, ss DNA; single stranded deoksiribo nükleik asit

1.2.7. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Hastalık aktivitesini değerlendirirken şu üç patern düşünülmektedir; aralıklı hastalık alevlenmesi (relaps ve remisyonla giden), kronik aktif hastalık ve sessiz hastalık (107). Pratikte hastalık aktivitesi ve şiddetini belirlerken klinik hikaye, fizik muayene, organ spesifik testler ve serolojik testler kullanılmaktadır. Klinik değerlendirmede, aktif SLE ile ilişkili olabilecek özellikler kronik hasar, ilaç toksisitesi, enfeksiyon gibi diğer komorbid durumlardan mutlaka ayrılmalıdır.

Hastalık aktivitesini değerlendirmek, hastalık alevlenmesini tahmin etmek ve organ spesifik komplikasyonları takip etmek için laboratuvar testleri kullanılabilir (108). Tek başına hastalık aktivitesini gösteren bir belirteç yoktur. Klinisyen laboratuvar sonuçlarını hastalığın kliniği ile birlikte yorumlamalıdır.

Lökopeni sık görülmektedir ve aktif hastalığı yansıtabilir. Anemi ve trombositopeni aktif hastalıkla birlikte görülebilir. SLE’de akut faz reaktanlarında artış sıklıkla görüldüğü için, hastalık aktivitesini göstermede güvenilir değildirler. ESH yükselmesi, hastalık aktivitesi ve doku hasarı ile ilişkili olabilir. Lupuslu bir hastada, CRP yüksekliğinde enfeksiyon açısından dikkat edilmelidir (109, 110).

Tam idrar tetkikinde proteinüri, hücresel silendir ve hematüri olması lupusun böbrek tutulumunu yansıtır. Proteinürinin miktarı glomerüler hastalığın şiddetini belirlemede yardımcı olabilir. Serum kreatininin artması lupus nefritini yansıtabilir. Anti-dsDNA titreleri özellikle aktif glomerülonefritli hastalarda aktif hastalık ile birlikte dalgalanmaktadır. Düşük kompleman düzeyleri, özellikle lupus nefritli hastalarda, aktif lupusa işaret eder. Anti-dsDNA hariç ANA ve diğer spesifik antikorların tekrar tekrar bakılmasına gerek yoktur. Çünkü zamanla değişmezler ve hastalık aktivitesi ile korele değildirler. Yapılan çalışmalarda hastalık aktivitesini değerlendirmede pek çok laboratuvar testi gösterilmiş ancak bunların rutin kullanımı uygun değildir. Hastalık aktivitesini gösteren bu markerlardan bazıları; vitamin D reseptörleri, interferon signature, üriner IL-6 ve kompleman aktivasyon markerlarıdır (111, 112).

1.2.7.1 Aktivasyon İndeksleri

Aktivasyon indeksleri hastaya uygun tedavi rejiminin belirlenmesinde, daha önceki tedavi rejimlerine yanıtın değerlendirmesinde, hastalığın aktivite ve şiddetinin belirlenmesinde yardımcı olur.

Hastalık aktivitesi için skarlama sistemleri örnekleri; Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), Safety of Estrogen in Lupus National Assessment - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SELENA-SLEDAI), Systemic Lupus Activity Measure (SLAM), The use of the British Isles Lupus Assessment Group (BILAG), The European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM), The Systemic Lupus International Collaborating

Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SLICC/ACR-DI) hastalık başlangıcından sonra oluşan birikmiş hasarı ölçmek için kullanılır (113, 114).

Yapılan bir çalışmada ‘**düşük hastalık aktiviteli durum**’ tanımı yapılmıştır:

1) SLEDAI-2K ≤ 4 ve major organ tutulumu olamayacak (Santral sinir sistemi, kardiyopulmoner, vaskülit, hemolitik anemi ve gastrointestinal aktivite olmayacak).

2) Önceki değerlendirme ile karşılaştırıldığında yeni gelişen lupus hastalık aktivitesi olmayacak

3) SELENA-SLEDAI PGA ≤ 1

4) Son prednizolon dozu $\leq 7,5$ mg

5) İyi tolere edilmiş idame dozda immünsupresif ve onaylı biyolojik ajan kullanımı (115).

1.2.8. Sınıflandırma Kriterleri

Sistemik lupus eritematoz sınıflama kriterleri 1971’de belirlenmiş olup, 1982 ve 1997 yıllarında revize edilmiştir. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) 2012 yılında (Tablo 6), 1997 ACR sınıflandırma kriterlerinin eksik ve zayıf yönlerini gidermek için geliştirilen sınıflandırma kriterlerini tekrar revize etti (116, 117). 2019 yılında EULAR/ACR tarafından güncel sınıflama kriterleri belirlenmiştir (Tablo 7) (69).

Tablo 6. SLE SLICC Kriterleri-2012

KLİNİK KRİTERLER	İMMÜNOLOJİK KRİTERLER
1-Akut Deri Lupusu a) Lupus malar raşı, büllöz lupus, toksik epidermal nekroliz SLE varyantı, makülopapüler lupus raşı, fotosensitif lupus raşı (dermatomiyozit dışlanacak) b) Subakut deri lupusu	1-ANA Pozitifliği 2-Anti-dsDNA Pozitifliği (ELISA testi ile ve 2xlaboratuar referansı) 3-Anti-Sm pozitifliği 4-Antifosfolipid antikorlar a) Lupus antikoagülan pozitifliği b) Yalancı RPR (Rapid plasma reagin) c) Anti-kardiyolipin pozitifliği (Orta-yüksek düzey IgA, IgM, IgG) Anti β2 glikoprotein 1(IgA, IgM, IgG)
2-Kronik Deri Lupusu: Klasik diskoid lupus, hipertrofik lupus, lupus panniküliti, LE tumidus, ‘chillblains’ lupus, diskoid lupus/Liken planus overlap	5-Düşük kompleman (C3, C4, CH50)
3-Oral Veya Nazal Ülser: Oral ülser damak, yanak veya dilde olmalı. Bu ülserler vaskülit, Behçet hastalığı, herpesvirus gibi infeksiyonlar, reaktif artrit ve/veya asidik içeceklere bağlı olmamalı	6.Direkt Coombs (Hemolitik anemi olmadan)
4-Skarsız Alopesi	
5-Sinovit (şişlik, hassasiyet veya effüzyon)	
6-Serözit (plörit, perikardit)	
7-Böbrek tutulumu (proteinüri, hematüri)	
8-Nörolojik tutulum: Nöbet, psikoz, mononöritis multiplaks, miyelit, periferik/kranyal nöropati, akut konfüzyon	
9-Hemolitik anemi	
10-Lökopeni (<4000/ mm ³ en az bir kez ve ilaç, portal hipertansiyon ve/veya Felty’s sendromuna bağlı olmaksızın) veya lenfopeni (<1000/ mm ³ - en az bir kez ve ilaç, kortikosteroidler ve/veya enfeksiyona bağlı olmaksızın)	
11-Trombositopeni (<100.000/mm ³): En az bir kez ve ilaç, portal hipertansiyon ve TTP’ye bağlı olmaksızın	

ANA; antinükleer antikor, **dsDNA;** double stranded dna, **ELİSA;** enzyme linked immunosorbent assay, **IG;** İmmünglobulin **RPR;** rapid plasma reagin, **SLE;** sistemik lupus eritematoz, **SLICC;** systemic lupus international collaborating clinics, **Sm;** smith, **TTP;** trombotik trombositopenik purpura

Tablo 7. SLE EULAR/ACR Kriterleri-2019

ANA 1/80 üzeri olacak Veya Biyopside en az 2 hücre olacak Sonra skorlama yapılacak; En az 1 klinik kriter olmak şartıyla ≥ 10 puan olması
KONSTITÜSYONEL Ateş---2 puan
HEMATOLOJİK - Lökopeni---3 puan - Trombositopeni---3 puan - Otoimmün hemolitik anemi---4 puan
NÖROPSİKİYATRİK - Deliryum---2 puan - Psikoz---3 puan - Stroke---5 puan
MUKOKUTANÖZ - Skar bırakmayan alopesi---2 puan - Oral aft---2 puan - Subakut kutanöz lupus veya diskoid rash---4 puan - Akut kutanöz rash---6 puan
SEROZAL - Plevral veya perikardiyaleffüzyon---5 puan - Akut perikardit---6 puan
KAS İSKELET SİSTEMİ Eklem tutulumu---6 puan
RENAL TUTULUM - Proteinüri 0.5 gr üzeri/24 saat---4 puan - Renal biyopsi evre 2 veya 5 lupus nefriti---8 puan - Renal biyopsi evre 3 veya 4 lupus nefriti---10 puan
İMMÜNOLOJİK Antifosfolipid antikorlar---2 puan - Antikardiyolipin - Antibeta 2 glikoprotein-1 - Lupus antikoagülanı Kompleman düşüklüğü - C3 ya da C4 düşüklüğü---3 puan - C3 ve C4 düşüklüğü---4 puan Spesifik antikorlar - Anti dsDNA veya anti Sm---6 puan

ACR; American College of Rheumatology, **ANA;** antinükleer antikor, **dsDNA;** double stranded dna, **SLE;** sistemik lupus eritematoz, **Sm;** smith, **EULAR;** European League Against Rheumatism

1.2.9. Tedavi

Sistemik lupus eritematozda tedavi seçimi bireyselleşmiştir ve baskın semptomlara, organ tutulumuna, önceki tedaviye yanıt durumuna, hastalık aktivitesi ve ciddiyetine bağlı değişir. Tedavi belirlenirken bireysel terapötik ajanlar ve hasta tercihlerinin yanı sıra yan etkileri de göz önüne alınmalıdır. SLE'nin kapsamlı tedavisinde, farmakolojik olmayan bazı önlemler ve diğer tıbbi müdahaleler, spesifik ilaç rejimlerine ek tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir. UV ışığa maruz kalınması, SLE'nin sistemik belirtilerini daha da şiddetlendirebilir veya indükleyebilir. Bu nedenle hastalar doğrudan veya yansıyan güneş ışığına ve diğer UV ışınlarına maruz kalmamalıdır. Hem UV-A hem de UV-B'yi bloke eden ve güneş koruyucu faktörü (SPF) ≥ 55 olan güneş koruyucuları önerilir. SLE hastaları fotosensitiviteye neden olabilecek ilaçlardan da kaçınmalıdır (118). SLE'li hastaların çoğunda, güneşe maruz kalmanın önerilmemesi nedeniyle 25- hidroksivitamin D'nin (kalsidiol) serum seviyeleri düşüktür. D vitamini seviyeleri periyodik olarak izlenmeli ve düşük D vitamini seviyesine sahip hastalara D vitamini takviyesi yapılmalıdır (119). Hastada varsa sigara kullanımı mutlaka bırakılmalıdır. Sigaranın SLE insidansını arttırdığı ve dsDNA'ya karşı antikor oluşmasını sağladığı bazı çalışmalarda saptanmıştır. Ayrıca sigara kullanımı aterosklerozda artışa neden olduğundan SLE'li hastalarda koroner arter hastalığı progresyonuna neden olur (120). İmmüsupresif tedavi alan SLE'li hastalarda pnömokok ve grip aşısı yapılmalıdır, fakat elde edilen antikor titreleri kontrol grubu ile kıyaslandığında daha düşüktür (121). NSAİİ ve salisatlar ciddi olmayan artralji, serozit, ateş ve yumuşak doku şişliği gibi inflamasyon durumlarında faydalı olabilir. Herhangi spesifik bir ajan bu tedaviye üstün değildir. Aspirin, özellikle antifosfolipid sendromun eşlik ettiği durumlar ve tromboza eğilim durumlarında kullanılabilir. Lupus nefritli hastalarda NSAİİ kullanımı renal toksite açısından risklidir (122).

Antimalaryal İlaçlar: Hidroksiklorokin tedavide ilk tercih edilen ilaç olup, kontrendikasyon olmadığı sürece her hastaya verilmelidir. Genel konstitüsyonel semptomlar, kas-iskelet sistemi ve mukokutanöz lezyonlar üzerinde iyileşme sağlar. 400 mg/gün dozunda peroral (po) başlanır. 4-6 hafta içinde klinik yanıt beklenir. Bazı hastalarda 200 mg ile idame edilir. Antimalaryallerin önemli immünomodülatör özellikleri vardır. Makrofaj ve dendritik hücrelerde proteozomda pH'yı arttırarak

antijen gelişim sürecini ve sunumunu azaltır. Tedaviyi sınırlayan en önemli toksisite oküler birikimdir. Erken dönemde hasar geri dönüşümlü iken geç dönemde geri dönüşümsüz olabilir. Bu nedenle 6-12 ayda bir fundoskopik muayene ve görme alanı muayenesi önerilir. Antimalaryal ilaçların diğer faydalı etkileri lipoprotein profillerine olumlu etkisi ve tromboembolik olaylara karşı profilaktik etkisidir. Klorokin 2,3 oksidoskualen-lanesterol siklaz üzerine etki ederek kolesterol sentezini inhibe eder. Fibroblastlarda düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) reseptör aktivitesini stimüle eder ve HMG-CoA redüktaz (3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA redüktaz) aktivitesini arttırır. Böylece trigliserid, apolipoprotein CIII ve LDL seviyesini de azaltır. Tromboembolik olaylara karşı etkisinin ise trombosit agregasyon inhibisyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca hidroksiklorokin hipoglisemik etkisi bulunmaktadır. Tip 2 diyabeti olan hastalarda glisemik kontrolde olumlu etki gösterebilir (123).

Non-Streoidal Anti-İnflamatuvar İlaçlar: NSAİİ düşük doz steroid tedavisi başlamadan önce veya antimalaryallerle birlikte steroid dozunu minimize etmek ve alterne doz steroid tedavisi sırasında lupus aktivitesini baskılamak için ve kas-iskelet tutulumunda, hafif serozit ve ateş gibi sistemik semptomlar için kullanılır (123). İlave olarak trombosit fonksiyonunu etkilemediği için, antifosfolipid antikorlularda tromboza eğilim oluşturabilir. Koroner arter hastalığında risk artışı olduğu göz önünde tutulmalıdır (124).

Kortikosteroidler: SLE tedavisinin köşe taşlarıdır. Hızlı etki süreleriyle lupus aktivitesindeki inflamatuvar bulguları azaltırlar. Özellikle ciddi ve mortal seyreden durumlarda (hızlı ilerleyici progresif glomerulonefrit, miyelopati, ciddi akut konfüzyonel durum, alveoler hemoraji, vaskülit, optik nörit gibi) verilir. Pulse glukokortikoid tedavisi (metilprednizolon 1gr, 15–30 mg/kg, 1gr/m² dozunda 1–3 gün verilir.) gerekirse ayda bir tekrarlanır. Genelde 0,5–1 mg/kg/gün dozunda oral steroid tedavisi ile devam edilir. Yüksek doz glukokortikoid tedavisi (1–2 mg/kg/gün üzeri dozlarda prednizon intravenöz (iv) veya oral bölünmüş dozlarda) trombositopeni, hemolitik anemi, akut lupus pnömonisi, diffüz proliferatif glomerulonefrit ya da ciddi fokal proliferatif glomerulonefritte siklofosfamidle beraber, 6–8 haftadan kısa süreli şekilde verilebilir. Orta doz glukokortikoidler (0,125–0,5 mg/kg/gün prednizon po) orta derece SLE alevlenmelerinde (miyozit,

ciddi plörezi, optik nörit dışında oftalmopleji, trombositopenide) verilebilmektedir. Ciddi hastalıkta iv siklofosfamid ve siklofosfamid/azatioprinle birlikte verilebilir. Düşük doz glukokortikoidler (0,125 mg/kg/gün altında 7,5 mg/gün altındaki dozlarda prednizon po); artrit, hafif konstisyonel semptomlar (analjezik, NSAİİ, antimalaryal ilaçlara cevapsızsa), generalize lenfadenopati ve idame tedavisinde verilir. Glukokortikoidler kullanılırken en ciddi problemlerden birisi hipotalamopitüiter adrenal aksın baskılanmasıdır. Bunun yanında Cushing sendromu, hipertansiyon, hipokalemi, ateroskleroz, osteoporoz, osteonekroz, enfeksiyona eğilim, iskelette gelişme geriliği, glokom, katarakt, ciltte artmış fragilite, akne, insomnia, steroide bağlı psikoz, duygu durumunda değişiklikler, yüksek dozlarda volüm depleasyonu, nöropsikiyatrik semptomlar, seyrek olarak kardiyak aritmiler, ani ölüm, nöbetler, inatçı hıçkırık ve anafaksi gibi yan etkiler saptanabilir. Hastalık kontrol altına alındıktan sonra kademeli olarak steroid dozu azaltılır. Süratli doz azaltılması veya ilacın aniden kesilmesi relaplara neden olabilir (125).

Azatioprin: İnterstisyel pnömoni, miyelopati ve kronik aktif otoimmün hepatit gibi spesifik ekstrasplandüler tutulumun tedavisinde kullanımı yaygındır. Steroid bağımlılarda doz azaltmaya yardımcı olarak veya tekrarlayan alevlenmelerde, hafif ve orta hastalık aktivitesi olan SLE hastalarında sıklıkla kullanılır. Ayrıca lupus nefriti gibi organ tutulumu olan hastalarda idame tedavisinde kullanılabilir. Başlıca yan etkisi, özellikle tiyopürin metiltransferaz enzim eksikliği olan hastalarda pansitopeni ile kendini gösteren akut miyelotoksisitedir (126).

Siklofosfamid: Kısa ve uzun dönemde, ciddi nefriti olan veya hayatı tehdit eden hızlı progresif organ tutulumu olanlarda başlangıç tedavi seçeneği olarak düşünülmektedir. Diffüz santral sinir sistemi hastalığı ve interstisyel pulmoner inflamasyonda iv siklofosfamid tedavisi uygulanabilir. İntravenöz infüzyonda siklofosfamidle birlikte mesna da verilmelidir. Sitotoksik tedavi ve glukokortikoid tedavisi birlikte verilebilir. Siklofosfamide bağlı uzun süreli tedavide miyelosüpresyon, miyeloproliferatif hastalıklar, malignite, immünsüpresyon, hemorajik sistit, enfeksiyon riskinde artış ve geri dönüşümsüz ovaryan yetmezlik gibi ciddi yan etkiler görülebilir (126).

Siklosporin: Her ne kadar SLE'nin B hücre kökenli otoimmüniteden kaynaklandığı düşünülse de, T hücrelerin de primer rolü olduğunu gösteren

alışmalar vardır. Hayvan alışmalarında CD4+ T hücre azalmasının hastalık başlamasını önlediği ve timusu olmayan farelerde SLE'nin gelişmediği görülmüştür. Siklosporin, T lenfosit proliferasyonunu ve T hücre kökenli cevabı inhibe eder. Özellikle proteinüri gibi SLE'nin bazı klinik durumlarında faydalıdır. Kortikosteroid dozunun azaltılmasını ve hastalık aktivasyonunun iyileşmesini, proteinüri, lökopeni, trombositopeni ve kompleman düzeylerinde toparlama sağlar. Nefrotoksisite özelliği vardır. Bu nedenle tedavide ilk aşamada tercih edilmez (127).

Mikofenolat Mofetil (MMF): Denovo prin sentez inhibitörüdür. Transplant hastalarında kullanılmaktadır ve birçok merkezde azatioprine tedavisinin yerini almıştır. Lenfositler üzerinde antiproliferatif etkileri mevcuttur. B hücreleri tarafından, antikör yapımını azaltırlar. Bu etkileri kemirgenler üzerinde ve diffüz proliferatif lupus nefriti olanlarda gösterilmiştir (128).

Metotreksat (Mtx): Bazı SLE hastalarında artrit, miyozit, vaskülit, serozit, raş, nefrit varlığında etkin olabileceği bildirilmiştir. Esas olarak cilt ve eklem tutulumunda etki olup, organ tutulumlarında etkili değildir. NSAİİ, antimalaryal ilaçlar, düşük doz steroid tedavisine yanıt vermeyen, kutanöz ve eklem tutulumu olan ve hafif seyirli hastalarda daha çok yeri vardır . Mtx hepatotoksite ve sitopeni gibi yan etkiler yapar. Böbrek fonksiyon bozukluklarında iyi monitörize edilmesi gerekmektedir (128).

İntravenöz immünglobulin (IVIG): Fc reseptör blokajı, kompleman inhibisyonu, T ve B hücre fonksiyonlarının immnmodlasyonunu sağlayarak etki ettiği düşünülmektedir. Bu tedavi olanağı, lupusun trombositopenisinde ve immün nötropenide etkili olmaktadır. Ancak antifosfolipid sendromu gibi hiperkoaglabilitesi olan hastalarda tromboemboli riski nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır (129).

Plazmaferez: SLE seyrinde oluşan trombotik trombositopenik purpura, katastrofik antifosfolipid sendromu, pulmoner hemoraji, kriyoglobulinemi ve hiperviskozite sendromunda endikedir (129).

Renal diyaliz ve transplantasyon: Renal diyaliz ve transplantasyon yapılması ile SLE'li hastalarda yaşam süresi uzayabilmektedir. Transplant yapılan SLE'li hastalarda yaşam süresi, renal transplant yapılan SLE'li olmayan hastalar ile

benzer bulunmuştur. Lupus nefritinin transplante olan böbrekte tekrarlama riski % 2-30 arasındadır (130).

Güncel Tedaviler: Hastalık aktivitesinin kontrol edilemediği durumda, randomize kontrollü çalışmalarda klasik tedavi yaklaşımlarına üstünlüğü gösterilmemiş olsa da anti-CD20 antikor tedavisi kullanılabilir. Belimumab, SLE hastalarında kullanım için onay almıştır. Bortezomib ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Kök hücre transplantasyonu için hasta seçimi önemli ve komplekstir. Kök hücre transplantasyonu konvansiyonel tedaviye yanıtızsız hastalarda düşünülebilir. Ancak transplantasyon sonrasında hastaların 1/3'ünde relaps olmuştur. Enfeksiyöz ve tedaviye bağlı komplikasyonların yüksek olması nedeniyle konvansiyonel tedaviye yanıtızsız hastalarda düşünülmelidir. Stromal kök hücre nakli ve gen tedavisi halen araştırma aşamasındadır (131, 132).

1.3. Histatinler

Histatinler parotis ve submandibular bezlerden salgılanan 12 üyeli, katyonik bir peptid ailesidir. İlk defa 1973 yılında Azen tarafından bulunmuşlardır (133). Histatin peptidleri, histidin amino asitleri açısından zengin bir antimikrobiyal peptid ailesine aittir. Parotis ve submandibular bezler başta olmak üzere başlıca tükürük bezleri tarafından salgılanırlar. Tükürükteki histatin peptitlerinin konsantrasyonu 50 ila 425 ug/ml arasında değişir. Kimya ve amino asit dizisine bağlı olarak, çeşitli histatin peptidleri vardır (134).

İnsan tükürüğünde 26'dan fazla varyant tanımlanmıştır. Bunlardan Histatin 1 (38 amino asit; Mw~4929 Da), Histatin 3 (32 amino asit; Mw~4063 Da) ve Histatin 5 (24 amino asit; Mw~3037 Da), yaklaşık 3: 1: 3 oranı ile insan tükürüğündeki toplam histatin konsantrasyonunun yaklaşık %85'ini oluşturur (135-138). Histatin 1 üretiminden sorumlu gen HTN1 iken, histatin 3 üretiminden sorumlu gen HTN3 genidir. Diğer tüm histatinler, bu iki histatinin proteolitik türevleridir (134). Histatin 5, ana peptitten, yani histatin 3'ten kaynaklanır ve oldukça reaktif olduğu, metallerle bağa yüksek derecede eğilimli olduğu düşünülen N-terminali içerir. Kimyasal yapı, reaktif oksijen türlerinin çökmesine neden olur (139, 140). Histatin 3 ve histatin 5, reaktif N-terminalinin varlığı nedeniyle metallere bağlanma kapasitesine sahiptir (141). N-terminalinin, özellikle bakır ve nikel olmak üzere, metallerle bağlanma

potansiyeli yüksektir. Bu nedenle hücre organellerinin zarlarına zarar veren reaktif oksijen türleri üretir ve ayrıca DNA'ya da zarar verebilir. Böylece mantar ve bakteriyel hücre ölümüne neden olur (142, 143).

Histatinler güçlü antifungal ajanlardır. Fungostatik ve fungisidal ajan olarak etkinlikleri, hücre içi bileşenlerin kaybına yol açan plazma zarının bozulması yoluyla olur. PH: 7.4'te, *Candida albicans*'ın blastokonidya ve germ tüpleri üzerindeki kandidasidal etkileri moleküllerinin zincir uzunluğu ile ters orantılıdır. Bu üç peptit içinde histatin 5 (en kısa) *Candida albicans* ve tıbbi açıdan önemli diğer *Candida* türleri gibi patojenik mantarlara karşı en yüksek aktiviteye sahiptir. Histatin 1 (en uzun) ise en az etkili olanıdır (sırasıyla; H5>H3>H1) (144, 145). Ayrıca histatinlerin, Trk1 potasyum taşıyıcısına bağlanıp hücre zarına zarar vererek (potasyum salınmasına bağlı olarak) mayanın öldürülmesinde ve dolayısıyla hücre içi ve azole dirençli mantar türlerinin kaybında etkili olduğu bulunmuştur (146). AIDS'de histatin düzeylerinde azalma tespit edilmiş, bu nedenle tanı için biyobelirteç olarak kullanılabileceği önerilmektedir (147).

Histatin 1 yapısında inorganik fosfor bulunan bir fosfopeptid olduğu halde, histatin 3 ve histatin 5 fosfor kapsamaz. Histatin 1, histatin ailesinin hidroksiapatite yüksek affinite gösteren tek fosfoproteinidir. Histatin 1'in kalsiyum fosfat tuzlarıyla aşırı doymuş sıvılarda hidroksiapatit kristal büyümesinin aktif inhibitörü olduğu bulunmuştur (148). Bu da histatin 1'in diş minerali ile tükürük kalsiyum ve fosfatının etkileşiminde stabilizatör rolü oynadığını göstermektedir. Histatinlerin en önemli etkisinin, non-immün savunma mekanizmasının bir parçası olmakla birlikte, aynı zamanda histatin 1'in, hidroksiapatite ve mine yüzeyine kuvvetli ilgisi olduğu gösterilmiştir (149).

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Ekim 2019 - Haziran 2020 tarihleri arasında, Fırat Üniversitesi Hastanesi Romatoloji ve Genel Dahiliye Polikliniğine başvuran hasta ve sağlıklı gönüllülerin katılımı ile yapıldı. Romatoloji polikliniğinde takipli, tanı/klasifikasyon kriterini karşılayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden PSS tanılı 37 hasta, SLE tanılı 35 hasta ve Genel Dâhiliye polikliniklerine başvuran, yapılan incelemeler sonucunda inflamatuvar romatizmal patoloji tespit edilemeyen, 40 gönüllü çalışmaya alındı. SS ve SLE hastaları romatoloji polikliniğine başvuran, takipli hastalardan oluşturuldu. 18 yaşın altında ve 65 yaşın üzerinde olanlar, gebeler, laktasyon sürecinde olanlar, aktif enfeksiyon, kötü kontrollü diyabeti veya kalp yetmezliği olanlar ve malignensi tespit edilenler çalışmaya alınmamıştır. Toplam 112 katılımcıdan alınan 224 örnekte (112 kan+112 tükürük) histatin 1, histatin 3 ve histatin 5 düzeyleri incelendi. Tüm katılımcılardan sabah aç karına 5 ml CBC (tam kan sayımı) tüpüne kan alındı ve 4000 rpm (revolution per minute)'de 4 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum örnekleri steril pipet uçları kullanılarak steril burgulu kapaklı ependorflara aktarılıp numaralandırıldı ve çalışma gününe kadar -20°C'lik derin dondurucuda saklandı. Ek olarak, tüm katılımcılardan sabah aç karına 2 ml tükürük örneği alındı ve steril burgulu kapaklı ependorflara aktarılıp numaralandırıldı ve çalışma gününe kadar -20°C'lik derin dondurucuda saklandı.

Çalışmamız için, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kurulundan onay alınmıştır (sayı/karar no/toplantı tarihi: 14/17/03.10.2019). Proje FÜBAP tarafından maddi olarak desteklenmiştir.

2.1. Klinik Değerlendirmeler

Çalışmaya alınan her hastanın önce yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri sorgulandı. SS ve SLE hastalarında hastalık süresi ve mevcut medikal tedavileri sorgulandı.

Primer sjögren sendromu hastalarında hastalık aktivitesi 'the *EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity index* (ESSDAI)' kullanılarak belirlendi (150).

2.2. Laboratuvar Değerlendirmeleri

Hasta grupları ve kontrol grubu katılımcıların rutin tetkikleri olan açlık kan şekeri, kreatinin, Alt (Alanin aminotransferaz), Wbc (White blood cell), Hgb (Hemoglobin), Plt (Platelet), ESH ve CRP sonuçları dosyalarından kaydedildi. Ek olarak, SS grubunda ANA, anti-Ro, anti-La ve alınan tükürük bezi biyopsi patolojisi raporundan Chisholm Mason sınıflandırmasına göre skoru; SLE grubunda ANA, anti-dsDNA, anti-Sm, C3 ve spot idrarda protein/kreatinin sonuçları dosyalarından kaydedildi. Bu rutin tetkikler dışında, saklanan serum ve tükürük örneklerinden histatin 1, histatin 3 ve histatin 5 düzeyleri uygun ticari kitler kullanılarak ELISA yöntemi ile analiz edildi.

2.3. Kullanılan Kitler

Örneklerin (Serum ve tükürük) Histatin 1 düzeyleri Sunred Biological Technology Co. Ltd. (Şangay, ÇİN) firmasından temin edilen Human HTN1 ELISA Kit kullanılarak ELISA yöntemiyle üretici firmanın kataloğunda (katalog no: 201-12-3952) belirtilen şekilde çalışma prosedürlerine uygun olarak çalışıldı. Örnekler çalışılırken plate yıkamalarında otomatik yıkayıcı Bio-Tek ELX50 (BioTek Instruments, ABD) cihazı, absorbans okumalarında ise ChroMate P4300 microplate reader (Awareness Technology Instruments, Palm City, Florida, ABD) cihazı kullanıldı. Test değerleri ng/mL olarak verildi. Human HTN1 ELISA kitinin ölçüm aralığı 1-200 ng/mL, sensitivitesi ise 0.827 ng/mL olarak belirtilmiştir.

Örneklerin (Serum ve tükürük) Histatin 3 düzeyleri Sunred Biological Technology Co. Ltd. (Şangay, ÇİN) firmasından temin edilen Human HTN3 ELISA Kit kullanılarak ELISA yöntemiyle üretici firmanın kataloğunda (katalog no: 201-12-3953) belirtilen şekilde çalışma prosedürlerine uygun olarak çalışıldı. Örnekler çalışılırken plate yıkamalarında otomatik yıkayıcı Bio-Tek ELX50 (BioTek Instruments, ABD) cihazı, absorbans okumalarında ise ChroMate P4300 microplate reader (Awareness Technology Instruments, Palm City, Florida, ABD) cihazı kullanıldı. Test değerleri ng/mL olarak verildi. Human HTN3 ELISA kitinin ölçüm aralığı 0.5-150 ng/mL, sensitivitesi 0.472 ng/mL olarak belirtilmiştir.

Örneklerin (Serum ve tükürük) Histatin 5 düzeyleri Sunred Biological Technology Co. Ltd. (Şangay, ÇİN) firmasından temin edilen Human HTN5 ELISA

Kit kullanılarak ELISA yöntemiyle üretici firmanın kataloğunda (katalog no: 201-12-3953) belirtilen şekilde çalışma prosedürlerine uygun olarak çalışıldı. Örnekler çalışılırken plate yıkamalarında otomatik yıkayıcı Bio-Tek ELX50 (BioTek Instruments, ABD) cihazı, absorbans okumalarında ise ChroMate P4300 microplate reader (Awareness Technology Instruments, Palm City, Florida, ABD) cihazı kullanıldı. Test değerleri ng/mL olarak verildi. Human HTN5 ELISA kitinin ölçüm aralığı 0.5-100 ng/mL, sensitivitesi 0.451 ng/mL olarak belirtilmiştir.

2.4. İstatistiksel Analiz

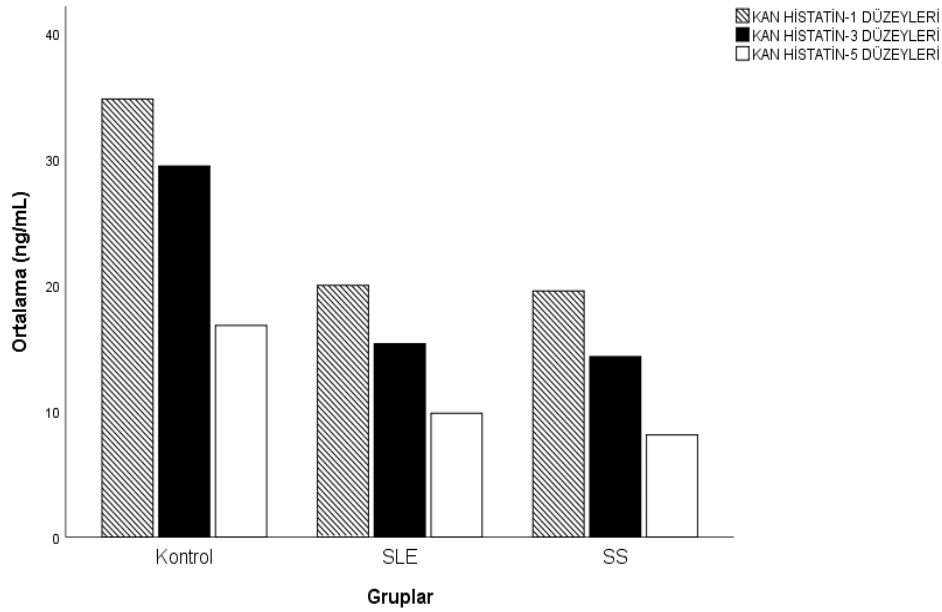
Çalışma tamamlandıktan sonra elde edilen verilerin istatistiksel analizleri, IBM-SPSS-22.0 istatistik programında yapıldı. Dağılım normalliği Kolmogorov-Simironov testi ile analiz edildi. Gruplar arasındaki olası farklılıkların anlamlılığı; normal dağılımlı parametrik verilerde Student T testi, non-parametrik verilerde Mann-Whitney U ve kategorik verilerde ki-kare testleri ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenler arası ilişki Pearson korelasyon katsayısı ile değerlendirildi. P değerinin <0.05 olması istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya alınan 37 PSS tanıılı hasta, 35 SLE tanıılı hasta ve 40 sağlıklı gönüllüden alınan kan ve tükürük örnekleri çalışıldı.

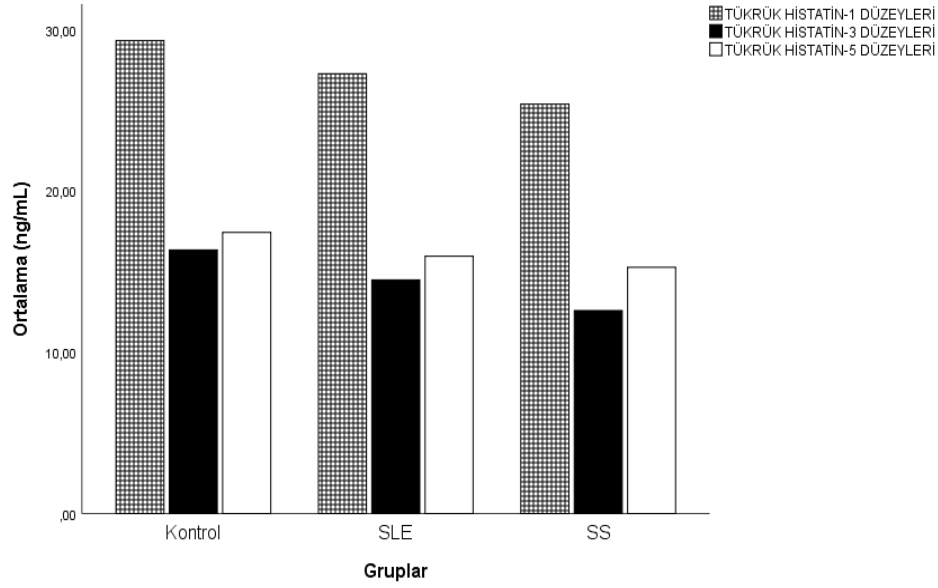
3.1. Çalışma Grupları Demografik ve Laboratuvar Verileri

Çalışma gruplarında elde ettiğimiz demografik verilere göre kontrol grubunun yaş ortalaması 30.6 ± 10.9 yıl, PSS grubunun 48.18 ± 11.1 yıl, SLE grubunun 35.8 ± 11.2 yıl idi. Kontrol grubu 15 erkek 25 kadın hastadan, PSS grubu 2 erkek 35 kadın hastadan ve SLE grubu 8 erkek 27 kadın hastalardan oluşmaktaydı. PSS hastalarında ortalama tanı süresi 4.46 ± 2.38 yıl ve ESSDAI skoru 2 ± 1.08 idi. Histatin 1, 3 ve 5 kan ve tükürük düzeyleri en fazla kontrol grubunda, en az ise PSS hastalarında saptandı (Şekil 1-2). Çalışma gruplarının demografik ve laboratuvar verileri Tablo 8’de belirtildi.



SLE; sistemik lupus eritematoz SS: sjögren sendromu

Şekil 1. Gruplara göre kan histatin düzeyleri



SLE; sistemik lupus eritematoz SS: sjögren sendromu

Şekil 2. Gruplara göre tükürük histatin düzeyleri

Tablo 8. Çalışma Gruplarının Demografik Ve Laboratuvar Verileri

	Kontrol (n=40)	SS (n=37)	SLE (n=35)	P	P1	P2	P3
Yaş (yıl)	30.6±10.9	48.18±11.1	35.8±11.2	<0.001	<0.001	<0.001	<0.011
Cinsiyet (K/E)	25/15	35/2	27/8	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Akş (mg/dL)	84.7±6.7	88.9±12	89.8±35	0.532	0.658	0.983	0.553
Alt (U/L)	17.9±7.2	19.1±9.9	17.6±9.8	0.753	0.827	0.761	0.990
Kreatinin (mg/dL)	0.89±1.3	0.7±0.15	0.69±0.35	0.384	0.031	0.526	0.001
Hgb (g/dL)	13.8±1.9	12.9±1.1	13.2±1.86	0.451	0.224	0.745	0.646
Wbc (10e3/µL)	6.84±1.88	5.59±1.75	6.05±1.85	0.393	0.003	<0.001	<0.001
Plt (10e3/µL)	37.7±53.2	243.1±71.1	251.6±93.7	0.715	0.944	0.877	0.693
ESH (mm/h)	8.4±6	25.2±15	27.3±18.9	<0.001	<0.001	0.813	<0.001
CRP (mg/L)	2.9±2.3	1.68±3.4	5.2±9.5	0.012	0.015	0.905	0.005
Serum Hst-1 (ng/mL)	34.7±18.8	19.5±7.4	23.5±19	<0.001	<0.001	0.527	0.012
Serum Hst-3 (ng/mL)	31.1±15.9	14.3±7.1	17.9±13.6	<0.001	<0.001	0.452	<0.001
Serum Hst-5 (ng/mL)	18±10.8	8.1±4.3	12.7±7.7	<0.001	<0.001	0.049	0.015
Tükürük Hst-1 (ng/mL)	29.3±4.6	25.3±5	30.2±5.19	0.007	0.030	0.014	0.848
Tükürük Hst-3 (ng/mL)	19±4.99	15.4±6	17.3±5.36	0.019	0.014	0.340	0.352
Tükürük Hst-5 (ng/mL)	15.4±2.96	13.4±3.79	12.99±4.34	0.015	0.059	0.896	0.019

Alt; alanin aminotranferaz, Akş; açlık kan şekeri, Crp; c reaktif protein, E; erkek, Esh; eritrosit sedimentasyon hızı, Hgb; hemoglobin, Hst; histatin, K; kadın, Plt; platelet, Wbc; white blood cell

P: Kontrol, PSS ve SLE gruplarının üçlü karşılaştırılması

P1: PSS ile Kontrol grubu ikili karşılaştırılması

P2: PSS ile SLE grubu ikili karşılaştırılması

P3: Kontrol ile SLE grubu ikili karşılaştırılması

Yaş açısından; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Yine PSS grubu hastaları ile kontrol grubu, PSS grubu hastaları ile SLE grubu hastaları ve kontrol grubu ile SLE grubu hastaları ayrı ayrı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla; $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.011$).

Cinsiyete göre dağılımda; gruplar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Yine PSS grubu hastaları ile kontrol grubu, PSS grubu hastaları ile SLE grubu hastaları ve kontrol grubu ile SLE grubu hastaları ayrı ayrı karşılaştırıldığında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla; $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$).

Kreatinin açısından; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla; $p<0.05$, $p<0.001$).

Wbc açısından; PSS grubu hastaları ile kontrol grubu, PSS grubu hastaları ile SLE grubu hastaları ve kontrol grubu ile SLE grubu hastaları ayrı ayrı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla; $p<0.05$, $p<0.001$, $p<0.001$).

ESH açısından; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). PSS hasta grubu ile kontrol grubu ve kontrol grubu ile SLE hasta grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla; $p<0.001$, $p<0.001$).

CRP açısından; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). PSS hasta grubu ile kontrol grubu ve kontrol grubu ile SLE hasta grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla; $p<0.05$, $p<0.05$).

Serum histatin 1 düzeyi açısından bakıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). PSS hasta grubu ile kontrol grubu ve kontrol grubu ile SLE hasta grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla; $p<0.001$, $p<0.05$). Ancak SS hasta grubu ile SLE hasta grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.527$).

Serum histatin 3 düzeyi açısından bakıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). PSS hasta grubu ile kontrol grubu ve kontrol grubu ile SLE hasta grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla; $p<0.001$, $p<0.001$). Ancak PSS hasta grubu ile SLE hasta grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.452$).

Serum histatin 5 düzeyi açısından bakıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). PSS grubu hastaları ile kontrol grubu, PSS grubu hastaları ile SLE grubu hastaları ve kontrol grubu ile SLE grubu hastaları karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla; $p<0.001$, $p<0.05$, $p<0.05$).

Tükürük histatin 1 düzeyi açısından bakıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). PSS hasta grubu ile kontrol grubu ve PSS hasta grubu ile SLE hasta grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla; $p<0.030$, $p<0.014$). Ancak kontrol grubu ile SLE hasta grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.848$).

Tükürük histatin 3 düzeyi açısından bakıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). PSS hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Ancak PSS hasta grubu ile SLE hasta grubu ve kontrol grubu ile SLE hasta grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla; $p=0.340$, $p=0.352$).

Tükürük histatin 5 düzeyi açısından bakıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Kontrol grubu ile SLE hasta grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Ancak PSS hasta grubu ile kontrol grubu ve PSS hasta grubu ile SLE hasta grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla; $p=0.059$, $p=0.896$).

26 PSS hastasında anti-Ro pozitif iken; 11 hastada anti-Ro negatifti. Anti-Ro pozitif hastalarda; yaş, akş, Alt, Kreatinin, Wbc, Hgb ortalama değerleri anti-Ro negatif hastalara göre daha düşük iken; Esh, Crp, Plt, serum histatin 1, 3, 5 ve tükürük histatin 1, 3, 5 ortalama değeri daha yüksekti.

31 PSS hastasında anti-La pozitif iken; 6 hastada anti-La negatifti. Anti-La pozitif hastalarda; akş, Alt, Kreatin, Wbc, Hgb, Plt, ortalama değeri anti-La negatif hastalara göre daha düşük iken; yaş, Esr, Crp, serum histatin 1, 3, 5 ve tükürük histatin 1, 3, 5 ortalama değeri daha yüksekti.

PSS tanılı hastalarda ESSDAİ skoru ile serum ve tükürük histatin 1, 3 ve 5 düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon vardı, ancak istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştı (serum ve tükürük histatin 1 için sırasıyla $r=0.212$, $p=0.139$; $r=0.223$,

p=0.235, serum ve tükürük histatin 3 için sırasıyla $r=0.131$, $p=0.365$; $r=0.025$, $p=0.865$, serum ve tükürük histatin 5 için sırasıyla $r=0.078$, $p=0.589$; $r=0.089$, $p=0.539$).

PSS hastalarında yapılan tükürük bezi biyopsisi patolojilerinde; 16 hastada Chisholm Masson Grade 4, 21 hastada Grade 3 olarak raporlanmıştı. Chisholm Masson grade 4 PSS hastalarında serum ve tükürük histatin 1, 3 ve 5 düzeyleri Chisholm Masson grade 3 PSS hastalarına göre azalmıştı (kan histatin için sırasıyla, tükürük histatin için sırasıyla) (Tablo 9).

Tablo 9. PSS Hastalarında Chisholm Masson Gradelemeye Göre Histatin Düzeyleri

	Grade 3 (n=21)	Grade 4 (n=16)	P
Serum Hst-1 (ng/mL)	23.38 ± 5.71	14.44 ± 6.34	<0.001
Serum Hst-3 (ng/mL)	12.1 ± 7.12	17.2 ± 6.28	0.029
Serum Hst-5 (ng/mL)	5.38 ± 2.67	11.67 ± 3.39	<0.001
Tükürük Hst-1 (ng/mL)	25.2 ± 5.25	26.08 ± 1.71	0.834
Tükürük Hst-3 (ng/mL)	12.57 ± 3.76	19.32 ± 6.43	<0.001
Tükürük Hst-5 (ng/mL)	15.2 ± 2.28	10.47 ± 3.99	<0.001

Hst; histatin, **PSS;** primer sjögren sendromu

SLE hastalarında anti-dsDNA açısından bakıldığında; 24 hastada yüksek pozitif (>4 kat), 4 hastada orta pozitif (>2-3 kat) ve 7 hastada ise negatifti.

SLE hastalarında anti-Sm açısından bakıldığında; 8 hastada yüksek pozitif (>4 kat), 6 hastada orta pozitif (>2-3 kat) ve 21 hastada ise negatifti.

SLE hastalarında C3 açısından bakıldığında; 16 hastada düşük iken, 19 hastada normaldi. C3 düzeylerine göre karşılaştırıldığında C3 düşük olan SLE hastalarında kan histatin 1 düzeyi anlamlı olarak azalmıştı ($p=0.019$).

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada, tükürük bezlerinden salgılanan ve tükürükteki histatin peptitlerinin en yaygın varyantları olan histatin 1, histatin 3 ve histatin 5'in otoimmün, romatolojik bir hastalık olan ve esas olarak tükürük ve gözyaşı bezlerini tutan SS'de kan ve tükürük düzeyleri incelendi.

Sjögren sendromu yaygın, otoimmün, romatizmal bir hastalıktır. Lenfositik infiltrasyon ile karakterizedir. Ekzokrin bezlerde disfonksiyon ve yıkıma neden olur. Tükürük ve gözyaşı bezlerini ağırlıklı olarak etkileyerek, göz ve ağız kuruluğuna neden olur. Heterojen bir durumdur ve sistemik tutulum olabilir. SS, artmış lenfoid malignite riski ile ilişkilidir. SS, PSS (tek başına meydana gelir) olarak veya genellikle RA, SLE veya skleroderma ile birlikte ortaya çıkan SSS olarak görülmektedir (151).

Sistemik lupus eritematoz sistemik, kronik, inflamatuvar ve otoimmün bir bağ dokusu hastalığıdır. Etiyolojisi kesin olarak bilinmemektedir (152). Birçok hedef organda doku hasarına yol açan patojenik otoantikorlar ve immün kompleksler rol oynar. Remisyon ve ataklarla seyreder. Başlıca deri, seröz zarlar, eklemler ve böbrek tutulumu ile gider (153).

Histatinler, LL-37 ve-defensinler gibi önemli endojen anti-mikrobiyal peptidlerdendir. Parotis ve submandibuler bezler de dahil, başlıca tükürük bezleri tarafından salgılanırlar (154). Histatin peptidleri, HTN1 ve HTN3 olmak üzere iki genden kaynaklanan, histidin açısından zengin 12 üyeli peptid ailesidirler (histatin 1–12). Histatinler ilk olarak tükürükte antifungal ajanlar olarak tanımlanmıştır, ancak antiviral, antibakteriyel, yara iyileşmesi ve hatta antienflamatuvar aktivitelere sahip oldukları saptanmıştır (155, 156). Tükürükteki histatin peptidlerinin en yaygın varyantları histatin 1, histatin 3 ve histatin 5'tir (157). Tükürükte histatin 1, histatin 3 ve histatin 5'in proteolitik fragmanları olarak histatin 2, 4, 6-12 oluşur (158). Oral sıkka semptomları olan RA hastalarında, tükürük histatin seviyeleri azalmış olduğu ve hastalığın belirteci olarak histatin düzeyi bakılması önerilmiştir (159-161).

Son zamanlarda, histatin peptidlerin oküler yüzey ve lakrimal fonksiyonlar üzerindeki rolleri araştırılmaktadır. Bazı araştırmacılar, oküler yüzey bileşenlerinde ve hastalardan alınan Schirmer gözyaşı şeridi örneklerinde histatin ekspresyonunun

varlığını bulmuşlardır (162, 163). Ayrıca histatin 1'in insanlarda aksesuar lakrimal bezlerin epitelinde, korneal ve konjunktival epitelde bulunduğu ve kornea epitelinin göçünü ve yara iyileşmesini desteklediği gösterilmiştir (164, 165). Histatin 1'in epitelyal göçü, adezyonu, bariyer bütünlüğünü desteklediği ve epitelyal-mezenkimal geçişi teşvik eden ajanların etkilerini azalttığı düşünülmektedir (166).

Kalmodia ve ark. (9) çalışmalarında, insan gözyaşında histatin 1 peptidinin bulunup bulunmadığını ve gözyaşındaki düzeylerinin normal hastalar ile göz kuruluğu tanısı olan hastalar arasında değişip değişmediğini belirlemeyi amaçlamışlar. Yaptıkları çalışmada, histatin 1'in insan gözyaşında mevcut olduğunu ve göz kuruluğu olan hastalarda düzeylerinin önemli ölçüde azaldığını göstermişlerdir.

Irene ve ark. (166) çalışmalarında, histatin 1'in endotel bariyer bütünlüğünü geliştirdiğini, büyük moleküller için geçirgenliğini azalttığını ve epitel hücre katmanları boyunca bakterilerin translokasyonunu önlediğini, epitelyal hücre yapışmasını desteklediği, bağlantı proteinlerinin ekspresyonunu ve aktivitesini etkilediğini, endotelyal-mezenkimal geçişi indükleyen ajanların etkilerini inhibe ederek oral kanser hücrelerinin büyümesi ve metastaz yapmasını önleyici etkisini göstermişlerdir.

Aktin, hücre iskeleti oluşumu, hücre bölünmesi, motilite, adezyon ve sinyal iletiminde önemli rolleri olan bir proteindir ve histatinler gibi tükürükte de bulunur (167). Blotnick ve ark. (167) çalışmalarında, aktinin histatin 3 ve histatin 5 ile etkileşimini incelemişler. Hem histatin 3 hem de histatin 5 aktin ile etkileşime girerek aktinin polimerizasyon ve paketlenmesini sağlarlar. Bu etki pH'ya bağlıdır ve azalan pH ile artar. Oral enfeksiyon ve inflamasyon durumlarında nekrotik hücrelerden tükürüğe aktin salınımı olur. Salgılanan aktinin, histatinlerin ağız sağlığı üzerindeki olumlu etkilerine zararlı bir etki yaptığını göstermişler.

Torres ve ark. (168) çalışmalarında, AIDS hastalarında ve sağlıklı popülasyonda tükürük histatin konsantrasyonlarını ve oral mantar kolonizasyonunu karşılaştırmışlar. AIDS'li bireylerde mantar kolonizasyon seviyesinin önemli ölçüde daha yüksek, histatin 5 konsantrasyonlarının önemli ölçüde daha düşük olduğunu tespit etmişler. AIDS hastalarında histatin 5 düzeyinin düşük olmasının oral kandidiyaza yatkınlığına neden olduğunu göstermişler.

Johnson ve ark. (169) çalışmalarında, yaşın ve fizyolojik bez stimülasyonunun tükürük histatinlerinin konsantrasyonu ve salgılanması üzerindeki etkisini araştırmışlar. Çalışmalarında cinsiyet açısından histatin sekresyon ve konsantrasyonunda anlamlı farklılık saptamamışlar. Parotis, submandibular ve sublingual tükürük histatin konsantrasyonu ve sekresyonunda yaşa bağlı anlamlı düşüşler olduğunu göstermişler. Böylece, artan yaşla birlikte tükürük histatin düzeylerindeki azalma, oral savunma sisteminde zayıflığa neden olur ve enfeksiyonlara yatkınlığı arttırmaktadır.

Liao ve ark. (170) çalışmalarında, bir kemirgen vulvovajinal kandidiyaz modelinde, topikal tedavi olarak sentezlenmiş histatin 5 kullanmışlar. Vajina lavajındaki mantar yükünün histatin 5 ile tedaviden sonra önemli ölçüde düştüğünü, kontrol grubuna göre tedavi edilen hayvanlarda vajina duvarına daha az mantar yapıştığını göstermişler. Böylece doğurganlık çağındaki kadınlarda sık görülen vulvovajinal kandidiyazisin topikal tedavisinde, histatin 5'in potansiyel kullanımını göstermişlerdir.

Zoledronik asit, kemik ve vasküler hücreler için sitotoksiktir ve çenenin bifosfonatla ilişkili osteonekrozu ile en sık ilişkili ajandır. Castro ve ark. (171) çalışmalarında, histatin 1'in osteoblast ve endotelial hücrelerde, zoledronik asidin sitotoksik ve antimigratuar etkilerini yok ettiğini göstermişlerdir.

Yukarıda da anlatıldığı üzere yapılan çalışmalar göstermiştir ki; ekzokrin salgılarda bulunan histatinlerin anti-mikrobiyal, epitelyal göçü, adezyonu, anjiogenezi, bariyer bütünlüğünü destekleyici ve epitel yara iyileşmesini destekleyici gibi birçok özelliği vardır. Ekzokrin bezlerin salgılarını azaltıcı SS, sarkoidoz, tüberküloz, baş ve boyuna radyasyon maruziyeti gibi durumlar bu salgılardaki histatin düzeylerinde azalmaya neden olarak çeşitli klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olabilir.

Biz de çalışmamızı SS, SLE ve kontrol grubunun kan ve tükürük örneklerinde gerçekleştirdik. SS hastalarında sağlıklı kontrol hasta grubuna göre kanda histatin 1, histatin 3 ve histatin 5 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğunu tespit edildi. Tükürükte ise histatin 1 ve histatin 3 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Histatin 5 düzeyi açısından farklılıklar ise istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sistemik lupus eritematoz hastalarında sağlıklı kontrol hasta grubuna göre kanda histatin 1, histatin 3 ve histatin 5 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğunu tespit ettik. Tükürükte ise histatin 5 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Histatin 1 ve histatin 3 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Bu  alışma ülkemizde yapılan ilk çalışmalardan biri olup, Dünya'da da benzeri nadir olan çalışmalardandır. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarda, gerek PSS'de, gerekse SSS nedenlerinden olan SLE'de serum ve tükürük histatin düzeylerinde azalma saptandı. Yukarıda  rnekleri verilen çalışmalarda elde edilen sonuçlar ile uyumlu ve destekler niteliktedir. Histatinlerin SS'de yeri ve tanı belirteci olarak kullanılıp kullanılamayacakları konusunda daha geniş hasta gruplarında, çok yönlü daha fazla çalışmanın yapılması gerektiği sonucuna varıldı.

5. KAYNAKLAR

1. Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: a forty-year scientific journey. *J Autoimmun* 2014; 51: 1-9.
2. Cornec D, Devauchelle-Pensec V, Tobón GJ, Pers JO, Jousse-Joulin S, Saraux A. B cells in Sjögren's syndrome: from pathophysiology to diagnosis and treatment. *J Autoimmun* 2012; 39(3): 161-167.
3. Jonsson R, Vogelsang P, Volchenkov R, Espinosa A, Wahren-Herlenius M, Appel S. The complexity of Sjögren's syndrome: novel aspects on pathogenesis. *Immunol Lett* 2011; 141(1): 1-9.
4. Gong YZ, Nititham J, Taylor K, Miceli-Richard C, Sordet C, Wachsmann D, et al. Differentiation of follicular helper T cells by salivary gland epithelial cells in primary Sjögren's syndrome. *J Autoimmun* 2014; 51: 57-66.
5. Torres P, Castro M, Reyes M, Torres VA. Histatins, wound healing, and cell migration. *Oral Dis* 2018; 24(7): 1150-1160.
6. Sudzius G, Mieliauskaite D, Siaurys A, Viliene R, Butrimiene I, Characiejus D, et al. Salivary peptidomics. *Expert Rev Proteomics* 2010; 7(5): 709-721.
7. Baker OJ, Edgerton M, Kramer JM, Ruhl S. Saliva-microbe interactions and salivary gland dysfunction. *Adv Dent Res* 2014; 26(1): 7-14.
8. Torres P, Díaz J, Arce M, Silva P, Mendoza P, Lois P, et al. The salivary peptide histatin-1 promotes endothelial cell adhesion, migration, and angiogenesis. *FASEB J* 2017; 31(11): 4946-4958.
9. Kalmudia S, Son KN, Cao D, Lee BS, Surenkhuu B, Shah D, et al. Presence of Histatin-1 in Human Tears and Association with Aqueous Deficient Dry Eye Diagnosis: A Preliminary Study. *Sci Rep* 2019; 9(1): 103-104.
10. Brito-Zerón P, Acar-Denizli N, Ng WF, Zeher M, Rasmussen A, Mandl T, et al. Sjögren Big Data Consortium. How immunological profile drives clinical phenotype of primary Sjögren's syndrome at diagnosis: analysis of 10,500 patients (Sjögren Big Data Project). *Clin Exp Rheumatol* 2018; 36 (3): 102-112.

11. Thanou-Stavraki A, James JA. Primary Sjögren's Syndrome: Current and Prospective Therapies. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 37: 273-292.
12. Fox DA. Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. Kopman WJ (editor). *Arthritis and allied conditions*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001: 617-623.
13. Emamian ES. Gene expression profiling in peripheral blood of sjögren's syndrome patients. A Dissertation Submitted to the Faculty of the Graduate School of the University Of Minnesota, 2010: 32-55.
14. Gustafson B, Smith U. Cytokines promote Wnt signaling and inflammation and impair the normal differentiation and lipid accumulation in 3T3-L1 preadipocytes. *JBC* 2006; 281: 9507–9516.
15. Fox RI, Liu AY. Sjögren's syndrome in dermatology. *Clin Dermatol* 2006; 24(5): 393-413.
16. Mikulicz JH. Über eine eigenartige symmetrische Erkrankung der tranenund mundspeicheldrüsen. In: Billroth GT, ed. *Beitr. Chir Fortschr Stuttgart* 1892: 610–630.
17. Carsons S. Sjögren's Syndrome. Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, et al, (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: Saunders, 2005: 1105-1124.
18. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, et al. National Arthritis Data Workgroup. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum* 2008; 58(1): 15-25.
19. Delaleu N, Jonsson R, Koller MM. Sjögren's syndrome. *Eur J Oral Sci* 2005; 113: 101–113.
20. Dafni UG, Tzioufas AG, Staikos P, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Prevalence of Sjögren's syndrome in a closed rural community. *Ann Rheum Dis* 1997; 56(9): 521-525.

21. Sanchez-Guerrero J, Perez-Dosal MR, Cardenas-Velazquez F, Perez Reguera A, Celis-Aguilar E, Soto-Rojas AE, et al. Prevalence of Sjogren's syndrome in ambulatory patients according to the American-European Consensus Group criteria. *Rheumatol (Oxford)* 2005; 44 (2): 235-240.
22. Kabasakal Y, Kitapcioglu G, Turk T, Oder G, Durusoy R, Mete N. The prevalence of Sjogren's syndrome in adult women. *Scand J Rheumatol* 2006; 35(5): 379-383.
23. Birlik M, Akar S, Gurler O, Sari I, Birlik B, Sarioglu S et al. Prevalence of primary Sjogren's syndrome in Turkey: a population-based epidemiological study. *Int J Clin Pract* 2009; 63(6): 954-961.
24. Bayetto K, Logan RM. Sjögren's syndrome: a review of aetiology, pathogenesis, diagnosis and management. *ADJ* 2010; 55: 39-47.
25. Konttinen YT, Fuellen G, Bing Y, Porola P, Stegaev V, Trokovic N, et al. Sex steroids in Sjögren's syndrome. *J Autoimmun* 2012; 39(1- 2): 49-56.
26. Sullivan DA, Bélanger A, Cermak JM, Bérubé R, Papas AS, Sullivan RM, et al. Are women with Sjögren's syndrome androgen-deficient? *J Rheumatol* 2003; 30(11): 2413-2419.
27. Shimazaki J, Goto E, Ono M, Shimmura S, Tsubota K. Meibomian gland dysfunction in patients with Sjogren syndrome. *Ophthalmology* 1998; 105(8): 1485-1488.
28. Nikolov PN, Gabor GI. Pathogenesis of Sjogren's syndrome. *Curr Opin Rheum* 2009; 21: 465-470.
29. Dawson LJ, Fox PC, Smith PM. Sjögren's syndrome-the non-apoptotic model of glandular hypofunction. *Rheumatology* 2006; 45: 792-798.
30. Gordon TP, Bolstad AI, Rischmueller M, Jonsson R, Waterman SA. Autoantibodies in primary Sjögren's syndrome: new insights into mechanisms of autoantibody diversification and disease pathogenesis. *Autoimmunity* 2001; 34(2): 123-132.
31. Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet* 2005; 23-29; 366(9482): 321-331.
32. Cansu DÜ, Korkmaz C. Sjögren sendromu. *Osmangazi Tıp Dergisi* 2007; 29: 39-51.

33. Van Blokland SC, Wierenga-Wolf AF, Van Helden-Meeuwsen CG, Drexhage HA, Hooijkaas H, Van de Merwe JP, et al. Professional antigen presenting cells in minor salivary glands in Sjögren's Syndrome: potential contribution to the histopathological diagnosis? *Lab Invest* 2000; 80(12): 1935-1941.
34. Tzioufas AG, Voulgarelis M. Update on Sjögren's syndrome autoimmune epithelitis: from classification to increased neoplasias. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21(6): 989-1010.
35. Deren Ö, Kutlay Ş. Sjögren sendromu. *Romatizma* 2003; 18: 49-63.
36. Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1275- 1284.
37. Freeman SR, Sheehan PZ, Thorpe MA, Rutka JA. Ear, nose, and throat manifestations of Sjogren's syndrome: retrospective review of a multidisciplinary clinic. *J Otolaryngol* 2005; 34(1): 20-24.
38. Ramos-Casals M, Anaya JM, Garcia-Carrasco M, Rosas J, Bove A, Claver G, et al. Cutaneous vasculitis in primary Sjogren syndrome. Classification and clinical significance of 52 patients. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 96–106.
39. García-Carrasco M, Sisó A, Ramos-Casals M, Rosas J, de la Red G, Gil V, et al. Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. Prevalence and clinical characteristics in a series of 320 patients. *J Rheumatol* 2002; 29(4): 726-730.
40. Chapnick SL, Merkel PA. Skin ulcers in a patient with Sjogren's syndrome. *Arthritis care & research*. 2010; 62(7): 1040-1046.
41. Quartuccio L, Isola M, Baldini C, Priori R, Bartoloni E, Carubbi F, et al. Clinical and biological differences between cryoglobulinaemic and hypergamma globulin aemic purpura in primary Sjögren's syndrome: results of a large multicentre study. *Scand J Rheumatol* 2015; 44(1): 36-41.
42. Mohammed K, Pope J, Le Riche N, Brintnell W, Cairns E, Coles R, et al. Association of severe inflammatory polyarthritis in primary Sjogren's syndrome: clinical, serologic, and HLA analysis. *J Rheumatol* 2009; 36(9): 1937-1942.

43. Kanellopoulos P, Baltoyiannis C, Tzioufas AG. Primary Sjogren's syndrome associated with inclusion body myositis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2002; 41(4): 440-444.
44. Cain HC, Noble PW, Matthay RA. Pulmonary manifestations of Sjogren's syndrome. *Clin Chest Med* 1998; 19: 687-699.
45. Gardiner P, Ward C, Allison A, Ashcroft T, Simpson W, Walters H, et al. Pleuropulmonary abnormalities in primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1993; 20(5): 831-837.
46. Wallaert B, Lamblin C, Perez T. Systemic diseases and collagen vascular disorders. In: Grassi C (ed). *Pulmonary Diseases*. London: McGraw-Hill Clinical Medicine Series 1999; 463-471.
47. Leppilahti M, Tammela TL, Huhtala H, Kiilholma P, Leppilahti K, Auvinen A. Interstitial cystitis-like urinary symptoms among patients with Sjogren's syndrome: a population-based study in Finland. *Am J Med* 2003; 115(1): 62-65.
48. Skopouli FN, Papanikolaou S, Malamou-Mitsi V, Papanikolaou N, Moutsopoulos HM. Obstetric and gynaecological profile in patients with primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheumatic Dis* 1994; 53(9): 569-573.
49. Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, Moutsopoulos HM. Malignant lymphoma in primary Sjogren's syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjogren's Syndrome. *A&R* 1999; 42: 1765-1772.
50. Guellec D, Cornec-Le Gall E, Groh M, Hachulla E, Karras A, Charles P, et al. ANCA-associated vasculitis in patients with primary Sjogren's syndrome: detailed analysis of 7 new cases and systematic literature review. *Autoimmunity reviews*. 2015; 14(8): 742-750.
51. Scofield RH. Vasculitis in Sjogren's Syndrome. *Current rheumatology reports*. 2011; 13(6): 482-488.
52. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, et al. Neurologic manifestations in primary Sjogren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83(5): 280-291.

53. Palma R, Freire A, Freitas J, Morbey A, Costa T, Saraiva F, Queirós F, Carvalhinhos A. Esophageal motility disorders in patients with Sjögren's syndrome. *Dig Dis Sci* 1994; 39(4): 758-761.
54. Zodoray P, Barta Z, Lakos G, Szakall S, Zeher M. Coeliac disease in Sjogren's syndrome-a study of 111 Hungarian patients. *Rheumatol Int* 2004; 24: 278-282.
55. Ito I, Nagai S, Kitaichi M, Nicholson AG, Johkoh T, Noma S, et al. Pulmonary manifestations of primary Sjogren's syndrome: a clinical, radiologic and pathologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 632-638.
56. Ambrosetti A, Zanotti R, Pattaro C, Lenzi L, Chilosi M, Caramaschi P, et al. Most cases of primary salivary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma are associated either with Sjogren syndrome or hepatitis C virus infection. *Br J Haematol* 2004; 126(1): 43-49.
57. Westra WH. Diagnostic difficulties in the classification and grading of salivary gland tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 49-51.
58. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R. 2016 American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69(1): 35-45.
59. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheumatic Dis* 2002; 61(6): 554-558.
60. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjogren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care & Research* 2012; 64(4): 475- 487.
61. Cohen C, Mekinian A, Uzunhan Y, Fauchais AL, Dhote R, Pop G, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computer tomography as an objective tool for assessing disease activity in Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev* 2013; 12(11): 1109-1114.

62. Hammenfors DS, Brun JG, Jonsson R, Jonsson MV. Diagnostic utility of major salivary gland ultrasonography in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33(1): 56-62.
63. Baldini C, Luciano N, Tarantini G, Pascale R, Sernissi F, Mosca M, Caramella D, Bombardieri S. Salivary gland ultrasonography: a highly specific tool for the early diagnosis of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther* 2015; 17(1): 146.
64. Vlachoyiannopoulos PG. Therapy of Sjogren's syndrome. New aspects and future directions. *Ann Med Interne (Paris)* 1998; 149(1): 49-53.
65. Kruszka P, O'brian RJ. Diagnosis and Management of Sjögren Syndrome. *Am Fam Physician* 2009; 79(6): 465-470.
66. Venables PJ. Management of patients presenting with Sjogren's syndrome. *Best Practice & Research Clin Rheum* 2006; 20(4): 791-807.
67. Isaksen K, Jonsson R, Omdal R. Anti-CD20 treatment in Primary Sjögren's Syndrome. *Scand J Immunol* 2008; 68(6): 554-564.
68. Budd RC, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, Seledge CB. 7.th Ed. *Kelly's Textbook of Rheumatology*, 2005: 1201-1223.
69. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71(9):1400-1412.
70. Crow MK, Sistemik Lupus Eritematozus. 24 ed. Goldman L, Schafer A. *Goldman's Cecil Medicine*. McGraw-Hill, I. 2015: 1697-1705.
71. Ugarte-Gil MF, Alarcon GS. History of systemic lupus erythematosus. Gordon C, Isenberg D, (eds). *Systemic Lupus Erythematosus*. 1st ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 2016:1-6.
72. Cozzani E, Drosera M, Gasparini G, Parodi A. Serology of Lupus Erythematosus: Correlation between Immunopathological Features and Clinical Aspects. *Autoimmune Dis* 2014; 2014: 321359.

73. Hahn BH, Wallace DJ (Eds). Dubois' lupus erythematosus and related syndromes 8th Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013
74. Finckh A, Cooper GS, Chibnik LB, Costenbader KH, Watts J, Pankey H, et al. Occupational silica and solvent exposures and risk of systemic lupus erythematosus in urban women. *Arthritis Rheum* 2006; 54(11): 3648-3654.
75. Somers EC, Richardson BC. Environmental exposures, epigenetic changes and the risk of lupus. *Lupus* 2014; 23: 568–576.
76. Mak A, Kow NY. The pathology of T cells in systemic lupus erythematosus. *J Immunol Res* 2014; 2014: 419029.
77. Leffler J, Bengtsson AA, Blom AM. The complement system in systemic lupus erythematosus: an update. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(9):1601-1606.
78. Ahmadpoor P, Dalili N, Rostami M. An update on pathogenesis of systemic lupus erythematosus *Iranian journal of kidney diseases* 2014; 8: 171–184.
79. Wallace DJ. The Clinical Presentation of Systemic Lupus Erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, Eds. *Dubois' Lupus Erythematosus*, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002:621-628.
80. Rhodes B, Gordon C. Clinical features of systemic lupus erythematosus. Gordon C, Isenberg D (eds). *Systemic Lupus Erythematosus*. 1st ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 2016: 45-62.
81. Edworthy SM. Clinical Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. Haris Jr ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sergent JS, (eds): *Kelley's Textbook of Rheumatology* 7th Ed, USA: Elsevier Saunders, 2005: 1201-1223.
82. Werth VP. Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2005; 4(5): 296-302.
83. Mills JA. Systemic Lupus Erythematosus. *NEJM* 1994; 339: 1871-1879
84. Sontheimer RD, Mccauliffe DP. Cutaneous Manifestations of Lupus Erythematosus In: Wallace DJ, Hahn BH, Eds. *Dubois' Lupus Erythematosus*, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002: 685-691.

85. Patel P, Werth V. Cutaneous lupus erythematosus: a review. *Dermatol Clin* 2002; 20(3): 373-385.
86. Isenberg D, Lesavre P. Lupus nephritis: assessing the evidence, considering the future. *Lupus* 2007; 16(3): 210-211.
87. Appel GB, Radhakrishnan J, D'Agati V. Secondary Glomerular Disease. Brenner BM, Rector FC, (Eds). *Brenner's and Rector's The Kidney* 6th Ed. Boston: WB Saunders Company, 2004: 1350-1366.
88. Kashgarian M. Lupus Nephritis: Pathology, Pathogenesis, Clinical Correlations and Prognosis. Wallace DJ, Hahn BH, (eds). *Dubois' Lupus Erythematosus*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002:1061-1076.
89. Hahn BH. Systemic lupus erythematosus. Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, Eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 16th Ed. London: McGraw-Hill, 2005: 1960-1968.
90. Doria A, Iaccarino L, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Turriel M, Petri M. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005; 14(9): 683-686.
91. Dvorkina O, Ginzler EM. Clinical features of systemic lupus erythematosus. M.C. Hochberg (ed). *Rheumatology*, 2015: 1032-1044.
92. Ebert, EC, Hagspiel KD. Gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45(5): 436-441.
93. Giannouli S, Voulgarelis M, Ziakas PD, Tzioufas AG. Anaemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 144-148.
94. Junca J, Cuxart A, Olive A, Tural C. Anti-intrinsic factor antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1993; 2(2): 111-114.
95. Lahita RG, Bradlow HL, Ginzler E, Pang S, New M. Low plasma androgens in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1987; 30(3): 241-248.

96. Suehiro RM, Borba EF, Bonfa E, Okay TS, Cocuzza M, Soares PM, et al. Testicular Sertoli cell function in male systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(11): 1692-1697.
97. De Bellis A, Bizzarro A, Pivonello R, Lombardi G, Bellastella A. Prolactin and autoimmunity. *Pituitary* 2005; 8(1): 25-30.
98. Parker B, Urowitz MB, Gladman DD, Lunt M, Bae SC, Sanchez-Guerrero J, et al. Clinical associations of the metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(8): 1308-1314.
99. Davies JB, Prabakar KT. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Ophthalmol* 2008; 19: 512-518.
100. Fesler BJ. Infectious Diseases in Systemic Lupus Erythematosus: Risk Factors, Management and Prophylaxis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16(2): 281-291.
101. Zondman Goddard G, Shoenfeld Y. Infections and SLE. *Autoimmunity* 2005; 38 (7): 473-485.
102. Gladman D.D, Urowitz MB. Systemic Lupus Erythematosus Clinical Features, *Rheumatology*, Hochberg MC, Smolenjs, Weinblatt ME, Weisman MH. (Editor). Mosby 2003: 1359-1372.
103. Meroni PL, Schur PH. ANA screening: an old test with new recommendations. *Ann Rheum Dis* 2010. 69(8): 1420-1422.
104. Hahn BH. Systemic lupus erythematosus. 19. Edition ed. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 2015: 2124-2134.
105. Reeves W, Li Y, Zhuang H. Autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. Hochberg, 2015. 1074-1081.
106. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008; 358: 929-939
107. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, Bacon P, Fortin P, Ginzler E, et al. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of

Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus International Comparison. J Rheumatol 2000; 27(2): 373-376.

108. Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Brey R, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. Ann Rheum Dis 2010; 69(7): 1269-1274.
109. Stojan G, Fang H, Magder L, Petri M. Erythrocyte sedimentation rate is a predictor of renal and overall SLE disease activity. Lupus 2013; 22(8): 827-834.
110. Firooz N, Albert DA, Wallace DJ, Ishimori M, Berel D, Weisman MH. High-sensitivity C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in systemic lupus erythematosus. Lupus. 2011; 20(6): 588-597.
111. Liu CC, Kao AH, Manzi S, Ahearn JM. Biomarkers in systemic lupus erythematosus: challenges and prospects for the future. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2013; 5(4): 210-233.
112. Li Y, Tucci M, Narain S, Barnes EV, Sobel ES, Segal MS, et al. Urinary biomarkers in lupus nephritis. Autoimmun Rev 2006; 5(6): 383-388.
113. Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, Louthrenoo W, Lateef A, Hamijoyo L, et al. Asia-Pacific Lupus Collaboration. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). Ann Rheum Dis 2016; 75(9): 1615-1621.
114. Dr Berna B. Sistemik Lupus Eritematozusta Mannoza Bağlayıcı Lektin Düzeyleri Ve Mannoza Bağlayıcı Lektin Gen Polimorfizimlerinin Hastalığın Klinik Bulguları İle İlişkisinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi, Adana: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 2007.
115. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. J Rheumatol 2002; 29(2): 288-291.
116. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1982; 25(11): 1271-1277.

117. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012; 64(8): 2677-2686.
118. Toloza SM, Cole DE, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Vitamin D insufficiency in a large female SLE cohort. *Lupus*. 2010; 19(1): 13-19.
119. Tench CM, McCarthy J, McCurdie I, White PD, D'Cruz DP. Fatigue in systemic lupus erythematosus: a randomized controlled trial of exercise. *Rheumatology (Oxford)*. 2003; 42(9): 1050-1054.
120. Murdaca G, Orsi A, Spanò F, Puppo F, Durando P, Icardi G, et al. F. Influenza and pneumococcal vaccinations of patients with systemic lupus erythematosus: current views upon safety and immunogenicity. *Autoimmun Rev* 2014; 13(2): 75-84.
121. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(1): 20-28.
122. Yousefi K, Weisman M. Salicylate and Nonsteroidal Therapy. In: Wallace DJ, Hahn BH, Eds. *Dubois' Lupus Erythematosus*, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2002: 1141-1147.
123. Aranow CGE. Treatment of constitutional symptoms, skin, joint, serositis, cardiopulmonary, hematologic and central nervous system manifestations, *Rheumatology*, Mosby 2003: 1395-1404.
124. Crofford LJ, Oates JC, McCune WJ, Gupta S, Kaplan MJ, Catella-Lawson F, et al. Thrombosis in patients with connective tissue diseases treated with specific cyclooxygenase 2 inhibitors. A report of four cases. *Arthritis Rheum* 2000; 43(8): 1891-1896.
125. Kirou KA, Boumpas DT. Systemic Glucocorticoid Therapy in Systemic Lupus Erythematosus, Eds. *Dubois' Lupus Erythematosus*, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002: 1173-1195.

126. Hahn BH. Management of Systemic Lupus Erythematosus. In: Haris Jr ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, Sledge CB. Eds. Kelley's Textbook of Rheumatology 7th Ed. USA: Elsevier Saunders 2005: 1225-1247.
127. Griffiths B, Emery P. The treatment of lupus with cyclosporin A. *Lupus*. 2001; 10(3): 165-170.
128. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O'Nan P, et al. Sequential Therapies For Proliferative Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 971-980.
129. Mccune WJ, Riskalla M. Immunosuppressive Drug Therapy. In: Wallace DJ, Hahn BH, Eds. Dubois' Lupus Erythematosus, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002: 1195-1217.
130. Ponticelli C, Moroni G. Renal transplantation in lupus nephritis. *Lupus* 2005; 14(1): 95-98.
131. Paz Z, Tsokos GC. New therapeutics in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2013; 25(3): 297-303.
132. Solsky MA, Wallace DJ. New therapies in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16(2): 293-312.
133. Azen AE. Properties of salivary basic proteins showing polymorphism. *Biochem Genet* 1973; 9: 69-86.
134. Helmerhorst EJ, Van't Hof W, Veerman EC, Simoons-Smit I, Nieuw Amerongen AV. Synthetic histatin analogues with broad-spectrum antimicrobial activity. *Biochem J* 1997; 326: 39-45.
135. van Dijk IA, Veerman ECI, Reits EAJ, Bolscher JGM, Stap J. Salivary peptide histatin 1 mediated cell adhesion: a possible role in mesenchymal-epithelial transition and in pathologies. *Biol Chem*. 2018 Nov 27;399(12):1409-1419.
136. Sabatini LM, Azen EA. Histatins, a family of salivary histidine-rich proteins, are encoded by at least two loci (HIS1 and HIS2). *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 160(2): 495-502.

137. Raj PA, Edgerton M, Levine MJ. Salivary histatin 5: dependence of sequence, chain length, and helical conformation for candidacidal activity. *J Biol Chem*. 1990; 265(7): 3898-3905.
138. Troxler RF, Offner GD, Xu T, Vanderspek JC, Oppenheim FG. Structural relationship between human salivary histatins. *J Dent Res*. 1990; 69(1): 2-6.
139. Nikawa H, Jin C, Makihiro S, Hamada T, Samaranayake LP. Susceptibility of *Candida albicans* isolates from the oral cavities of HIV-positive patients to histatin-5. *J Prosthet Dent* 2002; 88(3): 263-267.
140. Cabras T, Patamia M, Melino S, Inzitari R, Messana I, Castagnola M, et al. Pro-oxidant activity of histatin 5 related Cu(II)-model peptide probed by mass spectrometry. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007; 358(1): 277-284.
141. Tay WM, Hanafy AI, Angerhofer A, Ming LJ. A plausible role of salivary copper in antimicrobial activity of histatin-5--metal binding and oxidative activity of its copper complex. *Bioorg Med Chem Lett* 2009; 19(23): 6709-6712.
142. Harford C, Sarkar B. Amino terminal Cu (II)-and Ni (II)-binding (ATCUN) motif of proteins and peptides: metal binding, DNA cleavage, and other properties. *Acc. Chem Res* 1997; 30: 123-130
143. Grogan J, McKnight CJ, Troxler RF, Oppenheim FG. Zinc and copper bind to unique sites of histatin 5. *FEBS Lett*. 2001; 491: 76-80.
144. Situ H, Tsai H, Bobek LA. Construction and characterization of human salivary histatin-5 multimers. *J Dent Res* 1999; 78(2): 690-698.
145. Oppenheim FG, Xu T, McMillian FM, Levitz SM, Diamond RD, Offner GD, et al. Histatins, a novel family of histidine-rich proteins in human parotid secretion. Isolation, characterization, primary structure, and fungistatic effects on *Candida albicans*. *J Biol Chem* 1988; 263(16): 7472-7477.
146. Swidergall M, Ernst JF. Interplay between *Candida albicans* and the antimicrobial peptide armory. *Eukaryot Cell* 2014; 13: 950-957.

147. Khan SA, Fidel PL, Thunayyan AA, Varlotta S, Meiller TF, Jabra-Rizk MA. Impaired Histatin-5 Levels and Salivary Antimicrobial Activity against *C. albicans* in HIV Infected Individuals. *J AIDS Clin Res* 2013; 4(193): 1000193.
148. Driscoll J, Zuo Y, Xu T, Choi JR, Troxler RF, Oppenheim FG. Functional comparison of native and recombinant human salivary histatin 1. *J Dent Res* 1995; 74(12): 1837-1844
149. Oppenheim FG, Yang YC, Diamond RD, Hyslop D, Offner GD, Troxler RF. The primary structure and functional characterization of the neutral histidine-rich polypeptide from human parotid saliva. *J Biol Chem* 1986; 261: 1177-1182.
150. Seror R, Bootsma H, Saraux A, Bowman SJ, Theander E, Brun JG, et al. Defining disease activity states and clinically meaningful improvement in primary Sjögren's syndrome with EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient-reported indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis* 2016; 75(2): 382-389.
151. Thorne I, Sutcliffe N. Sjögren's syndrome. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2017; 78(8): 438-442
152. O' Neill, S. and R. Cervera, Systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010; 24(6): 841-855.
153. Clark MR, Liu L, Clarkson SB, Ory PA, Goldstein IM. An abnormality of the gene that encodes neutrophil Fc receptor III in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1990; 86(1): 341-346.
154. De Smet K, Contreras R. Human antimicrobial peptides: defensins, cathelicidins and histatins. *Biotechnol Lett* 2005; 27(18): 1337-1347.
155. Khurshid Z, Najeeb S, Mali M, Moin SF, Raza SQ, Zohaib S, et al. Histatin peptides: Pharmacological functions and their applications in dentistry. *Saudi Pharm J* 2017; 25(1): 25-31.
156. Imamura Y, Wang PL. Salivary histatin 3 inhibits heat shock cognate protein 70-mediated inflammatory cytokine production through toll-like receptors in human gingival fibroblasts. *J Inflamm (Lond)* 2014; 11(1): 4-6.

157. Vitorino R, Lobo MJ, Duarte JR, Ferrer-Correia AJ, Domingues PM, Amado FM. The role of salivary peptides in dental caries. *Biomed Chromatogr* 2005; 19(3): 214-222.
158. Melino S, Santone C, Di Nardo P, Sarkar B. Histatins: salivary peptides with copper(II)- and zinc(II)-binding motifs: perspectives for biomedical applications. *FEBS J.* 2014; 281(3): 657-672.
159. Jensen JL, Uhlig T, Kvien TK, Axéll T. Characteristics of rheumatoid arthritis patients with self-reported sicca symptoms: evaluation of medical, salivary and oral parameters. *Oral Dis* 1997; 3(4) :254-261.
160. Winiarczyk M, Kaarniranta K, Winiarczyk S, Adaszek Ł, Winiarczyk D, Mackiewicz J. Tear film proteome in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018; 256(6): 1127-1139.
161. Giannobile WV, Beikler T, Kinney JS, Ramseier CA, Morelli T, Wong DT. Saliva as a diagnostic tool for periodontal disease: current state and future directions. *Periodontol* 2009; 50: 52-64.
162. Huang LC, Jean D, Proske RJ, Reins RY, McDermott AM. Ocular surface expression and in vitro activity of antimicrobial peptides. *Curr Eye Res* 2007; 32(7-8): 595-609.
163. Steele PS, Rychwalski P. Identification of antimicrobial defense peptides in human tear film by Schirmer strip extraction, *Clinical Chemistry, suppl. AACC Annual Meeting; Washington* 2006: 52: 20–21.
164. Shah D, Ali M, Pasha Z, Jaboori AJ, Jassim SH, Jain S, et al. Histatin-1 Expression in Human Lacrimal Epithelium. *PLoS One* 2016 Jan 29;11(1):e0148018.
165. Ubels JL, Gipson IK, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS, Van Dyken RE, Hatton MP. Gene Expression in Human Accessory Lacrimal Glands of Wolfring. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2012; 53(11): 6738–6747.
166. van Dijk IA, Ferrando ML, van der Wijk AE, Hoebe RA, Nazmi K, de Jonge WJ, et al. Human salivary peptide histatin-1 stimulates epithelial and endothelial cell adhesion and barrier function. *FASEB J* 2017; 31(9): 3922-3933.

- 167.** Blotnick E, Sol A, Bachrach G, Muhlrade A. Interactions of histatin-3 and histatin-5 with actin. *BMC Biochem* 2017; 18(1): 3-4.
- 168.** Torres SR, Garzino-Demo A, Meiller TF, Meeks V, Jabra-Rizk MA. Salivary histatin-5 and oral fungal colonisation in HIV+ individuals. *Mycoses* 2009; 52(1): 11-15.
- 169.** Johnson DA, Yeh CK, Dodds MW. Effect of donor age on the concentrations of histatins in human parotid and submandibular/sublingual saliva. *Arch Oral Biol* 2000; 45(9): 731-740.
- 170.** Liao H, Liu S, Wang H, Su H, Liu Z. Efficacy of Histatin5 in a murine model of vulvovaginal candidiasis caused by *Candida albicans*. *Pathog Dis* 2017; 31: 75
- 171.** Castro M, Torres P, Solano L, Córdova LA, Torres VA. Histatin-1 counteracts the cytotoxic and antimigratory effects of zoledronic acid in endothelial and osteoblast-like cells. *J Periodontol* 2019; 90(7): 766-774.

6. ÖZGEÇMİŞ

1992 yılında Elazığ'da dünyaya geldim. İlk, orta ve lise eğitimimi Elazığ'da tamamladım. Üniversite eğitimime 2010'da Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başlayıp 2016'da mezun oldum. 6 ay Elazığ Kovancılar Devlet Hastanesi'nde pratisyen hekim olarak çalıştım. 2017 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım ve halen devam etmekteyim.

