

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**SJÖGREN SENDROMLU HASTALARDA KOROİDAL
VASKÜLERİTE İNDEKSİ VE HASTALIK AKTİVASYONU İLE
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. ATILLA ESEN

BOLU, AĞUSTOS – 2024

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



SJÖGREN SENDROMLU HASTALARDA KOROİDAL VASKÜLERİTE
İNDEKSİ VE HASTALIK AKTİVASYONU İLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ATILLA ESEN

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Murat TAŞÇI

BOLU, AĞUSTOS - 2024



BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU ONAYI
BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY CLINICAL RESEARCHES ETHICS COMMITTEE APPROVAL

Sayı : 295
Konu: Kararlar

10.7/2023

BASVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	ARAŞTIRMANIN ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Sjögren Sendromlu Hastalarda Koroidal Vaskülerite İndeksi ve Hastalık Aktivasyonu İle İlişkisinin Değerlendirilmesi.
	ARAŞTIRMANIN İNGİLİZCE ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Choroidal vascularity index and its relationship with disease activation in patients with sjögren's syndrome.
	SORUMLU ARAŞTIRMACI (PRINCIPAL INVESTIGATER)	Dr Öğr Üyesi Murat TAŞÇI
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER INVESTIGATERS)	Arş. Gör. Dr. Atilla ESEN, Doç. Dr. Ümit DOĞAN, Uzm. Dr. Güvenç TOPRAK, Arş. Gör. Dr. Metin OKŞAR
	ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)	Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

KARAR (DECISION)	Karar no (Decision No): 2023/217	Tarih (Date) 20.06.2023
	Dr Öğr Üyesi Murat TAŞÇI'nın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası ve ilgili belgelerin incelenmesi sonucunda araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

Üyeler	Uzmanlık alanı	Kurumu
Prof. Dr. Mehmet Hayri ERKOL (Başkan)	Genel Cerrahi	BAİBÜ Tıp Fakültesi
Prof. Dr. Mehmet Hamid BOZTAŞ (Başkan Yardımcısı)	Ruh Sağlığı Hastalıkları	BAİBÜ Tıp Fakültesi
Prof. Dr. Akif Hakan KURT (Bildirimlerden Sorumlu Üye)	Farmakoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi
Prof. Dr. Aslı ÇELEBİ TAYFUR (Üye)	Çocuk Sağlığı Hastalıkları /Nefroloji Bilim Dalı	BAİBÜ Tıp Fakültesi
Doç. Dr. Hamit YOLDAŞ (Üye)	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	BAİBÜ Tıp Fakültesi
Doç. Dr. Tuba TASLAMACIOĞLU DUMAN (Üye)	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	BAİBÜ Tıp Fakültesi
Doç. Dr. Abdulgani KAYMAZ (Üye)	Göz Hastalıkları	BAİBÜ Tıp Fakültesi
Doç. Dr. Kübra DEĞİRMENCI (Üye)	Protetik Diş Tedavisi	BAİBÜ Diş Hekimliği Fakültesi
Doç. Dr. Birgül CERİT (Üye)	Hemşirelik Bölümü	BAİBÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi
Dr. Öğr. Üyesi Tuğba KOCAĞA (Üye)	Antrenörlük Eğitimi	BAİBÜ Spor Bilimleri Fakültesi
Dr. Öğr. Üyesi Aysu KIYAN (Üye)	Halk Sağlığı	BAİBÜ Tıp Fakültesi
Dr. Hatice Selen SÖYLEMEZ (Üye)	Farmakolog/Eczacı	Özel Eczane (BOLU)
Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Ethem TORUN (Üye)	Fizyoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi
Av. Huri Hülya GÜNEŞ COŞKUN (Üye)	Avukat	Özel Hukuk Bürosu (BOLU)
Ramazan KAYNARPINAR (Sivil-Üye)	Esnaf	Serbest Meslek (BOLU)

KABUL VE ONAY SAYFASI

Atilla ESEN koyu karakterde yazınız tarafından hazırlanan “**Sjögren Sendromlu Hastalarda Koroidal Vaskülerite İndeksi ve Hastalık Aktivasyonu İle İlişkisinin Değerlendirilmesi**” adlı tez çalışması jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans/Doktora Tezi olarak oy birliği/ oy çokluğuyla kabul edilmiştir. 29/08/2024

Jüri Üyeleri

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Murat TAŞÇI
Üniversitesi

Üye
Prof. Dr. Gülali AKTAŞ
Üniversitesi

Üye
Doç. Dr. Muhammed Emin Demirkol
Üniversitesi

İmza

.....

.....

.....

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir,

aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Bu çalışma için Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2023/217 sayısı ile etik izin alınmıştır.

.....

ATILLA ESEN

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimde, hekimlikle ilgili, sosyal konularda ve kişisel gelişim adına her konuda bana yol gösteren, destek olan; mesleki ve insani yönüyle, hoşgörüsüyle örnek aldığım, her konuda yeni bakış açısı sunan, tez sürecinde ve tez öncesi süreçte hep yardımcı olan tez danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Murat TAŞÇI'ya;

Eğitimime buldukları katkıdan dolayı başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Muhittin ERTİLAV olmak üzere, Prof. Dr. Hikmet TEKÇE, Prof. Dr. Nadire KÜÇÜKÖZTAŞ, Doç. Dr. Mehmet Ali KÖSEKLİ, Doç. Dr. Gülali AKTAŞ, Doç. Dr. Müjgan GÜRLER, Doç. Dr. Tuba Taslamacıoğlu DUMAN, Doç. Dr. Muhammed Emin DEMİRKOL hocalarıma;

Başta uzun yıllar süren dostluğumuzun ardında aynı klinikte çalışma fırsatı bulduğum kıymetli arkadaşım Uzm. Dr. Mesut ATEŞ olmak üzere kliniğimizin uzman doktorlarına;

Bu süreçte birbirimize kolayca alışıp kaynaştığımız, birlikte hareket edip deneyimlerimizi birbirimize aktardığımız sevgili asistan arkadaşlarıma;

Her zaman destekleriyle, sevgileriyle her ihtiyaç duyduğumda yanımda olan canım annem, babam ve kardeşime;

Desteğini hep yanımda hissettiğim, sevgisiyle, varlığıyla, bana olan güveniyle mesleki ve kişisel konularda cesaretimi arttıran Uzm. Dr. Duygu ÇELİK'e;

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Atilla ESEN

İÇİNDEKİLER

ETİK KURUL ONAY BELGESİ	iii
KABUL VE ONAY SAYFASI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ	ix
KISALTMALAR	x
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 HASTALIĞIN TARİHÇESİ	4
2.2 HASTALIĞIN EPİDEMİYOLOJİSİ	5
2.3 HASTALIĞIN ETYOPATOGENEZİ.....	5
2.4 KLİNİK BELİRTİLER ve BULGULAR	7
2.4.1 Konstitüsyonel semptom ve bulgular	7
2.4.2 Ekzokrin bez tutulumu ile ilişkili bulgular	8
2.4.3 Ekzokrin bezler dışı organ tutulumları	10
2.5 HASTALIĞIN TANISI	15
2.6 HASTALIK AKTİVİTESİ ÖLÇÜMLERİ	16
2.7 TEDAVİ.....	17
2.8 KOROİDAL VASKÜLERİTE İNDEKSİ	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1 ARAŞTIRMANIN TİPİ	20
3.2 ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER ve ZAMAN	20
3.3 ARAŞTIRMANIN EVRENİ ve ÖRNEKLEMİ.....	20
3.4 ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME ve DIŞLAMA KRİTERLERİ	20
3.5 BİYOKİMYASAL ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ	21
3.6 VERİLERİN TOPLANMASI ve VERİ TOPLAMA ARAÇLARI.....	21
3.6.1 Sjögren sendromu takip formu:	21
3.6.2 Hastalık aktivite skoru	22
3.6.3 Koroidal vaskülerite indeksi (KVİ)	22
3.7 İSTATİSTİKSEL ANALİZ	23
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	35

6. SONUÇ VE ÖNERİLER	41
7. KAYNAKLAR.....	43
8. EKLER	54
EK-1: HASTA BİLGİ FORMU	54
EK-2: SJÖGREN SENDROMU HASTALIK AKTİVİTE İNDEKSİ (SSDAI)	55



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. ACR/EULAR Sjögren Sınıflandırma Kriterleri-2016	15
Tablo 2. Sjögren Sendromu Hastalık Aktivite İndeksi (SSDAI)	17
Tablo 3. Katılımcıların Yaş ve Cinsiyet Özelliklerine Göre Dağılımı	25
Tablo 4. Hasta ve Kontrol Grubunun KVI Karşılaştırılması	26
Tablo 5. Hastalık Aktivitesi ile KVI İlişkisi	26
Tablo 6. Hastaların Yaş ve Hastalık Süresi ile KVI İlişkisi	26
Tablo 7. Hastaların Cinsiyeti ile KVI İlişkisi	27
Tablo 8. Hastaların Otoantikor Sonuçlarının Dağılımı	27
Tablo 9. Hastalarda Otoantikor Varlığı ile KVI İlişkisi	28
Tablo 10. Hastaların Ek Hastalıklarının Dağılımı	28
Tablo 11. Hastalarda Ek Hastalık Varlığı ve Hastalık Süresi ile KVI İlişkisi	29
Tablo 12. Hastaların Akut Faz Reaktanları Düzeyi ile KVI ilişkisi	29
Tablo 13. Hastaların Yaş ve Hastalık Süresi ile SSDAI Skoru İlişkisi	30
Tablo 14. Hastaların Ek Hastalık Varlığı, Cinsiyet ve Hastalık Süresi ile SSDAI ilişkisi	30
Tablo 15. Hastalarda Otoantikor Varlığı ile SSDAI Skoru İlişkisi	31
Tablo 16. Hastalarda Akut Faz Reaktanları Düzeyi ile SSDAI Skoru ilişkisi	32
Tablo 17. Hastalık Aktivasyonu ile Akut Faz Reaktanlarının İlişkisi	32
Tablo 18. Hastalık Aktivasyonu ile Cinsiyet İlişkisi	33
Tablo 19. Hastalık Aktivasyonu ile Yaş ve Hastalık Süresinin İlişkisi	33
Tablo 20. Hastalık Aktivasyonu ile Otoantikorların İlişkisi	33

KISALTMALAR

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ACR:	Amerikan Romatoloji Koleji
AECG:	Amerika-Avrupa Konsensus Grubu
ANA:	Anti Nükleer Antikor
BAFF:	B Hücre Aktive Edici Faktör
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
CD:	Yüzey Farklılaşma Antijeni
CMV:	Sitomegalovirüs
CRP:	C Reaktif Protein
DTR:	Derin Tendon Refleksi
EBV:	Epstein Barr Virüs
EDİ-OCT:	Gelişmiş Derinlik Görüntülemeli Optik Koherens Tomografi
EMG:	Elektromiyografi
ESR:	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ESSDAI:	Avrupa Romatizma Mücadele Derneği Sjögren Sendromu Hastalık Aktivite İndeksi
ESSPRI:	Avrupa Romatizma Mücadele Derneği Sjögren Sendromu Hasta Bildirim İndeksi
EULAR:	Avrupa Romatizma ile Mücadele Derneği
GFR:	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HCV:	Hepatit C Virüs
HLA:	İnsan Lökosit Antijeni
HRCT:	Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi

HTLV:	Human T-Cell Lösemi Virüsü
INF:	İnterferon
KVİ:	Koroidal Vaskülerite İndeksi
LA:	Luminal Alan
LAP:	Lenfadenopati
LİP:	Lenfositik İnterstisyel Pnömoni
MHC:	Majör Histokompatibilite Kompleksi
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS:	Multipl Skleroz
MSS:	Merkezi Sinir Sistemi
NSİP:	Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni
OCT:	Optik Koherens Tomografi
PSS:	Primer Sjögren Sendromu
RA:	Romatoid Artrit
RF:	Romatoid Faktör
SA:	Stromal Alan
SLE:	Sistemik Lupus Eritematosus
SS-A:	Sjögren Sendromu Antikoru A
SS-B:	Sjögren Sendromu Antikoru B
SSDAI:	Sjögren Sendromu Hastalık Aktivite İndeksi
SSS:	Sekonder Sjögren Sendromu
TCA:	Toplam Koroidal Alan
TNF:	Tümör Nekroz Faktör

ÖZET

SJÖGREN SENDROMLU HASTALARDA KOROIDAL VASKÜLERİTE İNDEKSİ VE HASTALIK AKTİVASYONU İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ATILLA ESEN

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

(TEZ DANIŞMANI: DR. ÖĞR. ÜYESİ MURAT TAŞÇI)

BOLU, AĞUSTOS - 2024

xiii+55

Sjögren sendromu (SS) ön planda ekzokrin glandlarda tutulum yapan, kronik seyirli, otoimmün bir hastalıktır. Bunun yanında göz dahil birçok organı etkileyebilir. Gözün en çok damar içeren yapısı olan koroid birçok sistemik hastalıktan etkilenmektedir. Koroid vaskülarite indeksi (KVİ) sistemik hastalıklarda vasküler hasarlanmayı gösteren bir parametredir. Vasküler etkilenme arttıkça KVİ değerleri de düşer. Bu çalışmada, SS tanısı almış hastalarda ve kontrol grubunda KVİ değerlendirilmiş olup SS ve hastalık aktivasyonu ile KVİ arasında ilişki olup olmadığının ortaya konulmasını amaçlandı. Bu çalışmaya 18-75 yaş aralığında SS tanısı olan 40 hasta ve 40 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Sjögren sendromu hastalık aktivite indeksi (SSDAI) ile hastalık aktivitesini değerlendirdik. SSDAI skoru ≥ 5 olanlar aktif, < 5 olanlar remisyonda kabul edildi. Hastaların Gelişmiş Derinlik Görüntülemeli Optik Koherens Tomografi (EDI-OCT) görüntüleri üzerinden Image-J programı yardımı ile luminal alan (LA) ve toplam koroidal alan (TCA) hesaplanıp LA/TCA oranı yardımıyla KVİ'leri ölçüldü. SS tanılı hastalarda KVİ ölçümleri (ortalama $0,62 \pm 0,04$), kontrol grubu KVİ ölçümlerine (ortalama $0,69 \pm 0,02$) göre anlamlı derecede düşük olarak saptandı ($p=0,0001$). SSDAI ile ölçülen hastalık aktivasyonu ile KVİ değeri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. SS tanılı hastalarda cinsiyet, yaş, hastalık süresi, anti SS-A, anti SS-B, romatoid faktör (RF) pozitifliği ile KVİ değeri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Anti nükleer antikor (ANA) pozitifliği olan hastalarda KVİ değeri anlamlı derecede düşük saptandı. Hastalarda C reaktif protein (CRP) düzeyi ve eritrosit sedimentasyon hızları (ESH) ile KVİ değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Sonuç olarak bu çalışmada SS hastalarında gözün vasküler etkilenmesini yansıtabilecek şekilde KVİ değerlerinin azalmış olduğu gösterildi. SS hastalarında azalmış olan KVİ değerlerinin hastalık aktivitesiyle ilişkili olmadığı ortaya koyuldu. SS tanılı hastalarda inflamatuvar süreçlerin tetiklediği vasküler hasarın subklinik dönemde tespit edilmesi için non invaziv bir yöntem olan KVİ ölçümleri kullanılabilir.

ANAHTAR KELİMELELER: Hastalık aktivasyonu, KVİ, Sjögren sendromu, SSDAI

ABSTRACT

EVALUATION OF THE CHOROIDAL VASCULARITY INDEX AND ITS RELATIONSHIP WITH DISEASE ACTIVITY IN PATIENTS WITH SJOGREN'S SYNDROME

MEDICAL THESIS

ATILLA ESEN

BOLU ABANT IZZET BAYSAL UNIVERSITY

FACULTY OF MEDICINE

DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE

(SUPERVISOR: ASSIST PROF. MURAT TAŞCI)

BOLU, AUGUST 2024

xiii+55

Sjogren's syndrome (SS) is a chronic autoimmune disease with involvement of exocrine glands in the foreground. In addition, it may affect many organs including the eye. The choroid, the most vascularised structure of the eye, is affected by many systemic diseases. Choroidal vascularity index (CVI) is a parameter showing vascular damage in systemic diseases. As vascular damage increases, CVI values decrease. In this study, CVI was evaluated in patients diagnosed with SS and in a control group. The aim of this study was to determine whether there is a relationship between SS and disease activation and CVI. In this study, 40 patients with SS between the ages of 18-75 years and 40 healthy controls were included. We evaluated disease activity with Sjögren's syndrome disease activity index (SSDAI). Patients with SSDAI score ≥ 5 were considered active and those with SSDAI score < 5 were considered in remission. Luminal area (LA) and total choroidal area (TCA) were calculated from the enhanced depth imaging optical coherence tomography (EDI-OCT) images of the patients with the help of Image-J software and CVI was measured with the LA/TCA ratio. CVI measurements in patients with SS (mean 0.62 ± 0.04) were significantly lower than CVI measurements in the control group (mean 0.69 ± 0.02) ($p=0.0001$). No significant difference was found between disease activation measured by SSDAI and CVI value. No significant difference was found between the CVI value and gender, age, disease duration, anti SS-A, anti SS-B, rheumatoid factor (RF) positivity in patients with SS. The CVI value was found to be significantly lower in patients with anti nuclear antibody (ANA) positivity. No significant correlation was found between C reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) and CVI values. In conclusion, this study demonstrated that CVI values were decreased in SS patients reflecting the vascular involvement of the eye. It was demonstrated that decreased CVI values in SS patients were not related to disease activity. The CVI measurements, which is a non-invasive method, can be used to evaluate the vascular damage triggered by inflammatory processes in the subclinical period in patients with SS.

KEYWORDS: CVI, Disease activation, Sjogren's syndrome, SSDAI

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sjögren Sendromu özellikle tükürük ve gözyaşı bezlerinde tutulum yapan kronik seyirli otoimmün bir hastalıktır. Ağız ve göz kuruluşunun temel nedeni ezokrin bezlerde lenfosit infiltrasyonuna bağlı gelişen fonksiyon bozukluğudur (Thanou-Stavraki and James, 2008).

Endokrin, genetik, psikoimmünolojik mekanizmalar ile çevresel faktörlerin (ilaçlar, enfeksiyonlar, hormonlar, ultraviyole, vb) hastalığın oluşumuna zemin hazırladığı ileri sürülmektedir. Patofizyolojisi net olarak ortaya konulmamıştır (Emamian et al., 2009; Bayetto and Logan, 2010). İmmünopatogeneizde ki en önemli görüşlerden biri, sendromun epitelit şeklinde ortaya çıkıp daha sonrasında lenfosit infiltrasyonu ile giden bir süreç olduğu şeklindedir. Bu sebeple kimi araştırmacılar tarafından hastalık otoimmün epitelit kabul etmektedir (Gustafson and Smith, 2006).

SS; etiyojisi net ortaya konulmamış, ekzokrin salgı bezlerinde lenfositik infiltrasyon ile seyreden, sistemik, otoimmün bir hastalık olup kronik seyirlidir. Ağız ve göz kuruluşu temel bulgusudur. Ağız ve göz kuruluşuna ek olarak diğer organlar ve sistemler de etkilenebilir. Tek başına görülmesi halinde primer sjögren sendromu (PSS), altta yatan başka hastalığa ek olarak görülmesi halinde sekonder sjögren sendromu (SSS) olarak tanımlanır. SS'de görülen hastalıklar genelde romatoid artrit (RA) ve sistemik lupus eritematozus (SLE)'tur (Fox and Liu, 2006).

SS'nin tipik göz bulgusu, keratokonjunktivitis sicca'dır. Bu durumun neden olduğu göz kapaklarının enfeksiyonu ve kornea ülseri hastalığın diğer göz bulgularındandır (Bayetto and Logan, 2010).

Sinir sistemi ve cilt diğer sık tutulum yerleridir. Vaskülit ilişkili arter veya ven tutulumuna bağlı olarak ağrı, kanama, deri, sinirler veya iç organlarda fonksiyon bozuklukları görülebilir. Hastalığa özgü otoantikörleri (anti-Ro, anti-La) pozitif olan hastalarda ekstraglandüler tutulumlar daha yaygındır (Alexander et al., 1994; Scofield, 2011).

Son yıllarda hastalık aktivitesi ve hastalık progresyonunun izlenmesi için, objektif skorlamalar oluşturulmuştur. EULAR'ın Sjögrenden sorumlu grubunun oluşturduğu EULAR Sjogren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI) bunlardan biridir (Moutsopoulos, 2014).

Claudio Vitali tarafından oluşturulan Sjogren's Syndrome Disease Activity Index (SSDAI), hastalardaki konstitüsyonel semptomlar, lenf bezi tutulumu, kas-iskelet sistemi semptomları, tükürük bezi tutulumuna ait semptomlar, hematolojik sistem bulguları, solunum sistemi semptom ve bulguları, vaskülitik semptomlar, renal tutulum bulguları, periferal nöropati semptom ve bulgularının değerlendirilmesi esasına göre yapılan aktivite skorudur. SSDAI skorlamasında 5 puan ve üzeri puan almış olmak aktif hastalık lehine değerlendirilmektedir (Cornec et al., 2012).

Koroid, sklera ve retina arasında yer alır. Göz tabakaları içerisinde en yüksek kanlanma oranına sahip olan dokudur. Koroid, içerisinde kılcak damarların ve daha büyük damarların oluşturduğu bir ağ şeklindedir. Gözün en çok damar içeren yapısı olan koroid; birçok sistemik hastalıktan etkilenmektedir (Baytaroğlu et al., 2020). Koroidal Vaskülerite İndeksi (KVİ) koroidin damarsal alanının toplam koroidal alana oranlanması olarak tanımlanır (Güngör et al., 2014).

Enflamatuvar hastalıklarda koroidal kalınlıkta değişiklikler olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. RA ve SLE hastalarında vasküler etkilenmenin neticesi olarak koroidal kalınlıkta azalma olduğu ortaya konmuştur (Altinkaynak et al., 2016; Duru et al., 2016). SLE hastalarında yapılan bir başka çalışmada koroidal kalınlıkta azalma görülmüş olup KVİ ölçümleri kontrol hastaları ile benzer olarak değerlendirilmiştir (Ağın et al., 2019). Romatolojik hastalıklarda KVİ değerlendirilmesi açısından yapılan çalışmalar mevcut olup Behçet hastalığı ve sistemik skleroz tanılı hastalarda KVİ'nin anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür (Simsek, Aksoy and Ulucakoy, 2022; Pieklarz et al., 2023).

Literatürde SS tanılı hastalarda KVI değerlendirilmesine yönelik çalışma saptanmamıştır. Bu alışmada SS'de hastalık ve hastalık aktivasyonu ile KVI arasında ilişki olup olmadığının tespit edilmesi amaçlandı.



2. GENEL BİLGİLER

SS özellikle tükürük ve gözyaşı bezlerinde tutulum yapan, kronik seyirli, otoimmün bir hastalıktır. Ağız ve göz kuruluşunun temel nedeni ekzokrin bezlerde lenfosit infiltrasyonuna bağlı gelişen fonksiyon bozukluğudur (Thanou-Stavraki and James, 2008). Patofizyolojisi net olarak ortaya konulmamıştır (Emamian et al., 2009; Bayetto and Logan, 2010). İmmünopatogenezdeki en önemli görüşlerden biri, sendromun epitelit şeklinde ortaya çıkıp daha sonrasında artan lenfosit infiltrasyonu ve hasar ile giden bir süreç olduğu şeklindedir (Gustafson and Smith, 2006). Ağız ve göz kuruluşu temel bulgusudur. Ağız ve göz kuruluşuna ek olarak diğer organlar ve sistemler de etkilenebilir (Fox and Liu, 2006).

2.1 HASTALIĞIN TARİHÇESİ

1890'lı yılların sonları ve 1900'lü yılların başlarında kuru göz, kuru ağız semptomları ile gelen ve bu semptomlara bazen eklem ağrılarının da eklendiği hasta gruplarından bir çok çalışmada bahsedilmiştir. Güncel tanımlamaya en yakın olarak değerlendirilen ilk çalışma Polonyalı bir cerrah olan Johann Mikulicz Radecki tarafından 1892'de yapılmıştır. Johann Mikulicz Radecki çalışmasında; 42 yaşında çiftçilik yapan, kuru ağız ve kuru göz semptomları olan bir hastanın fizik muayene bulgularında bilateral parotis ve lakrimal bezde büyüme saptandığını belirtmiştir. Hasta mevcut bulgu ve semptomlar tanımlandıktan yaklaşık 14 ay sonra ölmüş olup submandibular beze yönelik yapılmış olan histolojik incelemelerde asiner atrofi ve yoğun hücre infiltrasyonları izlenmiştir. Johann Mikulicz Radecki bu hastalığı 'Mikulicz sendromu' olarak adlandırmıştır (Baldini and Bombardieri, 2016). Takip eden yıllarda Morgan ve Castleman yaptıkları araştırmalarda keratit ve tükürük bezi büyümesinin birlikte olduğunu belirtmiş ve sonradan Sjögren sendromu olarak anılacak bu hastalığı 'Keratokonjonktivitis Sikka' olarak tanımlamışlardır (Shearn, 1972).

1940'lı yıllarda İsveçli bir göz doktoru olan Henrik Sjögren tarafından göz kuruluşu semptomu bulunan 19 hasta ile yapılmış çalışmanın ardından SS terimi ortaya çıkmıştır. Ayrıca

çalışmada incelenen hastaların 13'ünde artrit bulguları da not edilmiştir (Baldini and Bombardieri, 2016).

2.2 HASTALIĞIN EPİDEMİYOLOJİSİ

Genel popülasyonun yaklaşık %1-3'ünde hastalığın olduğu tahmin edilmektedir. Tüm yaşlarda görülebilmekle beraber genel olarak 40-50'li yaşlarda, kadınlarda siktir. Kadınlarda yaklaşık olarak dokuz kat daha sık görülmektedir. SS semptomları genellikle gözden kaçmaktadır. Bu semptomlar bazı durumlarda yanlışlıkla diğer hastalıklara ve/veya hastanın aldığı ilaçlara bağlı semptomlar olarak düşünülmektedir. Bu nedenle, mevcut duruma yönelik yanlış teşhis konulması sık olup hastaların yaklaşık yarısının şu anda teşhis edilememiş olduğu tahmin edilmektedir (Bayetto and Logan, 2010).

2.3 HASTALIĞIN ETYOPATOGENEZİ

SS etiyolojisi net ortaya konulmamış; ekzokrin salgı bezlerinde lenfositik infiltrasyon ile seyreden; sistemik, otoimmün bir hastalık olup kronik seyirlidir. Ağız ve göz kuruluğu hastalığın temel bulgusudur. Ağız ve göz kuruluğuna ek olarak diğer organlar ve sistemler de etkilenebilir. Hastalık tek başına görülmesi halinde PSS, altta yatan başka bir romatizmal hastalığa ek olarak görülmesi halinde SSS olarak tanımlanır. SSS görülen hastalıklar genellikle RA ve SLE'dir (Fox and Liu, 2006).

PSS'de temel neden B hücre hiperaktivitesidir. B hücre hiperaktivitesinin bir sonucu olarak hipergamaglobulinemi ve çeşitli antikorların salınımı meydana gelir. İmmünglobulin A yüksekliği hastalığın sık gözlenen bir bulgusu olup Romatoid Faktör (RF) aktivitesine neden olabilir (Cornec et al., 2012).

Kan bağı olan iki veya daha çok aile ferinde hastalığın olduğunu gösteren çalışmalar neticesinde hastalığın genetik bir predispozisyonunun da olduğu söylenebilir. Kan bağı olan aile fertlerinden birinde hastalık olması normal topluma göre hastalık ortaya çıkma ihtimalini belirgin ölçüde arttırmaktadır. SS'de bulunan otoantikorların gelişimi için genetik bir alt

yapının gerekli olduğu ve bunun polimorfik Majör Histokompetitif Kompleks (MHC) genleri ile otoimmün hastalıkların gelişimi arasındaki bağlantıyla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Özellikle HLA-DR ve DQ allerleri olmak üzere class iki MHC genleri ile ilişkilidir. Hastalık farklı etnik kökene sahip hastalarda farklı MHC allerleri ile ilişkilendirilmiştir. Örneğin DR2 alleli daha çok İskandinav kökenli hastalarda, DR5 alleli Yunan kökenli hastalarda hastalık ile ilişkilendirilmiştir. Anti Ro/SS-A ve anti La/SS-B antikorlarının pozitifliği DR3 ve DQA allerleri pozitifliği ile ilişkilendirilmiştir. Araştırmalar hastalığın genetik bir predispozisyonu olduğunu göstereceği bu alanda daha çok ileri incelemeye ihtiyaç vardır (Jonsson et al., 2002; Bayetto and Logan, 2010).

Hastalığın etyopatogenezinde viral enfeksiyonların da rol oynayabileceği düşünülmüştür. Buna yönelik yapılan hayvan çalışmalarından sitomegalovirüs (CMV) ile enfekte farelerde Sjögren benzeri sendrom geliştiği bildirilmiş olup CMV enfeksiyonunun insanlarda da SS açısından bir tetikleyici faktör olabileceği üzerinde durulmuştur. Epstein barr virüs (EBV), hepatit c virüs (HCV), human t-cell lösemi virüsü (HTLV) gibi diğer virüslerin de hastalığın etyolojisinde rol oynayabileceği düşünülmüştür (Al-Hashimi, 2005). Hastalığın oluşmasında viral proteinlere karşı gelişen antikorların konakçı antijenleri ile çapraz reaksiyon gösterebileceği üzerine durulmuştur. Çalışmalar HCV enfeksiyonunun semptomları ile SS semptomları arasındaki benzerliği göstermiştir. Bu duruma bağlı olarak HCV enfeksiyonu Amerikan-Avrupa Konsensus Grubu tarafından SS ayırıcı tanı listesi arasında değerlendirilmiştir (Oldstone, 1998; Delaleu, Jonsson and Koller, 2005).

Hastalığın kadınlarda daha sık olarak gözlenmesi cinsiyet hormonlarının immün regülatuar mekanizmalarda rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Bir murin çalışma modelinde östrojen seviyeleri düşük olan farelerin tükrük bezlerinde daha çok destruktif otoimmün lezyon olduğu gösterilmiştir, bu durum SS'nin menopoza sonrası insidansının artışını açıklamaya yardımcı olabilir (Taiym, Haghighat and Al-Hashimi, 2004; Bayetto and Logan, 2010). SS

hastalarının periferik kanlarında T lenfositlerinde azalma, normal seviyede CD4/CD8 oranı izlenmiş olup B lenfosit sayılarında artış gözlenmiştir. Yüksek miktarda B hücre aktive edici faktör (BAFF) ve B hücre hiperaktivitesi sonucu olarak spesifik ve nonspesifik otoantikor gelişimi, immünglobulin düzeylerinde artma ve poliklonal hipergammaglobulinemi gelişmektedir. Bu otoantikorlardan %60-70 oranında ve en sık rastlananları anti SS-A/Ro, anti SS-B/La otoantikoarlarıdır. Bu otoantikorların serumda saptanma durumu hastalığın başlangıç zamanı, hastalığın şiddeti, tekrarlayan parotis bezi şişliği ve ekzaglandüler bulgular ile yakından ilişkilidir. Özellikle genç hastalarda ve erken başlangıçlı hastalıkta yüksek serum otoantikor titreleri şiddetli hastalık ile ilişkilendirilebilir (Gordon et al., 2001; Tishler et al., 2001).

SS'de minör tükrük bezi biyopsilerinde karakteristik histolojik bulgu fokal lenfositik infiltrasyondur. Tanısal olarak bu fokal infiltrasyon alanları fokus skoru üzerinden sınıflandırılır. Histolojik olarak bir fokus varlığı 4mm²'lik alanda 50 veya daha fazla lenfosit varlığını gösterir. Çoğu zaman tükrük bezinde asiner atrofi, duktal genişleme, asinüs duvarında fibrozis ve yağlı infiltrasyon izlenir ve bu durum bezde fonksiyon bozukluğunun işaretçisidir (Stewart et al., 2008). Lenfosit agregat T lenfositler ve B lenfositlerden oluşur. T lenfositler tarafından interlökinler, tümör nekrozis faktör(TNF) ve interferon (INF) salınımı gerçekleşir. TNF epitelyal hücrelerden antijen sunumunu arttırarak, interlökin-1 ile birlikte kolinerjik efferent sinirlerden asetilkolin salınımını engelleyerek ekzokrin bez sekresyonunu etkileyebilir. INF tükrük bezi epitelinde apoptozu tetikleyebilir (Jonsson et al., 2002; Bayetto and Logan, 2010).

2.4 KLİNİK BELİRTİLER ve BULGULAR

2.4.1 Konstitüsyonel semptom ve bulgular

SS tanıılı hastaların yaklaşık yarısı ileri derecede yorgunluktan şikayetçidirler ve birçok hasta, hastalığın bu özelliğini ekzokrin semptomlardan daha kötü olarak tanımlar. Hastalar

dinlenmeye veya uyumaya çalışırken yatakta daha fazla zaman geçirme ihtiyacı hissetmelerinden şikayetçi olup çoğu hasta uyandıklarında kendilerini dinlenmiş olarak hissetmediklerini bildirmektedirler. Yorgunluğun nedeni tam olarak belirlenemese de sıklıkla SS ile ilişkilendirilen hipotiroidizm (genellikle subklinik) bu duruma neden olabilir. Fibromiyaljili hastaların yaklaşık %7'sinde aynı zamanda SS olduğu gösterilmiştir ve PSS tanılı hastaların %22'sinde fibromiyaljinin mevcut olduğu rapor edilmiştir, bu durum yorgunluğun bir diğer nedeninin de fibromiyalji olabileceğini düşündürmektedir (Kassan, 2001; Ostuni et al., 2002; Kassan and Moutsopoulos, 2004).

2.4.2 Ekzokrin bez tutulumu ile ilişkili bulgular

2.4.2.1 Kuru göz

SS'nin tipik göz bulgusu, keratokonjunktivitis sicca'dır. Genel olarak semptomlar akşamları daha çok artar. Hastalar kuruluk hissi yerine, gözlerine kum kaçmış gibi bir histen bahsederler. Fotofobi, kaşıntı, tahriş ve medial kantusta ipliksi mukus parçacıklarının birikmesi hastaların diğer göz şikayetlerindedir. Göz kapaklarının enfeksiyonu ve kornea ülseri hastalığın diğer göz bulgularındandır (Bayetto and Logan, 2010).

Göz kuruluğunu ölçmeye yönelik yöntemler arasında Rose-Bengal testi, Sicca skoru, gözyaşı kırılma süresi, Schirmer testi yer alır. Schirmer testi her iki alt göz kapağına koyulan özel Schirmer test kağıdı ile yapılmakta olup işlem sırasında herhangi bir topikal analjezi uygulanmamaktadır. Schirmer testi her iki alt göz kapağına koyulan özel test kağıdının 5 dk sonunda ıslanma seviyesi ölçülerek yapılır. Kağıdın ucunun gözle temas ettiğinden emin olunur ancak kağıt hastaya rahatsızlık vermeyecek şekilde yerleştirilmelidir. Testin $5 \geq$ olması kuru göz açısından anlamlıdır (Wang et al., 2017). Keratokonjunktivitis sicca'yı taklit eden oküler süreçler arasında blefarit (kapaklardaki meibomian bezlerinin tahrişi ve düşük dereceli enfeksiyonu), herpetik keratit (genellikle zona hastalığının oftalmik dağılımı ile birlikte),

konjonktivit (hem viral hem de bakteriyel), blefarospazm (artmış lokal sinirsel refleks devresi nedeniyle kontrolsüz göz kırpma) ve ön üveit (çoğu durumda belirgin ışığa duyarlılık ile ilişkili) bulunur (Pflugfelder, 1996; Fox, 2005). SS'de görme keskinliğinde azalma ve körlük gibi ciddi oküler belirtiler izlenebilir. SS hastalarında daha çok kronik konjonktivit benzeri bulgular izlenmekle beraber kornea ülserleri gibi ciddi oküler yüzey inflamasyonları da gelişebilir. SS hastalarında belirtilenler dışında daha nadir olarak üveit, sklerit, optik nörit, retinal vaskülit gibi gözün diğer kısımlarında da tutulum bildirilmiştir (Akpek et al., 2015; Akpek, Bunya and Saldanha, 2019).

2.4.2.2 Kuru ağız

Ağız kuruluğu SS'de izlenen en belirgin bulgudur. Tükürük bezi tutulumuna bağlı olarak tükürük üretimi azalır ve sonuç olarak ağız kuruluğu gelişir (kserostomi). Ağız kuruluğuna bağlı olarak; tat değişiklikleri, diş çürükleri, öksürük, katı gıdaları yutmakta zorluk gibi semptomlar olur. Hastalık ilerledikçe tat ve koku duyusunda da azalma görülür. Azalmış tükürük sekresyonuna bağlı olarak antibakteriyel etkinliğin kaybolması ve ilerleyen dönemde diş çürümeleri izlenir. Ağız kuruluğu ve oral mukozanın kuruluğuna bağlı olarak ağır vakalarda konuşmada zorlanma izlenebilir (Fox, 2005).

Kuru ağız bulgusu olan hastalarda objektif sonuçlar oluşturması açısından siyalometri en çok kullanılan tekniktir. Tükürük üç major tükürük bezi ve çok sayıda minör submukozal tükürük bezi tarafından üretilir. Sağlıklı bireylerde dahi değişik şartlar altında farklı siyalometrik sonuçlar elde edilebilir. Bu nedenle testin standartlaştırılması gerekir. Stimüle edilmemiş tükürük toplama testi 15 dakika süreyle yapılır ve 1,5 ml den daha az tükürük toplanması kuru ağız açısından pozitif kabul edilir (Tishler et al., 1997; Jonsson et al., 2002). Kalk ve arkadaşları tarafından hazırlanan bir çalışmada Avrupa Sınıflandırma Kriterlerine göre SS tanısı alan hastaların daha düşük sublingual/submandibuler tükürük akış hızlarına ve kayda değer ölçüde değişmiş tükürük yapısına sahip oldukları gösterilmiştir. Glandüler siyalometrik ve

siyalokimyasal testlerin klinik uygulamada tek başına SS'yi diğer tükürük bezi hastalıklarından ayırt etmek için yararlı araçlar olmadığı ancak bu incelemelerin SS tanı kriterleri açısından potansiyele sahip olduğu sonucuna varmışlardır (Kalk, 2002).

PSS tanılı hastaların yaklaşık % 60'ında parotis bezi şişliği görülür. Parotis bezi şişliği tek taraflı veya iki tarafta birden şişlik olarak ortaya çıkabilir. Hastalarda tükürük miktarı ve akışkanlığında azalma meydana gelir. Sonuç olarak tükürük bezinde taş oluşma ve enfeksiyon gelişme ihtimali artar. SSS'de genelde tükürük bezi şişliği izlenmez. Hastalarda lenfadenopati (LAP) görülebilir. Özellikle uzun süren tükürük bezi şişliklerinde ve sebat eden LAP varlığında lenfoma açısından dikkatli olunmalıdır (Kassan and Moutsopoulos, 2004; Freeman et al., 2005).

Tükürük bezi biyopsisi genelde alt dudak orta hattan alınmalı ve en az 5 minör tükürük bezi içermelidir. Siyalografi, parotis sintigrafisi, parotis bez ultrasonografisi, parotis manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) tükürük bezlerinin fonksiyonunu değerlendirmede kullanılan görüntüleme yöntemleridir (van Ginkel et al., 2020).

2.4.3 Ekzokrin bezler dışı organ tutulumları

SS glandüler tutulum dışında mononükleer infiltrasyona ve immün kompleks birikimine neden olarak çeşitli ekzaglandüler bulgulara neden olabilir. Özellikle sinir sistemi tutulumu, akciğer tutulumu, PSS ile ilişkili vaskülit, cilt tutulumu, artropati görülebilir (Ienopoli and Carsons, 2014). SLE ve SS arasında semptom ve bulgular açısından yakın bir benzerlik vardır (Fox, 2005).

2.4.3.1 Sinir sistemi tutulumu

Hastalığın sinir sistemi tutulumu sırasında sensoriyal ataksik nöropati, aksonal sensorimotor polinöropati, trigeminal nevralji, otonom nöropati, santral sinir sistemi tutulumu izlenebilir (Ienopoli and Carsons, 2014).

Literatürde PSS'de periferik nöropati prevalansının %2 ile %60 arasında olduğu bildirilmektedir. Aralığın bu kadar geniş olması muhtemelen çeşitli çalışmalarda kullanılan

sınıflandırma kriterlerinden ve nöropatiyi tanımlamak için kullanılan kriterlerden kaynaklanmaktadır. Bazı çalışmalarda daha az objektif kriter olarak değerlendirilebilecek klinik semptomlar kullanılırken, bazı diğer çalışmalarda sinir iletim testleri (EMG vb.) gibi kesin kriterler kullanılmıştır (Ienopoli and Carsons, 2014).

Sensoriyal ataksik nöropatiye dorsal kök gangliyonlarındaki bir lezyon neden olur ve tüm duyuşsal patolojik tabloları kapsayabilir. SS'de görülebilmekle beraber sıklıkla paraneoplastik sendromlarla ilişkilidir. Genellikle asimetric tutulum izlenmektedir. Muayenede vibrasyon duyusunda bozulma, pozisyon duyusunda bozulma, Romberg testi pozitifliği ve derin tendon reflekslerinde (DTR) azalma veya DTR alınamaması görülebilir. Kas gücü nöropatinin ileri seviyelerine kadar korunur (Griffin et al., 1990; Mori et al., 2005).

Aksonal sensorimotor polinöropati genellikle distalden başlayan pareteziler ve diğer duyuşsal nöropatlere benzer şekilde duyuşsal kusurlar ile kendini gösterir. Kas güçsüzlüğü genellikle distalde daha belirgin olup simetriktir. Fizik muayenede, DTR genellikle azalmış olarak alınır veya yoktur (Ramos-Casals et al., 2004; Pavlakis et al., 2012).

SS hastalarında trigeminal nevralji tek taraflı veya çift taraflı olabilir. Tipik olarak uyuşma hissi veya hissizlik bulguları olur. SS'ye bağılı gelişen trigeminal nevraljide motor fonksiyonlarda bozulma bildirilmemiştir. Yapılan çalışmalarda saf duyuşsal nöropati gözlenmiştir (Mori et al., 2005).

Otonom nöropati SS'de nadir görülür ancak bu durumun olası vakaların eksik bildirilmesinden kaynaklandığı düşünülebilir. PSS ile ilişkilili nörolojik tutulum olan 92 hastanın incelendiğı bir çalışmada, sadece üç hastada otonom nöropati izlendiğı not edilmiştir. Bu hastalarda Addie pupillası (ışık refleksinin alınamaması), senkopla seyreden ortostatik hipotansiyon, karın ağrısı tespit edilmiştir. Otonom nöropatisi olan hastalarda tutulumu bağılı olarak gövde ve/veya ekstremiteelerde hipohidroz veya anhidroz görülebilir (Mori et al., 2005; Chaaban, Shaver and Kshatriya, 2022).

PSS'de merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu optik nöropati, transvers miyelit, geçici iskemik ataklar, hemiparezi ve bilişsel işlev bozukluğu ve hareket bozukluğu gibi çeşitli şekillerde ortaya çıkabilir. PSS'de MSS tutulumu prevalansının %20 civarında olduğu bildirilmiştir, ancak tutulum durumunun tahminen %2-10 aralığında olduğu düşünülmektedir (Segal, Carpenter and Walk, 2008).

Multipl skleroz (MS) SS ile birliktelik gösterebilir. MSS tutulumu olan PSS tanılı hastalarda MS klinik tablosuna benzer şekilde nökseden, progresif seyreden, multifokal bir MSS tutulumu olabilir (Noseworthy et al., 1989). MS ve PSS, kadınlarda daha sık ortaya çıkan otoimmün bozukluklardır. De Seze ve arkadaşlarının primer progresif MS'li 60 hastayı inceledikleri bir çalışmada yaklaşık 10 hasta (%16,7) SS tanı kriterlerini karşılamıştır (De Seze et al., 2001). SS prevalansının %1-5 olabileceği düşünülmekte olup mevcut veriler eşliğinde MS tanısı düşünülen hastalarda SS'nin ayırıcı tanısının yapılması önemlidir. MSS ile ilgili semptomları iki hastalıkta benzer olmasına rağmen SS kuru ağız, kuru göz semptomları ve objektif test sonuçları, deri ve kas tutulumu yapan vaskülit varlığı, periferik nöropati, erken evrelerde dahi ortaya çıkabilen bilişsel değişiklikler ve SS'ye özgü serolojik testler (anti SS-A, anti SS-B) ile ayırt edilebilir (Noseworthy et al., 1989; De Seze et al., 2001).

2.4.3.2 Akciğer tutulumu

SS tanılı hastalarda pulmoner tutulum %9-75 arasında gözlenmektedir. Aralığın bu kadar geniş olmasının SS vakalarını ayırmak için kullanılan kriterlerdeki ve akciğer tutulumu açısından yapılan vaka tanımlamalarındaki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir (Constantopoulos, Papadimitriou and Moutsopoulos, 1985; Yazisiz et al., 2010). SS'de plevrit, interstisyel pnömoni ve fibrozis görülebilir. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide (HRCT) yaygın olarak görülebilen akciğer tutulum paternleri bal peteği görünümü, buzlu cam görünümü, sentrilobüler nodüller, retiküler patern ve bronşektazilerdir (Sarkar et al., 2009).

Anti SS-A pozitifliği olan hastalarda ekstraplandüler bulgular ve akciğer tutulumu daha sık izlenmektedir (Constantopoulos, Papadimitriou and Moutsopoulos, 1985).

SS tanılı hastalarda görülen yaygın akciğer tutulumlarından biri lenfositik interstisyel pnömoni (LİP) dir. LİP, parankimal interstisyumun poliklonal lenfositler ve plazma hücreleri tarafından yaygın bir infiltrasyonu ile karakterize lenfoproliferatif bir hastalıktır. Nispeten iyi seyirlidir (Kokosi, Riemer and Highland, 2010). LİP vakalarının yaklaşık %25'inin SS ile ilişkisi olabileceği bildirilmiştir (Dalvi, Gonzalez and Lovett, 2007).

Nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP) SS'de görülen akciğer tutulumunun yaygın şekillerinden biridir. Akciğer tutulumu olan SS tanılı hastalarının %61'inde NSİP bildirilmiştir (Yamadori et al., 2002; Parambil et al., 2006).

Pulmoner hipertansiyon SS'de nadir olarak görülmektedir. Daha çok skleroderma gibi diğer bağ dokusu hastalıklarında görülmektedir. SS'de pulmoner hipertansiyonun patogenezi net bir şekilde ortaya konulmamıştır. SS'de pulmoner hipertansiyon pulmoner arteriyollerde vaskülitin ve uzamış vazospazmın tetiklediği yapısal remodelingin sonucunda ortaya çıkan irreversibl trombotik obstruksiyonun neticesinde ortaya çıkar. Pulmoner hipertansiyon gelişen SS hastalarında ayrıca Raynaud fenomeni, vaskülit ve interstisyel akciğer hastalığı sıklığı daha yüksektir (Kokosi, Riemer and Highland, 2010).

2.4.3.3 Kas ve iskelet sistemi tutulumu

Atraljiler ve artritler, SS'de en sık izlenen ekstraplandüler bulgulardandır. SS'de artraljiler daha çok simetrik dağılım gösterirken, artrit asimetrik tutulum gösterdiği bildirilmiştir. SS tanılı hastaların yaklaşık %40'ında artrit tablosu geliştiği gösterilmiş olup tutulumun noneroziv seyrettiği raporlanmıştır. Atralji ve artrit SS'nin glandüler tutulum bulgularından önce ortaya çıkabilir. SS tanılı hastaların yaklaşık %20'sinde fibromiyalji olduğu bildirilmiştir (Hernandez-Molina et al., 2012; Ienopoli and Carsons, 2014). SS'de hafif seyir gösteren bir inflamatuvar miyopati görülebilir. Miyopati genellikle subklinik olup bazı

hastalarda proksimal kas güçsüzlüğü ile ortaya çıkabilir. Çok nadir olarak inklüzyon cisimcikli miyozit de görülebilir (Kanellopoulos, Baltoyiannis and Tzioufas, 2002).

2.4.3.4 Cilt tutulumu

SS'de cilt kuruluğu (kserozis) hastalığın en sık rastlanan cilt bulgusudur. SS'de görülen diğer cilt bulguları arasında göz kapağı dermatiti, kutanöz vaskülit, eritema annulare ve Raynaud fenomeni yer alır. Bu bulguların SSS'de altta yatan diğer bağ dokusu hastalığına bağlı da gelişmiş olabileceği düşünülmektedir (Kittridge, Routhouska and Korman, 2011).

SS tanılı hastaların yaklaşık %30'unda kutanöz vaskülit bildirilmiştir (Kittridge, Routhouska and Korman, 2011). Hastalarda tek bir vaskülit atağı görülebilmekle beraber nüksler ile seyreden birçok atak görülebilir. SS ile ilişkili kutanöz vaskülitin en yaygın klinik belirtisi özellikle alt ekstremitelerde ortaya çıkan purpurik döküntüdür. Purpurik döküntü palpabl veya nonpalpabl olabilir. İkinci sıklıkla hastalarda ürtikeryal vaskülit görülebilir. SS'de izlenen vaskülitik cilt bulguları arasında daha az sıklıkla eritematöz lezyonlar, maküller, papüller veya ülserler yer almaktadır. SS'nin cilt vaskülitinde sıklıkla küçük damar tutulumu gözlenmekle birlikte çok nadir olarak orta büyüklükte damar tutulumları da bildirilmiştir (Alexander and Provost, 1983; Ramos-Casals et al., 2004).

2.4.3.5 Ürogenital sistem tutulumu

SS'de ürogenital sistem tutulumları gözlenebilir. Ürogenital sistem tutulumu olan hastalarda interstisyel nefrit, renal tübüler asidoz ve glomerüler hastalıklar izlenebilir. SS'de noktüri çoğunlukla kserostomi semptomlarını hafifletmek amacıyla artmış olan sıvı alımına bağlı gelişir (Walker et al., 2003).

Hastalarda dizüri, poliüri, üriner inkontinas semptomları izlenebilmektedir. Semptomların sık tekrarlaması ve kanıtlı idrar yolu enfeksiyonu olmaması halinde mevcut bulguların SS'ye bağlı gelişen interstisyel sistit ile ilişkili olabileceği düşünülebilir (Leppilahti et al., 2003; Walker et al., 2003).

2.4.3.6 Vaskülit

SS'de vaskülit %5 ile %10 arasında gözlenmektedir. SS'de vaskülitin etyolojisi tam olarak ortaya konulamamıştır. SS-A ve SS-B'ye karşı gelişen otoimmün bir sürece bağlı olmuş immün kompleksler neticesinde geliştiği varsayılmaktadır (Ramos-Casals et al., 2004, 2008). Kutanöz vaskülit vakalarında çoğunlukla küçük damarlar tutulmaktadır. Kutanöz vaskülite bağlı gelişen cilt tutulumları arasında en sık rastlanan palpabl purpura olmakla beraber hastalarda makül, papül, ürtiker ve küçük ülsere lezyonlar da görülebilir (Scofield, 2011; Guellec et al., 2015).

2.5 HASTALIĞIN TANISI

SS için 1970'li yıllardan beri farklı çalışma grupları tarafından farklı sınıflandırma kriterleri önerilmiştir. 2016 yılında American College of Rheumatology (ACR) ve European League Against Rheumatism (EULAR) ortaklaşa bir konsensusla yeni sınıflandırma kriterlerini belirledi (Tablo 1). Bu kriterlere göre dahil edilme kriterlerine uyan hastalar 4 puan almaları halinde SS olarak sınıflandırılabilir. ACR/EULAR kriterlerinin geliştirilmesinden önce, en yaygın kullanılan kriterler 2012'de oluşturulan ACR sınıflandırma kriterleriydi (Shiboski et al., 2012, 2017).

Tablo 1. ACR/EULAR Sjögren Sınıflandırma Kriterleri-2016

Dahil Edilme Kriterleri	Dışlama Kriterleri
1. Üç aydan uzun süredir her gün olan, geçmeyen, bıktırıcı göz kuruluğunuz oldu mu?	1. Baş ve boyun bölgesine radyoterapi öyküsü olması
2. Tekrarlayan şekilde, gözlerinizde kum veya çakıl varmış gibi bir his var mı?	2. Aktif Hepatit C enfeksiyonu
3. Yapay gözyaşı olarak kullanılan damlaları günde 3 defadan fazla mı kullanıyorsunuz?	3. Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliği Sendromu
4. Üç aydan fazla bir süre boyunca ağız kuruluğu hissi yaşadınız mı?	4. Sarkoidoz
5. Katı gıdaların yutulmasına yardımcı olmak için sık sık sıvı içiyor musunuz	5. Amiloidoz

<i>veya ESSDAI anketinde SS'den şüphelenilmesi (en az bir alanda pozitiflik)</i>	6. Graft versus host hastalığı
<i>** Göz veya ağız kuruluğu olan bir hastada yukarıdaki durumlardan en az birinin var olması gerekir</i>	7. İmmunoglobulin G4 ilişkili hastalık

Kriter	Skor
1. Fokal lenfositik siyaloadeniti düşündürülen minör tükürük bezi biyopsisi, fokus skorunun ≥ 1 olması	3
2. Pozitif anti-SS-A/Ro	3
3. En az bir gözde oküler Boyanma Skoru ≥ 5 (veya Van Bijsterveld sokru ≥ 4)	1
4. Schirmer Testi ≤ 5 mm/5 dakika	1
5. Uyarılmamış tükürük akışı < 0.1 ml/dakika	1

2.6 HASTALIK AKTİVİTESİ ÖLÇÜMLERİ

SS'ye yönelik artan ilgiyle beraber hastalığın aktivitesinin belirlenmesine yönelik spesifik, kabul gören kriterlerin ve puanlama sistemlerinin geliştirilmesi gerekliliği ortaya çıkmıştır. Bu amaçla EULAR Sjögren sendromu hastalık aktivite indeksi(ESSDAI) ve EULAR Sjögren sendromu hastanın bildirdiği aktivite indeksi(ESSPRI) geliştirilmiştir (Seror et al., 2015).

Claudio Vitali tarafından yapılan başka bir çalışmada ön planda hastaların semptomlarına yönelik düzenlenen Sjögren sendromu hastalık aktivite indeksi (SSDAI) ile hastalardaki konstitüsyonel semptomlar, lenf bezi tutulumu, kas-iskelet sistemi semptomları, tükürük bezi tutulumuna ait semptomlar, hematolojik sistem bulguları, solunum sistemi semptom ve bulguları, vaskülitik semptomlar, renal tutulum bulguları ve periferik nöropati değerlendirilir (Tablo 2). Çalışmada SSDAI skorlamasında 5 puan ve üzeri puanlama almış olmak aktif hastalık açısından anlamlı olarak değerlendirilmiştir (Vitali et al., 2007).

Tablo 2. Sjögren Sendromu Hastalık Aktivite İndeksi (SSDAI)

Kategori	Skor	Tanım
Konstitüsyonel semptomlar	0	Yorgunluk yok
	1	Yorgunluk var
	0	Yorgunlukta artış yok
	1	Yorgunlukta artış var
Glandüler Tutulum	0	Parotis bezinde şişme yok
	3	Parotis bezinde şişme var
Artiküler Tutulumu	0	İnflamatuvar ağrı ve eklem şişliğinde kötüleşme yok
	2	>1 eklemden inflamatuvar ağrı veya ağrının şiddetinde artış
Hematolojik Tutulum	0	>3500mm ³ lökosit, >1000mm ³ lenfosit
	1	<3500mm ³ lökosit, <1000mm ³ lenfosit
Lenf bezi tutulumu ve Splenomegali	0	Lenfadenopati veya splenomegali yok
	2	Lenfadenopati veya splenomegali var
Plöropulmoner Tutulum	0	Plörezi yok, BT'de buzlu cam yok
	4	Plörezi var, BT'de buzlu cam var
Vaskülitik Tutulum	0	Vaskülit yok
	3	Yeni çıkan veya kötüleşen vaskülitik döküntü var
Renal Aktivite	0	Proteinüri yok, GFR normal, kreatinin normal
	2	GFR'de düşme, >0.5 gr/gün proteinüri, glomerüller ve interstisyel değişiklikler var
Periferik Nöropati	0	Nöropati yok
	1	< 6 ay içinde saptanan periferik nöropati (EMG ile)

2.7 TEDAVİ

Hastaların birçoğunun tedavisi semptomatiktir. Hastalar, ektraglandüler belirtiler ve diğer ilişkili komplikasyonlar açısından düzenli romatoloji takiplerine gitmelidir. Göz ve diş hekimi muayenesi yaptırmalıdır (Jonsson et al., 2002).

Kuru göz semptomlarının tedavisi için çeşitli gözyaşı preparatları mevcuttur. Kuru göz patogenezinde bağışıklık mekanizmaları merkezi bir rol oynadığından, siklosporin-A içerikli

göz damlaları ile antienflamatuar tedavi özellikle son yıllarda büyük önem kazanmıştır. Etkinlikleri randomize kontrollü çalışmalarda kanıtlanmış ve bu çalışmalardan elde edilen verilere dayanarak %0,1 siklosporin-A emülsiyonu Avrupa İlaç Ajansı'ndan pazarlama izni almıştır(Leonardi et al., 2016). Bu hastaların hayat konforunu önemli ölçüde artıran ek tedaviler arasında punktal tıkaçların kullanımı ve sıvı depolama işlevine sahip ekstra büyük kontakt lenslerin (skleral lensler) kullanımı yer almaktadır (Romero-Rangel et al., 2000).

Hidroksiklorokin, azatioprin, siklosporin-A ve siklofosfamid tedavisi immün aktivasyonu ve lenfoproliferasyonu azaltarak immünmodülatör etki ile SS'de özellikle ekstraglandüler semptomları olan hastalarda faydalı olabilir (Kruize et al., 1993). Diğer bağ dokusu hastalıklarına benzer şekilde, olumlu bir yan etki profiline sahip olan hidroksiklorokin; artralji, artrit, cilt leyonları ve yorgunluk gibi çeşitli sistemik belirtiler için genellikle ilk tercih edilen ilaçtır (Stefanski et al., 2017).

Ağır organ tutulumu olan hastalarda, yüksek doz metilprednizolon ve siklofosfamid kullanımının etkinliği kanıtlanmıştır. Özellikle kriyoglobulineminin eşlik ettiği vaskülit vakaları için rituksimab veya plazmaferez önerilen tedavi seçenekleridir. Non-Hodgkin Lenfoma gelişenlerde tedavi, hemato-onkolojik hastalıkların tedavisine ilişkin güncel kılavuzlara göre seçilir (Stefanski et al., 2017).

Patofizyolojik mekanizmaları hedef alan yeni tedavi yaklaşımları mevcut olup bunlar; B-hücresi hiperaktivitesinin modülasyonu (örn. belimumab), T-hücresi co-stimülasyonunun antagonize edilmesi (örn, abatacept), efektör sitokinler (örn. interlökin-6-reseptör/tocilizumab; interferon α /anifrolumab) ve ektopik germinal merkez benzeri yapıların oluşumunun önlenmesi (örn. lenfotoksin- β R blokajı) olarak sıralanabilir (Srivastava and Makarenkova, 2020).

2.8 KOROİDAL VASKÜLERİTE İNDEKSİ

Koroid, sklera ve retina arasında yer alır. Göz tabakaları içerisinde en yüksek kanlanma oranına sahip olan dokudur. Koroid dokusu ön kısımda ora serrataya arka kısımda ise optik sinir başına kadar uzanan ve dış retina katmanlarını besleyen bir yapıdır. Koroid retinanın ihtiyaç duyduğu oksijenin yaklaşık %90'ını karşılamaktadır (Lutty and McLeod, 2018).

KVİ koroidal lümen alanının (damarsal alan) toplam koroidal alana oranı olarak tanımlanır. Koroidin vasküler durumunu değerlendiren biyobelirteçlerden biridir. KVİ'deki bir artış, belirli bir alandaki kan damarlarının sayısındaki veya koroidal kan damarlarının çapındaki bir artışı yansıtır (Ağın et al., 2019).

Koroidal kalınlık ölçümü tüm koroid damar sisteminin durumunu objektif olarak göstermez. Belirlenen herhangi iki nokta arasındaki bir ölçüm olması tetkikin güvenilirliğini sınırlamaktadır. KVİ ölçümü ise bir oranlama sistemi üzerine kurulu olduğundan değişkenlerden etkilenmez. Bu durum KVİ'nin olası koroid hastalıklarının tanısında ve takibinde daha güçlü bir belirteç olduğunu düşündürmektedir (Agrawal et al., 2016).

Yapılan çalışmalar KVİ'nin aterosklerotik süreçlerde, artan yaşla birlikte, sistemik hastalıklarda, inflamatuvar romatolojik hastalıklarda daha düşük olduğunu göstermiştir (Koh et al., 2017; Ağın et al., 2019; Seo et al., 2022; Simsek, Aksoy and Ulucakoy, 2022; Pieklarz et al., 2023; Bayraktar, Toprak and Alkan, 2024).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan 20/06/2023 tarihinde 2023/217 karar numaralı etik kurul onayı alınmıştır.

3.1 ARAŞTIRMANIN TİPİ

Bu araştırma, SS tanısı almış hastalarda hastalık - hastalık aktivitesi ile KVI arasındaki ilişkiyi tespit etmek amacıyla yapılan bir vaka- kontrol çalışmasıdır.

3.2 ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER ve ZAMAN

Bu araştırma Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Polikliniğine ve Göz Hastalıkları Polikliniğine Temmuz 2023- Ekim 2023 tarihleri arasında başvuran hastalar ile yapılmıştır.

3.3 ARAŞTIRMANIN EVRENİ ve ÖRNEKLEMİ

Bu araştırma, Temmuz 2023- Ekim 2023 tarihleri arasında Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Polikliniği'ne başvuran ve ACR/EULAR 2016 kriterlerine göre SS olarak sınıflandırılmış 40 hasta ve Göz Hastalıkları Polikliniği'ne rutin göz muayenesi kontrolleri açısından başvuran, ek romatolojik hastalığı ve kronik sistemik hastalığı bulunmayan 40 katılımcılı kontrol grubu üzerinde yapılmıştır.

3.4 ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME ve DIŞLAMA KRİTERLERİ

Araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- 18-75 yaş aralığında olma
- SS tanısı almış olma (kontrol grubu hariç)
- Araştırmaya katılmayı kabul etme şeklinde belirlenmiştir.

Dışlanma kriterleri:

- 18 yaş altında veya 75 yaş üstünde olma
- Kalp yetmezliği varlığı
- Malignite öyküsü

- Akut veya kronik enfeksiyon varlığı
- Amiloidoz
- Son 6 ay içinde akut koroner sendrom öyküsü
- Son dönem böbrek yetmezliği
- Ek romatolojik hastalık varlığı
- Gebelik
- Araştırmaya katılmayı kabul etmeme şeklinde belirlenmiştir.

3.5 BİYOKİMYASAL ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

Hastalık aktivitesi SSDAI skoruna göre değerlendirilerek vaka grubu aktif ve remisyonda olarak iki gruba ayrıldı. SSDAI skoru ≥ 5 olan hastalar aktif SS hastası olarak kabul edilirken SSDAI <5 olan SS tanılı hastalar remisyonda olarak kabul edildi. Hastaların rutin poliklinik kontrolünde bakılan hemogram parametreleri, CRP, eritrosit sedimantasyon hızı (ESH), böbrek fonksiyon testleri (üre, kreatinin, glomeruler filtrasyon hızı), otoantikolar (RF, ANA, Anti SS-A, Anti SS-B) gibi laboratuvar değerleri hastane otomasyon sisteminden elde edildi.

3.6 VERİLERİN TOPLANMASI ve VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

Araştırmaya katılan gönüllülerden bir onam formu imzalatıldıktan sonra araştırmacı tarafından yüz yüze görüşme yöntemi ile veri toplama araçları doldurulmuştur. Onam alınan kişiler görüşmenin yapılabileceği uygun alanlara alınarak yaklaşık olarak on beş dakikalık sürelerle veri toplama araçları araştırmacı tarafından uygulanmıştır. Araştırmanın verilerinin toplanmasında Sjögren Sendromu Takip Formu ve Sjögren Sendromu Hastalık Aktivite Skoru (SSDAI) kullanılmıştır.

3.6.1 Sjögren sendromu takip formu:

Hastaların demografik bilgileri, kaç yıldır SS tanıları olduğu, kuru göz bulguları, kuru ağız bulguları, eşlik eden hastalıkları, geçirmiş oldukları operasyonlar, kullandığı ilaçlar

sorgulanmıştır. Hastanın rutin poliklinik kontrollerindeki kan tetkiki sonuçları ve radyolojik görüntüleme sonuçları kaydedilmiştir.

3.6.2 Hastalık aktivite skoru

Sjögren Sendromu Hastalık Aktivite İndeksi (SSDAI)

Kategori	Skor	Tanım
Konstitüsyonel	0	Yorgunluk yok
	1	Yorgunluk var
	0	Yorgunlukta artış yok
	1	Yorgunlukta artış var
Glandüler Tutulum	0	Parotis bezinde şişme yok
	3	Parotis bezinde şişme var
Artiküler Tutulum	0	İnflamatuvar ağrı ve eklem şişliğinde kötüleşme yok
	2	>1 eklemden inflamatuvar ağrı veya ağrının şiddetinde artış
Hematolojik Tutulum	0	>3500mm ³ lökosit, >1000mm ³ lenfosit
	1	<3500mm ³ lökosit, <1000mm ³ lenfosit
Lenf bezi tutulumu ve Splenomegali	0	Lenfadenopati veya splenomegali yok
	2	Lenfadenopati veya splenomegali var
Plöropulmoner Tutulum	0	Plörezi yok, BT'de buzlu cam yok
	4	Plörezi var, BT'de buzlu cam yok
Vaskülitik Tutulum	0	Vaskülit yok
	3	Yeni çıkan veya kötüleşen vaskülitik döküntü var
Renal Tutulum	0	Proteinüri yok, GFR normal, kreatinin normal
	2	GFR'de düşme, >0.5 gr/gün proteinüri, glomerüller ve interstisyel değişiklikler var
Periferik Nöropati	0	Nöropati yok
	1	< 6 ay içinde saptanan periferik nöropati (EMG ile)

3.6.3 Koroidal vaskülerite indeksi (KVI)

Tüm katılımcıların EDI-OCT (software version 6.3.3.0, Heidelberg Engineering Inc., Heidelberg, Germany) ölçümleri Göz Hastalıkları Polikliniği'nde yapıldı. Sonrasında elde

edilen görüntülerden İmage-j programı (sürüm 1.8.0_77, Bethesda, MD, ABD, <http://imagej.nih.gov/ij/>) yardımı ile KVI hesaplaması yapıldı. EDI-OCT ile elde edilen görüntüler İmage J programı üzerinde açıldı ve ölçek 200 µm'ye ayarlandı. Fovea merkezinden dik bir hizalama çizgisi çizilerek hem nazalde hem de temporalde 750 µm'lik mesafeler oluşturuldu. Poligon işaretleme seçildi ve referans çizgi baz alınarak üst sınır retine pigment epiteli, alt sınır koroid-sklera bileşkesinde olacak şekilde dörtgen alan seçildi. Sonrasında görüntü tipi sekiz bit olarak değiştirildi ve Niblack yöntemiyle otomatik düzeltme uygulandı. Bu yöntem sayesinde tüm pikseller (kırmızı, yeşil ve mavi) siyah-beyaza dönüştürüldü. Piksel sayısı otomatik olarak histogram modülü kullanılarak ölçüldü. Görüntüler otomatik olarak ayrıştırılırken 0 sayısı luminal alanı (LA) ve 255 sayısı stromal alanı (SA) ifade edecek şekilde belirlendi. Toplam subfoveal koroidal alan (TKA) LA'nın ve SA'nın toplamı olarak hesaplandı. KVI, LA'nın TKA'ya oranlanması ile hesaplandı.

3.7 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 25.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler de ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak verildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare yada Fisher testi kullanıldı. Gruplar arasında karşılaştırmalarda dağılımlar kontrol edilerek, parametrik dağılım gösteren değişkenler için tek yönlü varyans analizi ANOVA yada bağımsız grup t testi, parametrik dağılım göstermeyen değişkenler için de Kruskal Wallis testi yada Mann Whitney U testi kullanıldı.

Değişkenler arasındaki korelasyon Spearman'ın korelasyon katsayısı ile belirlendi. Korelasyon katsayısı değerlendirmesi $r > 0.91$ ise değişkenler arasında yüksek korelasyon var; $0.90 > r > 0.71$ ise değişkenler arasındaki korelasyon iyi; $0.70 > r > 0.51$ ise değişkenler arasındaki korelasyon orta düzeyde; $0.50 > r > 0.31$ ise değişkenler arasındaki

korelasyon düşük; $r < 0.3$ ise değişkenler arasındaki korelasyon yok olarak yorumlanmaktadır. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.



4. BULGULAR

Sjögren sendromu tanısı olan 40 kişi hasta grubu olarak ve benzer yaş grubu, cinsiyet özelliklerinde olan, rutin Göz polikliniği muayenesine gelen ve muayene neticesinde herhangi bir göz hastalığı saptanmayan 40 kişi kontrol grubu olarak alındı. Çalışmada hasta grubundan 40 katılımcının 80 gözü ve kontrol grubundan 40 katılımcının 80 gözü incelendi.

Olgular demografik olarak incelendiğinde hasta grubundaki 40 katılımcının 37'si (%92,5) kadın, 3'ü (%7,5) erkekti. Kontrol grubunda ise benzer şekilde 40 katılımcının 37'si (%92,5) kadın, 3'ü (%7,5) erkekti. Gruplar cinsiyet bakımından homojen bir dağılıma sahiptiler ($p=1,000$). Hasta grubunun yaş ortalaması $57,6\pm 10,7$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması $55,4\pm 6,3$ yıldır ($p=0,255$). Hastalık süresi ortalaması $4,9\pm 4,8$ yıl olup hastalık tanısından itibaren geçen süre 1-19 yıl olarak değişmekteydi (Tablo 3).

Tablo 3. Katılımcıların Yaş ve Cinsiyet Özelliklerine Göre Dağılımı

	Hasta		Kontrol		p
	Mean±SD		Mean±SD		
Yaş (yıl)	57,6±10,7		55,4±6,3		0,26
	n	%	n	%	
Cinsiyet (K/E)	37/3	92,5/7,5	37/3	92,5/7,5	1,000

Mean±SD: ortalama±standart sapma

SS hastaları ve kontrol grubu KVI açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı. SS hasta grubunda ortalama KVI değeri $0,62\pm 0,04$, kontrol grubunda $0,69\pm 0,02$ olarak ölçüldü. Hasta grubunun ortalama KVI değeri anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p=0,0001$) (Tablo 4).

Tablo 4. Hasta ve Kontrol Grubunun KVI açısından Karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	p
KVI (Mean±SD)	0,62±0,04	0,69±0,02	<0,001

KVI: Koroidal Vaskülerite İndeksi Mean±SD: ortalama±standart sapma

SS olan 40 hasta SSDAI skorlarına göre değerlendirildiğinde 12'si (%30) aktif, 28'i (%70) remisyonda hasta olarak değerlendirildi. SS hasta grubunda aktif ve remisyonda hastalık arasında KVI değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 5).

Tablo 5. Hastalık Aktivitesi ile KVI ilişkisi

	KVI (Mean±SD)	P
Aktif hasta	0,62±0,04	0,45
Remisyonda hasta	0,63±0,04	

KVI: Koroidal Vaskülerite İndeksi Mean±SD: ortalama±standart sapma

SS hasta grubunun yaşları ve hastalık süreleri ile KVI arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü (sırasıyla p=0,801, p=0,731) (Tablo 6). Hastaların cinsiyetleri ile KVI arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,666) (Tablo 7). Fakat çalışmaya dahil edilen erkek hasta sayısının çok düşük olduğu göz önüne alınmalıdır.

Tablo 6. Hastaların Yaş ve Hastalık Süresi ile KVI ilişkisi

		KVI
Yaş	r	-0,040
	p	0,801
Hastalık Süresi	r	0,060
	p	0,731

KVI: Koroidal Vaskülerite İndeksi

Tablo 7. Hastaların Cinsiyeti ile KVI İlişkisi

		KVI (Mean±SD)	P
Cinsiyet	E	0,61±0,03	0,67
	K	0,63±0,04	

KVI: Koroidal Vaskülerite İndeksi Mean±SD: ortalama±standart sapma

SS hasta grubunun otoantikör sonuçları incelendiğinde hastaların 24'ünde (%60) anti SS-A pozitif, 12'sinde (%30) anti SS-B pozitif, 9'unda (%22,5) RF pozitif, 33'ünde (%82,5) ANA pozitif olduğu görüldü (Tablo 8). SS hasta grubunda hastaların 20'sinde (%50) en az bir gözde Schirmer Testi ≤ 5 mm olarak görüldü.

Tablo 8. Hastaların Otoantikör Sonuçlarının Dağılımı

		n	%
Anti SS-A	Negatif	16	40
	Pozitif	24	60
Anti SS-B	Negatif	28	70
	Pozitif	12	30
RF	Negatif	31	77,5
	Pozitif	9	22,5
ANA	Negatif	7	17,5
	Pozitif	33	82,5

ANA: Anti Nükleer Antikör RF: Romatoid Faktör

SS hasta grubunda otoantikör varlığı ile KVI arasındaki ilişki incelendi. Anti SS-A, anti SS-B, RF pozitifliği açısından KVI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. ANA pozitifliği olan hastalarda negatif olanlara göre KVI değeri anlamlı derecede düşük saptandı(p=0,041) (Tablo 9).

Tablo 9. Hastalarda Otoantikör Varlığı ile KVI İlişkisi

		KVI (Mean±SD)	p
Anti SS-A	Negatif	0,63±0,04	0,46
	Pozitif	0,62±0,04	
Anti SS-B	Negatif	0,63±0,05	0,50
	Pozitif	0,62±0,03	
RF	Negatif	0,63±0,05	0,85
	Pozitif	0,63±0,03	
ANA	Negatif	0,66±0,07	0,04
	Pozitif	0,61±0,06	

ANA: Anti Nükleer Antikor KVI: Koroidal Vaskülerite İndeksi Mean±SD: ortalama±standart sapma RF: Romatoid Faktör

SS hasta grubunun ek hastalıkları değerlendirildiğinde 10'unda (%27,5) hipertansiyon, 8'inde (%20) hipotiroidi, 2'sinde (%5) fibromiyalji, 3'ünde diyabetes mellitus (%7,5), 3'ünde (%7,5) primer biliyer kolanjit olduğu saptandı. Hastaların 14'ünde (%35) ek bir kronik hastalık olmadığı bilgisi alındı (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların Ek Hastalıklarının Dağılımı

	n	%
Hipertansiyon	10	27,5
Hipotiroidi	8	20
Fibromiyalji	2	5
Diyabetes Mellitus	3	7,5
Primer Biliyer Kolanjit	3	7,5

SS hasta grubunda ek kronik hastalığı olanlar ve olmayanlar arasında KVİ açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 11). Hipertansiyonu olan hastalarda ortalama KVİ değeri $0,61\pm 0,06$; hipertansiyonu olmayanlarda $0,63\pm 0,04$ bulundu ($p=0,421$). Hipertansiyonu olmayan hastaların ortalama KVİ değeri $0,63\pm 0,04$; kontrol grubunun $0,69\pm 0,02$ saptandı. Hipertansiyonu olmayan Sjögren hastalarının KVİ değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük saptandı ($p=0,0001$).

Hastalık süresi açısından incelendiğinde <3 yıl hastalık süresi olanlar ile ≥ 3 yıl olanlar arasında KVİ açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 11. Hastalarda Ek Hastalık Varlığı ve Hastalık Süresi ile KVİ ilişkisi

		KVİ (Mean±SD)	p
Ek Hastalık	Yok	$0,63\pm 0,04$	0,97
	Var	$0,62\pm 0,04$	
Hastalık Süresi (yıl)	<3	$0,62\pm 0,05$	0,30
	≥ 3	$0,63\pm 0,04$	

KVİ: Koroidal Vaskülerite İndeksi Mean±SD: ortalama±standart sapma

SS hastalarının akut faz reaktanları değerlendirildiğinde hastaların ortalama ESH değeri $27,1\pm 18,1$ mm/saat olarak gelmiş olup ortalama CRP değeri $7,78\pm 9,8$ mg/l olarak geldi. SS hastalarında akut faz reaktanlarının düzeyi ile KVİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların Akut Faz Reaktanları Düzeyi ile KVİ ilişkisi

		KVİ (Mean±SD)	p
ESH (mm/saat)	<20	$0,63\pm 0,5$	0,96
	≥ 20	$0,63\pm 0,04$	

CRP (mg/l)	<5	0,63±0,05	0,33
	≥5	0,62±0,03	

CRP: C Reaktif Protein KVI: Koroidal Vaskülerite İndeksi Mean±SD: ortalama±standart sapma

SS hasta grubunun yaşları ve hastalık süreleri ile SSDAI skorları arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla p=0,552, p=0,306) (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların Yaş ve Hastalık Süresi ile SSDAI Skoru İlişkisi

		SSDAI
Yaş	r	-0,09
	p	0,55
Hastalık Süresi	r	0,17
	p	0,30

SSDAI: Sjogren's Syndrome Disease Activity Index

SS hasta grubunda sosyodemografik veriler ile SSDAI skorları arasındaki ilişki incelendi. Ek kronik hastalığı olmak ile SSDAI skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Hastalık süresi <3 olanların ve ≥3 olanların SSDAI skorları benzer bulundu. Cinsiyet ile SSDAI skoları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 14).

Tablo 14. Hastaların Ek Hastalık Varlığı, Cinsiyet ve Hastalık Süresi ile SSDAI ilişkisi

		SSDAI Med(min-max)	p
Ek Hastalık	Yok	3(0-8)	0,39
	Var	3(0-9)	
Hastalık Süresi	<3	3(0-7)	0,13
	≥3	3(0-9)	

Cinsiyet	Erkek	5(0-7)	0,63
	Kadın	3(0-9)	

Med(min-max): ortalanca (minimum-maksimum) SSDAI: Sjogren's Syndrome Disease Activity Index

SS hasta grubunda otoantikor varlığı ile SSDAI skorları arasındaki ilişki incelendiğinde anti SS-A, anti SS-B, RF ve ANA pozitifliği ile SSDAI skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 15)

Tablo 15. Hastalarda Otoantikor Varlığı ile SSDAI Skoru İlişkisi

		SSDAI Med(min-max)	p
Anti SS-A	Negatif	3(0-9)	0,54
	Pozitif	3(0-7)	
Anti SS-B	Negatif	3(0-9)	0,88
	Pozitif	3(0-7)	
RF	Negatif	3(0-9)	0,54
	Pozitif	3(0-7)	
ANA	Negatif	3(0-6)	0,96
	Pozitif	3(0-9)	

ANA: Anti Nükleer Antikor Med(min-max): ortalanca (minimum-maksimum) RF: Romatoid Faktör SSDAI: Sjogren's Syndrome Disease Activity Index

SS hastalarında Akut Faz Reaktanlarının düzeyi ile SSDAI skorları arasında ilişki incelendiğinde ESH ≥ 20 mm/saat olduğu hastalarda SSDAI skoru anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,022$). CRP ile SSDAI arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 16).

Tablo 16. Hastalarda Akut Faz Reaktanları Düzeyi ile SSDAI Skoru ilişkisi

		SSDAI Med(min-max)	p
ESH (mm/saat)	<20	2(0-6)	0,02
	≥20	4(0-9)	
CRP (mg/L)	<5	3,0(0-9)	0,95
	≥5	3,0(0-8)	

CRP: C Reaktif Protein ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı Med(min-max): ortanca (minimum-maksimum)
SSDAI: Sjogren's Syndrome Disease Activity Index

Hastalık aktivasyonu ile serum akut faz reaktanları düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 17).

Tablo 17. Hastalık Aktivasyonu ile Akut Faz Reaktanlarının İlişkisi

		Remisyon		Aktif		p
		n	%	n	%	
ESH(mm/saat)	<20	14	50	2	16,7	0,08
	≥20	14	50	10	83,3	
CRP (mg/l)	<5	15	53,6	5	41,7	0,73
	≥5	13	46,4	7	58,3	

CRP: C Reaktif Protein ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

SS hastaları SSDAI skorlamasına göre aktif hastalık ve remisyonunda hastalık olarak ayrıldı. Hastalar cinsiyet özelliklerine göre karşılaştırıldığında erkek hastalardan 2'si ve kadın hastalardan 10'u aktif hasta olarak değerlendirildi. Cinsiyet ve aktif hastalık/remisyonunda hastalık açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 18). Hastalar yaş ve hastalık süresine göre değerlendirildiğinde hastalık aktivasyonu ile yaş ve hastalık süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 19).

Tablo 18. Hastalık Aktivasyonu ile Cinsiyet İlişkisi

		Remisyon		Aktif		p
		n	%	n	%	
Cinsiyet	E	1	3,6	2	16,7	0,21
	K	27	96,4	10	83,3	

Tablo 19. Hastalık Aktivasyonu ile Yaş ve Hastalık Süresinin İlişkisi

	Remisyon	Aktif	p
Yaş (yıl) Mean±SD	57,6±11,6	57,8±8,7	0,94
Hastalık süresi (yıl) Mean±SD	4,3±4,2	6,5±5,9	0,19

Mean±SD: ortalama±standart sapma

SS hastalarında serum otoantikör varlığı ile hastalık aktivasyonu arasında ilişki incelendiğinde serum anti SS-A, anti SS-B, RF ve ANA varlığı ile hastalık aktivasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 20).

Tablo 20. Hastalık Aktivasyonu ile Otoantikörlerin İlişkisi

		Remisyon		Aktif		p
		n	%	n	%	
Anti SS-A	Negatif	10	35,7	6	50	0,49
	Pozitif	18	64,3	6	50	
Anti SS-B	Negatif	19	67,9	9	75	0,73
	Pozitif	9	32,1	3	25	
RF	Negatif	8	66,7	23	82,1	0,41
	Pozitif	4	33,3	5	17,9	
ANA	Negatif	3	25,0	4	14,3	0,41
	Pozitif	9	75,0	24	85,7	

RF: Romatoid Faktör ANA: Anti Nükleer Antikör

SS hasta grubunun öyküsü değerlendirildiğinde hastaların 36'sında (%90) ağız kuruluğu, 38'inde (%95) göz kuruluğu, 35'inde (%87,5) yorgunluk benzeri konstitüsyonel semptomların varlığı, 23'ünde (%57,5) eklem ağrısı olduğu görüldü.

SS hastalarının 22'sine (%55) minör tükrük bezi biyopsisi uygulanmış olup biyopsi sonuçları değerlendirildiğinde beşinin Chisholm-Mason Skoru 1 (%12,5), sekizinin 2 (%20), yedisinin 3 (%17,5), ikisinin 4 (%5) bulundu.

SS hastalarının 30'u (%75) hidroksiklorokin, 3'ü (%7,5) azatioprin, 6'sı (%15) metotreksat, 2'si (%5) mikofenolat mofetil (MMF), 2'si (%5) ritüksimab, 16'sı (%40) kortikosteroid tedavisi almaktaydı. Ayrıca hastaların 18'i (%45) topikal olarak suni göz yaşı tedavisi almaktaydı. Hastaların 2'si (%5) azatioprin ve hidroksiklorokin, 3'ü (%7,5) hidroksiklorokin ve metotreksat, hastaların 1'i (%2,5) hidroksiklorokin ve mikofenolat mofetil kombine olarak kullanılmaktaydı. Ritüksimab tedavisi alan hastalar ek başka bir tedavi ajanı kullanmamaktaydı.

SS hastalarında organ ve sistem tutulumları değerlendirildiğinde 35'inde (%87,5) konstitüsyonel semptomlar, 5'inde (%12,5) parotis şişliği, 23'ünde (%57,5) kas iskelet sistemi tutulumu, 1'inde (%2,5) hematopoetik sistem tutulumu, 1'inde (%2,5) lenfadenopati, 7'sinde (%17,5) akciğer tutulumu, 1'inde (%2,5) renal tutulum, 5'inde (%12,5) sinir sistemi tutulumu görüldü.

Üç yılın altında hastalık süresi olan 18 (%45) hasta, ≥ 3 yıl hastalık süresi olan 22 (%55) hasta vardı. Hastaların beşinin (%12,5) birinci derece kan bağı olan yakınlarında romatolojik hastalık mevcuttu.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada SS tanısı ile takipli hastalarda koroidal vaskülerite indeksi değerlendirildi. SS tanılı hastalarda KVI'nin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azalmış olduğu görüldü.

SS etiyojisi net ortaya konulmamış, ekzokrin salgı bezlerinde lenfositik infiltrasyon ile seyreden, sistemik, otoimmün bir hastalık olup kronik seyirlidir. Ağız ve göz kuruluğu temel bulgusudur (Fox and Liu, 2006). Hastalarda ekstraplandüler bulgulardan en sık gözleneni konstitüsyonel semptomlardır. Bunun dışında kas ve iskelet sistemi tutulumu, akciğer tutulumu, sinir sistemi tutulumu, cilt tutulumu, ürogenital sistem tutulumu ve vaskülit izlenebilir. Hastalarda göz kuruluğu yanında nadir olarak üveit, sklerit, optik nörit, retinal vaskülit gibi gözün diğer kısımlarında da tutulum bildirilmiştir (Akpek et al., 2015).

Koroid vücutta kanlanması ve vasküler içeriği en fazla olan dokudur. Koroid dokusu ön kısımda ora serrataya arka kısımda ise optik sinir başına kadar uzanan ve dış retina katmanlarını besleyen bir yapıdır. Sistemik arteriyel ağın uç bölgesinde olması koroidi inflamasyona ve multisistemik hastalıklara bağlı iskemik süreçlere en duyarlı bölge haline getirir (Pieklarz et al., 2023). Gözün toplam kan akımının %85'ini koroid içermektedir. OCT Sjögren hastalarında retinal ve koroidal değişikliklerin erken tespitini sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. EDİ-OCT tekniği koroidin detaylı biçimde incelenmesini sağlayan bir yöntemdir (Ağın et al., 2019). KVI koroidin damarsal alanının toplam koroidal alana oranlanması olarak tanımlanır. Koroidin vasküler durumunun ve yapısının belirlenmesinde kullanılan, objektif sonuçlar veren, kolay uygulanabilir biyo belirteçlerden biridir (Reiner et al., 2018; Agrawal et al., 2020). Bu çalışmada EDİ-OCT yöntemi kullanılarak KVI ölçümleri gerçekleştirildi.

Üç damarı tutulmuş olan koroner arter hastalarının KVI değerleri tek damar tutulumu olanlardan ve sağlıklı kontrollerden düşük bulunmuştur (Seo et al., 2022). Ateroskleroz ile KVI ilişkisinin incelendiği diğer bir çalışmada hipertansiyon tanısı olan hastalarda KVI değeri, kontrol grubuna göre düşük ölçülmüştür (Bayraktar, Toprak and Alkan, 2024). Karotis stenozu

ve KVİ ilişkisi üzerine yapılan bir çalışmada karotis stenozu olan hastalarda KVİ'nin daha düşük olduğu görülmüştür (Li et al., 2019). Yapılan bir başka çalışmada karotis stenozu olan hastalarda karotis stentlemesi öncesi ve sonrası bakılan KVİ ölçümlerinde, stentleme sonrasında artan kanlanmaya bağlı KVİ'de belirgin bir artış olduğu görülmüştür (Durusoy et al., 2022). Yapılan çalışmalar KVİ'nin inflamatuvar süreçlerin tetiklediği, sistemik makrovasküler hasar ortaya çıkmadan önce mikrovasküler etkilenmeyi ortaya koyan noninvaziv, kolay uygulanabilir, tekrarlanabilir bir yöntem olduğunu desteklemektedir.

SS de artmış bir ateroskleroz olduğu bilinmektedir (Liu et al., 2023). Aterosklerotik sürecin ilk patolojik değişimi endotelial disfonksiyondur. Pırıldar T ve ark. Sjögren hastalarında endotelial disfonksiyon gelişimini araştırdıkları çalışmada endotel disfonksiyonunu azalmış endotel bağımlı vazodilatasyon olduğunu göstererek ortaya koymuşlardır (Pırıldar et al., 2005). Ankle-brakial index, karotis intima media kalınlığı, pulse dalga velositesi, koroner akım rezervi, plazma asimetrik dimetil arjinin düzeyleri gibi belirteçler ile yapılmış olan çalışmalarda Sjögren hastalarında asemptomatik kardiyovasküler organ hasarını gösteren subklinik aterosklerozun artmış olduğu saptanmıştır (Rachapalli, Kiely and Bourke, 2009; Atzeni et al., 2014; Yong, Sanguankeo and Upala, 2019). Bartoloni ve Berardicurti Sjögren hastalarında artmış kardiyovasküler olay sıklığı olduğunu yaptıkları çalışmalarda göstermişlerdir (Bartoloni et al., 2015; Berardicurti et al., 2018). Santos SC ve ark. yaptıkları çalışmada artmış inflamatuvar belirteçlerin, ekstrasplanduler tutulumun, hipergamaglobulineminin, artmış hastalık aktivitesinin, düşük C3 düzeyinin ve glukokortikoid kullanımının SS'de kardiyovasküler hastalık gelişimi ile ilişkili faktörler olduklarını göstermişlerdir (Santos et al., 2023).

SS de koroidal kalınlık ölçülerine yönelik bir çalışmada SS tanısı olan hastalarda koroidal kalınlıkta azalma görülmüştür (Liu et al., 2022). SS hastalarında koroidin vasküler yapısı hakkında objektif sonuçlar veren KVİ ile ilgili daha önce yapılmış bir çalışmaya

rastlanmadı. Bu çalışmada SS hastalarında KVI değeri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olarak bulundu. Aktif SS hastalarının ortalama KVI değeri remisyonadaki hastalarla benzer bulundu. SS hastalarının yaşları ve hastalık süreleri ile KVI düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Literatürde SS dışı romatolojik hastalıklarla KVI'nin ilişkisini inceleyen çalışmalar vardır. M. Şimsek ve ark. Behçet tanısı olan 32 hastada yapmış oldukları çalışmada Behçet hastalığı tanısı olan hastaların KVI düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu göstermiştir (Simsek, Aksoy and Ulucakoy, 2022). A. Ağın ve ark. yaptıkları çalışmada 21 SLE hastasını ve kontrol grubunu KVI düzeyleri açısından karşılaştırmıştır. Çalışmada hasta ve kontrol grubunun arasında KVI düzeyleri açısından anlamlı bir fark görülmemiştir (Ağın *et al.*, 2019). Otuzüç hasta ile yapılan bir çalışmada skleroderma hastalarının KVI düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olduğu ortaya konulmuştur (Pieklarz *et al.*, 2023).

Stromal alan, bağ dokusu elemanlarından zengin bir dokudur ve inflamatuvar süreçlerde stromal ödeme bağlı olarak genişleme gösterir. Vogt-Koyanagi-Harada hastalarında TNF-alfa'nın artmış stromal salınımı ve artmış nitrik oksit üretimine bağlı stromal alandaki genişleme gösterilmiştir (Ağın *et al.*, 2019). Egawa ve ark. primer intraoküler lenfomada koroidde rekatif inflamatuvar hücrelerin birikimine bağlı olarak stromal alanın genişlediğini göstermişlerdir (Egawa *et al.*, 2015). İnflamatuvar sürecin etkisi ile ortaya çıkan stromal alandaki genişleme KVI'nin düşük bulunması sonucunu doğurur. SS'nin en başta bağ dokusunu etkileyen sistemik bir hastalık olması, artmış inflamatuvar mediatör üretimi ve otoantikor üretimi stromal alanda artışın ve dolayısıyla KVI'deki düşüşün nedeni olabilir.

SS hastalarında oto antikorlar ile KVI ilişkisini inceleyen bir çalışma yapılmamıştır. Bu çalışmada SS hastalarında otoantikor varlığı ile KVI arasındaki ilişki incelendi. Anti SS-A, anti

SS-B ve RF pozitifliği ile KVİ arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. ANA testi pozitif olan hastalarda negatif olanlara göre KVİ düzeyleri daha düşük saptandı.

Bu çalışmada SS hastalarında akut faz reaktanları ile KVİ arasındaki ilişki incelendiğinde ESH ve CRP değerleri ile KVİ arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Literatürde ESH ve CRP değerleri ile KVİ ilişkisini inceleyen çalışma görülmemiş olup karşılaştırma yapılabilmesi için bu alanda daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

SS kadınlarda erkeklere göre dokuz kat daha sık görülür (Bayetto and Logan, 2010). Bu çalışmada K/E oranı 12,3 olarak geldi. Literatüre benzer şekilde hastalığın kadınlarda çok daha sık görüldüğü saptandı.

Chun-Ting Chen ve ark. 136 PBK hastası ile yaptıkları çalışmada hastaların 48'inin SS tanı kriterlerini karşıladıklarını görmüşlerdir (Chen et al., 2016). Sepúlveda ve ark. 967 SS hastasını içeren çok merkezli bir çalışmada hastaların 179'unda hipotiroidi olduğunu saptamışlardır (Sepúlveda et al., 2017). Bu çalışmada da SS tanılı 40 hastadan 3'ünde PBK, 8'inde hipotiroidi saptandı.

Sepúlveda ve ark. 967 SS hastasının 663'ünde (%68) Anti SS-A pozitif, 403'ünde(%41) Anti SS-B pozitif, 718'inde(%74) ANA pozitif olduğunu göstermişlerdir (Sepúlveda et al., 2017). Bu çalışmada hastaların 24'ünde (%60) Anti SS-A pozitif, 12'sinde (%30) Anti SS-B pozitif, 33'ünde (%82) ANA pozitif olduğu görülmüştür. Hadas Ben-Eli ve ark. 88 SS tanılı hasta ile yaptıkları bir çalışmada hastaların 21'inde (%24) RF'yi pozitif bulmuşlardır (Ben-Eli et al., 2020). Bu çalışmada 40 hastanın 9'unda (%22.5) RF pozitif saptanmıştır. Otoantikör pozitiflik oranları literatürle benzer saptanmıştır.

Çok merkezli bir çalışmada 967 SS hastasının minör tükrük bezi biyopsisi sonuçları Chisholm-Mason Skoru'na göre değerlendirilmiştir. Hastaların %63'ünün Chisholm-Mason Skoru'nun grade 3 veya 4 olduğu görülmüştür (Sepúlveda et al., 2017). Bu çalışmada 40

hastanın 22'sine minör tükürük bezi biyopsisi uygulanmış olup 9'unda (%22.5) Chisholm-Mason Skoru 3-4 olarak saptandı.

Altmışbeş SS tanılı hastada yapılan bir çalışmada hastaların 15'inde (%23) lenfadenopati, 7'sinde (%10) eklem tutulumu, 24'ünde (%37) akciğer tutulumu, 51'inde (%78) hematopoetik sistem tutulumu olduğunu görmüşlerdir (Chen et al., 2020). Sepúlveda ve ark. 967 SS hastasını içeren bir çalışmada hastaların 178'inde (%18) eklem tutulumu, 48'inde (%5) akciğer tutulumu, 20'sinde (%2) renal tutulum, 96'sında (%10) cilt tutulumu, 79'unda (%8) lenfadenopati, 9'unda (%1) miyozit, 246'sında (%25) parotis bezinde şişlik olduğunu görmüşlerdir (Sepúlveda et al., 2017). Guihua Fan ve ark. 205 SS hastasında yaptıkları bir çalışmada hastaların 40'ında (%20) nörolojik tutulum saptamışlardır (Fan et al., 2021). Bu çalışmada hastaların 35'inde (%87,5) konstütisyonel semptomlar, 5'inde (%12,5) parotis bezinde şişme, 23'ünde (%57,5) eklem tutulumu, 1'inde (%2,5) lenfadenopati, 1'inde (%2,5) hematopoetik sistem tutulumu, 7'sinde (%17,5) akciğer tutulumu, 1'inde (%2,5) renal tutulum ve 5'inde (%12,5) nörolojik tutulum olduğu saptandı.

Vera Milic ve ark. yaptıkları 303 SS tanılı hastayı inceledikleri bir çalışmada hastaların cinsiyetleri, yaşları ve hastalık süreleri ile SSDAI skorlaması ile belirledikleri hastalık aktivitesi arasında anlamlı bir fark olmadığını ortaya koymuşlardır (Milic et al., 2019). Bu çalışmada da hastaların cinsiyetleri, yaşları ve hastalık süreleri ile SSDAI skorları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı.

Vera Milic ve ark. yaptıkları çalışmada hastaların anti SS-A, anti SS-B, RF ve ANA pozitifliği ile SSDAI skorları arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermişlerdir (Milic et al., 2019). Benzer şekilde bu çalışmada da hastaların anti SS-A, anti SS-B, RF ve ANA pozitifliği ile SSDAI skorları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı.

Yapılan bir çalışmada ESH ile hastalık aktivitesi arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür (Pertovaara and Korpela, 2011). Bu çalışmada SS hastalarının ESH ile SSDAI

skorlaması karşılaştırıldığında ESH ≥ 20 mm/saat olan hastaların SSDAI skorlarının ESH < 20 mm/saat olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı. Ancak SSDAI skoru ≥ 5 olan aktif hasta grubunun ortalama ESH değeri remisyondaki hastalarla benzer bulundu. Serum CRP düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamızın temel kısıtlılığı düşük hasta sayısı ile yapılmış olmasıydı. Ayrıca KVİ ölçümlerinin foveayı içine alan kısıtlı bir alanda yapılmış olması bu çalışmanın diğer bir kısıtlılığıydı. KVİ ölçümü koroidin spesifik bir alanı hakkında bilgi vermekle beraber tüm koroid alanı hakkında kesin bilgiler içermemektedir. Koroid üzerinde daha geniş bir alan üzerinden ölçümler yapılabilseydi daha farklı sonuçlar elde edilebilirdi.

Sistemik hastalıklarda kronik inflamasyonun tetiklediği makrovasküler hasara bağlı klinik tablolar ortaya çıkmadan önce subklinik vasküler etkilenmenin ortaya konulması ve tedavi edilmesi morbiditenin ve mortalitenin azaltılmasına önemli katkı sağlar. Bu çalışmada, EDİ-OCT ile KVİ değeri ölçümünün SS hastalarında non invaziv, kolay ve tekrarlanabilir bir yöntemle subklinik mikrovasküler etkilenmeyi gösterdiği ortaya konulmuştur. Çalışmamız bu konuda yapılmış ilk çalışmadır. Bu konuyla ilgili literatüre ek katkı sağlayacak daha fazla hasta sayıları ile yapılacak geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada SS tanısı ile takipli hastalarda Koroidal Vaskülerite İndeksi incelendi.

Çalışma sonunda aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

- SS hasta grubunda KVI ortalaması $0,62 \pm 0,04$, kontrol grubunun KVI ortalaması $0,69 \pm 0,02$ olarak ölçülmüştür. Hasta grubunun ortalama KVI değeri kontrol grubundan daha düşük saptanmıştır.
- SS hastalarında SSDAI skoru ≥ 5 olanlar (aktif) ile < 5 (remisyonda) olanların ortalama KVI değeri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. SSDAI skoru ile KVI değeri arasında ilişki saptanmadı.
- SS hastalarında anti SS-A, anti SS-B ve RF pozitifliği ile KVI değeri arasında ilişki saptanmadı.
- ANA pozitifliği saptanan hastaların ortalama KVI değeri negatif olanlardan daha düşük bulundu.
- SS hastalarında ESH ve CRP düzeyi ile KVI değeri arasında ilişki bulunmadı.
- SS hastalarında yaş ve cinsiyet ile KVI değeri arasında ilişki bulunmadı.
- Hastalık yılı ile KVI arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü.
- SS hastalarında anti SS-A, anti SS-B, RF ve ANA pozitifliği ile SSDAI skorları ve hastalık aktivasyonu arasında fark yoktu.
- SSDAI skorları ESH ≥ 20 mm/saat olan hastalarda daha yüksek saptandı. CRP düzeyi ile SSDAI skoru arasında ilişki saptanmadı.
- ESH ve CRP değeri ile hastalık aktivasyonu arasında ilişki yoktu.

Çalışmamız SS ile KVI ilişkisinin incelendiği ilk çalışmadır. KVI ölçümleri koroidin $1500\mu\text{m}$ 'lik kısmından yapılmıştır. Bu konuyla ilgili literatüre ek katkı sağlayacak bilimsel çalışmalara ihtiyaç vardır. Daha fazla hasta sayıları ile koroidin daha geniş bir alanında KVI

ölçümleri yapılarak sonuçların değerlendirildiği çalışmaların yapılması gerektiğini düşünüyoruz.



7. KAYNAKLAR

Ağın, A. *et al.* (2019) ‘Evaluation of Choroidal Thickness, Choroidal Vascularity Index and Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer in Patients with Juvenile Systemic Lupus Erythematosus’, *Lupus*, 28(1), pp. 44–50. Available at: <https://doi.org/10.1177/0961203318814196>.

Agrawal, R. *et al.* (2016) ‘Choroidal vascularity index as a measure of vascular status of the choroid: Measurements in healthy eyes from a population-based study’, *Scientific Reports*, 6. Available at: <https://doi.org/10.1038/srep21090>.

Agrawal, R. *et al.* (2020) ‘Exploring choroidal angioarchitecture in health and disease using choroidal vascularity index’, *Progress in Retinal and Eye Research*. Elsevier Ltd. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2020.100829>.

Akpek, E.K. *et al.* (2015) ‘Ocular and systemic morbidity in a longitudinal cohort of Sjögren’s syndrome’, *Ophthalmology*, 122(1), pp. 56–61. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.07.026>.

Akpek, E.K., Bunya, V.Y. and Saldanha, I.J. (2019) *Sjögren’s Syndrome: More Than Just Dry Eye*. Available at: www.corneajrnl.com.

Alexander, E.L. *et al.* (1994) ‘Anti-Ro(SS-A) autoantibodies in central nervous system disease associated with Sjögren’s syndrome (CNS-SS): clinical, neuroimaging, and angiographic correlates.’, *Neurology*, 44(5), pp. 899–908. Available at: <https://doi.org/10.1212/wnl.44.5.899>.

Alexander, E.L. and Provost, T.T. (1983) ‘Cutaneous manifestations of primary Sjögren’s syndrome: a reflection of vasculitis and association with anti-Ro(SSA) antibodies.’, *The Journal of investigative dermatology*, 80(5), pp. 386–91. Available at: <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12552002>.

Al-Hashimi, I. (2005) *Xerostomia Secondary to Sjögren’s Syndrome in the Elderly Recognition and Management, Drugs Aging*.

Altinkaynak, H. *et al.* (2016) ‘Choroidal Thickness in Patients with Systemic Lupus Erythematosus Analyzed by Spectral-domain Optical Coherence Tomography’, *Ocular Immunology and Inflammation*, 24(3), pp. 254–260. Available at: <https://doi.org/10.3109/09273948.2015.1006790>.

Atzeni, F. *et al.* (2014) 'New parameters for identifying subclinical atherosclerosis in patients with primary Sjögren's syndrome: a pilot study.', *Clinical and experimental rheumatology*, 32(3), pp. 361–8.

Baldini, C. and Bombardieri, S. (2016) 'Introduction: History of Sjögren's Syndrome', in *Sjogren's Syndrome: Novel Insights in Pathogenic, Clinical and Therapeutic Aspects*. Elsevier Inc., pp. 1–9. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803604-4.00001-0>.

Bartoloni, E. *et al.* (2015) 'Cardiovascular disease risk burden in primary Sjögren's syndrome: results of a population-based multicentre cohort study', *Journal of Internal Medicine*, 278(2), pp. 185–192. Available at: <https://doi.org/10.1111/joim.12346>.

Bayetto, K. and Logan, R.M. (2010) 'Sjögren's syndrome: a review of aetiology, pathogenesis, diagnosis and management.', *Australian dental journal*, pp. 39–47. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2010.01197.x>.

Bayraktar, M.F., Toprak, G. and Alkan, Y. (2024) 'The relationship between Choroidal Vascular Index and non-invasive ultrasonographic atherosclerosis predictors', *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. Elsevier B.V. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2024.104046>.

Baytaroğlu, A. *et al.* (2020) 'Choroidal vascularity index as a biomarker of systemic inflammation in childhood Polyarteritis Nodosa and adenosine deaminase-2 deficiency.', *Pediatric rheumatology online journal*, 18(1), p. 29. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12969-020-0417-3>.

Ben-Eli, H. *et al.* (2020) 'Serological and hematological characteristics of Sjogren's syndrome and dry eye syndrome patients using a novel immune serology technique', *PLoS ONE*, 15(12 December). Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244712>.

Berardicurti, O. *et al.* (2018) 'Cardiovascular Disease in Primary Sjögren's Syndrome.', *Reviews on recent clinical trials*, 13(3), pp. 164–169. Available at: <https://doi.org/10.2174/1574887113666180315130336>.

Chaaban, N., Shaver, T. and Kshatriya, S. (2022) 'Sjogren Syndrome-Associated Autonomic Neuropathy', *Cureus* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.7759/cureus.25563>.

Chen, C.T. *et al.* (2016) 'Increased risks of spontaneous bacterial peritonitis and interstitial lung disease in primary biliary cirrhosis patients with concomitant Sjögren syndrome', *Medicine (United States)*, 95(2). Available at: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002537>.

Chen, J. *et al.* (2020) 'Evaluation of soluble CD25 as a clinical and autoimmune biomarker in primary Sjögren's syndrome.', *Clinical and experimental rheumatology*, 38 Suppl 126(4), pp. 142–149.

Constantopoulos, S.H., Papadimitriou, C.S. and Moutsopoulos, H.M. (1985) 'Respiratory manifestations in primary Sjogren's syndrome. A clinical, functional, and histologic study', *Chest*, 88(2), pp. 226–229. Available at: <https://doi.org/10.1378/chest.88.2.226>.

Cornec, D. *et al.* (2012) 'B cells in Sjögren's syndrome: From pathophysiology to diagnosis and treatment', *Journal of Autoimmunity*, pp. 161–167. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2012.05.014>.

Dalvi, V., Gonzalez, E.B. and Lovett, L. (2007) 'Lymphocytic interstitial pneumonitis (LIP) in Sjögren's syndrome: A case report and a review of the literature', *Clinical Rheumatology*, 26(8), pp. 1339–1343. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10067-006-0351-x>.

Delaleu, N., Jonsson, R. and Koller, M.M. (2005) 'Sjögren's syndrome.', *European journal of oral sciences*, 113(2), pp. 101–13. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.2004.00183.x>.

Duru, N. *et al.* (2016) 'Thinning of Choroidal Thickness in Patients with Rheumatoid Arthritis Unrelated to Disease Activity', *Ocular Immunology and Inflammation*, 24(3), pp. 246–253. Available at: <https://doi.org/10.3109/09273948.2015.1024329>.

Durusoy, G.K. *et al.* (2022) 'Early choroidal structure and choroidal vascularity index change after carotid stenting.', *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, 38, p. 102748. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2022.102748>.

Egawa, M. *et al.* (2015) 'Changes of choroidal structure after treatment for primary intraocular lymphoma: retrospective, observational case series', *BMC Ophthalmology*, 15(1). Available at: <https://doi.org/10.1186/s12886-015-0127-7>.

Emamian, E.S. *et al.* (2009) 'Peripheral blood gene expression profiling in Sjögren's syndrome', *Genes and Immunity*, 10(4), pp. 285–296. Available at: <https://doi.org/10.1038/gene.2009.20>.

Fan, G. *et al.* (2021) 'Neurological Involvement in Patients with Primary Sjögren's Syndrome', *Journal of Clinical Rheumatology*, 27(2), pp. 50–55. Available at: <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000001128>.

Fox, R.I. (2005) 'Sjögren's syndrome', *The Lancet*, 366(9482), pp. 321–331. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66990-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66990-5).

Fox, R.I. and Liu, A.Y. (2006) 'Sjögren's syndrome in dermatology', *Clinics in Dermatology*, 24(5), pp. 393–413. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2006.07.005>.

Freeman, S.R.M. *et al.* (2005) 'Ear, Nose, and Throat Manifestations of Sjögren's Syndrome: Retrospective Review of a Multidisciplinary Clinic', *The Journal of Otolaryngology*, 34(01), p. 20. Available at: <https://doi.org/10.2310/7070.2005.00020>.

van Ginkel, M.S. *et al.* (2020) 'Imaging in primary sjögren's syndrome', *Journal of Clinical Medicine*. MDPI, pp. 1–21. Available at: <https://doi.org/10.3390/jcm9082492>.

Gordon, T.P. *et al.* (2001) 'Autoantibodies in primary Sjögren's syndrome: new insights into mechanisms of autoantibody diversification and disease pathogenesis.', *Autoimmunity*, 34(2), pp. 123–32. Available at: <https://doi.org/10.3109/08916930109001960>.

Griffin, J.W. *et al.* (1990) *Ataxic Sensory Neuropathy and Dorsal Root Ganglionitis Associated with Sjögren's Syndrome*.

Guellec, D. *et al.* (2015) 'ANCA-associated vasculitis in patients with primary Sjögren's syndrome: Detailed analysis of 7 new cases and systematic literature review', *Autoimmunity Reviews*. Elsevier B.V., pp. 742–750. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.04.009>.

Güngör, S.G. *et al.* (2014) 'Choroidal thickness in ocular sarcoidosis during quiescent phase using enhanced depth imaging optical coherence tomography', *Ocular Immunology and Inflammation*, 22(4), pp. 287–293. Available at: <https://doi.org/10.3109/09273948.2014.920034>.

Gustafson, B. and Smith, U. (2006) 'Cytokines promote Wnt signaling and inflammation and impair the normal differentiation and lipid accumulation in 3T3-L1 preadipocytes', *Journal of Biological Chemistry*, 281(14), pp. 9507–9516. Available at: <https://doi.org/10.1074/jbc.M512077200>.

Hernandez-Molina, G. *et al.* (2012) 'Early and late extraglandular manifestations in primary Sjögren's syndrome.', *Clinical and experimental rheumatology*, 30(3), p. 455.

Ienopoli, S. and Carsons, S.E. (2014) 'Extraglandular manifestations of primary Sjögren's syndrome', *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. W.B. Saunders, pp. 91–99. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.coms.2013.09.008>.

Jonsson, R. *et al.* (2002) 'Current issues in Sjögren's syndrome', *Oral Diseases*, pp. 130–140. Available at: <https://doi.org/10.1034/j.1601-0825.2002.02846.x>.

Kalk, W.W.I. (2002) 'Sialometry and sialochemistry: a non-invasive approach for diagnosing Sjögren's syndrome', *Annals of the Rheumatic Diseases*, 61(2), pp. 137–144. Available at: <https://doi.org/10.1136/ard.61.2.137>.

Kanellopoulos, P., Baltoyiannis, C. and Tzioufas, A.G. (2002) 'Primary Sjögren's syndrome associated with inclusion body myositis.', *Rheumatology (Oxford, England)*, 41(4), pp. 440–4. Available at: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/41.4.440>.

Kassan, S.S. (2001) 'Managing dry eyes and dry mouth in Sjögren's syndrome.', *The American journal of managed care*, 7(14 Suppl), pp. S444-50.

Kassan, S.S. and Moutsopoulos, H.M. (2004) 'Clinical Manifestations and Early Diagnosis of Sjögren Syndrome', *Archives of Internal Medicine*, 164(12), p. 1275. Available at: <https://doi.org/10.1001/archinte.164.12.1275>.

Kittridge, A., Routhouska, S.B. and Korman, N.J. (2011) 'Dermatologic manifestations of Sjögren syndrome', *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 15(1), pp. 8–14. Available at: <https://doi.org/10.2310/7750.2010.09033>.

Koh, L.H.L. *et al.* (2017) 'Choroidal vascular changes in age-related macular degeneration', *Acta Ophthalmologica*, 95(7), pp. e597–e601. Available at: <https://doi.org/10.1111/aos.13399>.

Kokosi, M., Riemer, E.C. and Highland, K.B. (2010) 'Pulmonary Involvement in Sjögren Syndrome', *Clinics in Chest Medicine*. W.B. Saunders, pp. 489–500. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2010.05.007>.

Kruize, A.A. *et al.* (1993) *Hydroxychloroquine treatment for primary Sjogren's syndrome: a two year double blind crossover trial*, *Annals of the Rheumatic Diseases*. Available at: <http://ard.bmj.com/>.

Leonardi, A. *et al.* (2016) 'Efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in the treatment of severe dry eye disease: A multicenter randomized trial', *European Journal of Ophthalmology*, 26(4), pp. 287–296. Available at: <https://doi.org/10.5301/ejo.5000779>.

Leppilahti, M. *et al.* (2003) 'Interstitial cystitis-like urinary symptoms among patients with Sjögren's syndrome: a population-based study in Finland.', *The American journal of medicine*, 115(1), pp. 62–5. Available at: [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(03\)00257-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(03)00257-2).

Li, S. *et al.* (2019) 'Choroidal vascular changes in internal carotid artery stenosis: A retrospective cohort study in chinese population', *BMC Ophthalmology*, 19(1). Available at: <https://doi.org/10.1186/s12886-019-1218-7>.

Liu, R. *et al.* (2022) 'Optical Coherence Tomography Angiography Biomarkers of Retinal Thickness and Microvascular Alterations in Sjogren's Syndrome', *Frontiers in Neurology*, 13. Available at: <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.853930>.

Liu, S. *et al.* (2023) 'Association between atherosclerosis and primary Sjogren's syndrome: A cross-sectional study.', *Health science reports*, 6(10), p. e1638. Available at: <https://doi.org/10.1002/hsr2.1638>.

Lutty, G.A. and McLeod, D.S. (2018) 'Development of the hyaloid, choroidal and retinal vasculatures in the fetal human eye', *Progress in Retinal and Eye Research*. Elsevier Ltd, pp. 58–76. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.10.001>.

Milic, V. *et al.* (2019) 'Disease activity and damage in patients with primary Sjogren's syndrome: Prognostic value of salivary gland ultrasonography', *PLoS ONE*, 14(12). Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226498>.

Mori, K. *et al.* (2005) 'The wide spectrum of clinical manifestations in Sjögren's syndrome-associated neuropathy', *Brain*, 128(11), pp. 2518–2534. Available at: <https://doi.org/10.1093/brain/awh605>.

Moutsopoulos, H.M. (2014) 'Sjögren's syndrome: A forty-year scientific journey', *Journal of Autoimmunity*. Academic Press, pp. 1–9. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.001>.

Noseworthy, J.H. *et al.* (1989) *The Prevalence of Primary Sjogren's Syndrome in a Multiple Sclerosis Population*.

Oldstone, M.B.A. (1998) 'Molecular mimicry and immune-mediated diseases', *The FASEB Journal*, 12(13), pp. 1255–1265. Available at: <https://doi.org/10.1096/fasebj.12.13.1255>.

Ostuni, P. *et al.* (2002) '[Prevalence and clinical features of fibromyalgia in systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis and Sjögren's syndrome].', *Minerva medica*, 93(3), pp. 203–9.

Parambil, J.G. *et al.* (2006) 'Interstitial lung disease in primary Sjögren syndrome', *Chest*, 130(5), pp. 1489–1495. Available at: <https://doi.org/10.1378/chest.130.5.1489>.

Pavlakis, P.P. *et al.* (2012) 'Peripheral neuropathies in Sjögren's syndrome: A critical update on clinical features and pathogenetic mechanisms', *Journal of Autoimmunity*, 39(1–2), pp. 27–33. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2012.01.003>.

Pertovaara, M. and Korpela, M. (2011) 'Serum 2 microglobulin correlates with the new ESSDAI in patients with Sjogren's syndrome', *Annals of the Rheumatic Diseases*, 70(12), pp. 2236–2237. Available at: <https://doi.org/10.1136/ard.2011.153098>.

Pflugfelder, S.C. (1996) *DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF DRY EYE CONDITIONS*, *Adv Dent Res W(l)*.

Pieklarz, B. *et al.* (2023) 'Peripapillary choroidal vascularity index and thickness in patients with systemic sclerosis', *Frontiers in Medicine*, 10. Available at: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1273438>.

Pirildar, T. *et al.* (2005) 'Endothelial dysfunction in patients with primary Sjögren's syndrome.', *Rheumatology international*, 25(7), pp. 536–9. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00296-005-0599-5>.

Rachapalli, S.M., Kiely, P.D. and Bourke, B.E. (2009) 'Prevalence of abnormal ankle brachial index in patients with primary Sjogren's syndrome.', *Clinical rheumatology*, 28(5), pp. 587–90. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10067-009-1099-x>.

Ramos-Casals, M. *et al.* (2004) 'Cutaneous Vasculitis in Primary Sjögren Syndrome: Classification and Clinical Significance of 52 Patients', *Medicine*, 83(2), pp. 96–106. Available at: <https://doi.org/10.1097/01.md.0000119465.24818.98>.

Ramos-Casals, M. *et al.* (2008) 'Primary Sjögren syndrome in Spain: Clinical and immunologic expression in 1010 patients', *Medicine*, 87(4), pp. 210–219. Available at: <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e318181e6af>.

Reiner, A. *et al.* (2018) 'Neural control of choroidal blood flow', *Progress in Retinal and Eye Research*. Elsevier Ltd, pp. 96–130. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.12.001>.

Romero-Rangel, T. *et al.* (2000) *Gas-permeable Scleral Contact Lens Therapy in Ocular Surface Disease*.

Santos, C.S. *et al.* (2023) 'Risk factors for cardiovascular disease in primary Sjögren's syndrome (pSS): a 20-year follow-up study.', *Clinical rheumatology*, 42(11), pp. 3021–3031. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10067-023-06686-6>.

Sarkar, P.K. *et al.* (2009) 'Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome.', *The Indian journal of chest diseases & allied sciences*, pp. 93–101. Available at: <https://doi.org/10.1164/rccm.200403-417oc>.

Scofield, R.H. (2011) 'Vasculitis in Sjögren's syndrome', *Current Rheumatology Reports*, 13(6), pp. 482–488. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11926-011-0207-5>.

Segal, B., Carpenter, A. and Walk, D. (2008) 'Involvement of Nervous System Pathways in Primary Sjögren's Syndrome', *Rheumatic Disease Clinics of North America*, pp. 885–906. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2008.08.001>.

Seo, W.W. *et al.* (2022) 'Choroidal vascularity index of patients with coronary artery disease', *Scientific Reports*, 12(1). Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07120-8>.

Sepúlveda, J.I.R. *et al.* (2017) 'Long-term follow-up in primary Sjögren's syndrome reveals differences in clinical presentation between female and male patients', *Biology of Sex Differences*, 8(1). Available at: <https://doi.org/10.1186/s13293-017-0146-6>.

Seror, R. *et al.* (2015) 'EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide', *RMD Open*, 1, p. 22. Available at: <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2014>.

De Seze, J. *et al.* (2001) *The prevalence of Sjögren syndrome in patients with primary progressive multiple sclerosis*.

Shearn, M.A. (1972) 'Sjögren's syndrome.', *Seminars in arthritis and rheumatism*, 2(2), pp. 165–90. Available at: [https://doi.org/10.1016/0049-0172\(72\)90008-x](https://doi.org/10.1016/0049-0172(72)90008-x).

Shiboski, C.H. *et al.* (2017) '2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts', *Arthritis and Rheumatology*, 69(1), pp. 35–45. Available at: <https://doi.org/10.1002/art.39859>.

Shiboski, S.C. *et al.* (2012) 'American College of rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: A data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort', *Arthritis Care and Research*, 64(4), pp. 475–487. Available at: <https://doi.org/10.1002/acr.21591>.

Simsek, M., Aksoy, M. and Ulucakoy, R.K. (2022) 'Evaluation of retinal and choroidal microcirculation in Behçet's disease', *Eye (Basingstoke)*, 36(7), pp. 1494–1499. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41433-022-01932-8>.

Srivastava, A. and Makarenkova, H.P. (2020) 'Innate immunity and biological therapies for the treatment of sjögren's syndrome', *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG, pp. 1–45. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms21239172>.

Stefanski, A.L. *et al.* (2017) 'The diagnosis and treatment of Sjögren's syndrome', *Deutsches Arzteblatt International*, 114(20). Available at: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0354>.

Stewart, C.M. *et al.* (2008) 'Labial salivary gland biopsies in Sjögren's syndrome: still the gold standard?', *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 106(3), pp. 392–402. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2008.04.018>.

Taiym, S., Haghghat, N. and Al-Hashimi, I. (2004) 'A comparison of the hormone levels in patients with Sjogren's syndrome and healthy controls', *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 97(5), pp. 579–583. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2003.10.033>.

Thanou-Stavraki, A. and James, J.A. (2008) 'Primary Sjogren's syndrome: current and prospective therapies.', *Seminars in arthritis and rheumatism*, 37(5), pp. 273–92. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2007.06.002>.

Tishler, M. *et al.* (1997) *Saliva: An Additional Diagnostic Tool in Sjögren's Syndrome*.

Tishler, M. *et al.* (2001) 'Clinical and immunological characteristics of elderly onset Sjögren's syndrome: a comparison with younger onset disease.', *The Journal of rheumatology*, 28(4), pp. 795–7.

Vitali, C. *et al.* (2007) 'Sjögren's syndrome disease damage index and disease activity index: Scoring systems for the assessment of disease damage and disease activity in Sjögren's syndrome, derived from an analysis of a cohort of Italian patients', *Arthritis and Rheumatism*, 56(7), pp. 2223–2231. Available at: <https://doi.org/10.1002/art.22658>.

Walker, J. *et al.* (2003) 'Increased severity of lower urinary tract symptoms and daytime somnolence in primary Sjögren's syndrome.', *The Journal of rheumatology*, 30(11), pp. 2406–12.

Wang, H. *et al.* (2017) 'Analysis of Clinical Characteristics of Immune-Related Dry Eye', *Journal of Ophthalmology*, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1155/2017/8532397>.

Yamadori, I. *et al.* (2002) 'Nonspecific interstitial pneumonia as pulmonary involvement of primary Sjögren's syndrome', *Rheumatology International*, 22(3), pp. 89–92. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00296-002-0204-0>.

Yazisiz, V. *et al.* (2010) 'Lung involvement in patients with primary Sjögren's syndrome: What are the predictors?', *Rheumatology International*, 30(10), pp. 1317–1324. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00296-009-1152-8>.

Yong, W.C., Sanguankeo, A. and Upala, S. (2019) 'Association between primary Sjogren's syndrome, arterial stiffness, and subclinical atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis.', *Clinical rheumatology*, 38(2), pp. 447–455. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4265-1>.

8. EKLER

EK-1: HASTA BİLGİ FORMU

HASTANIN ADI-SOYADI:

DOĞUM TARİHİ:

CİNSİYETİ:

MESLEK:

TELEFON NO:

BOY-KİLO:

	VAR	YOK
AĞIZ KURULUĞU		
GÖZ KURULUĞU		
SHİRMER TESTİ		
DUDAK BİYOPSİSİ (EVRE 3-4)		
ANTİ SS-A VE/VEYA ANTİ SS-B POZİTİFLİĞİ		

HASTALIK TANI KONULMA TARİHİ:

EK HASTALIKLAR:

KULLANDIĞI İLAÇLAR:

AİLE ÖYKÜSÜ: VAR: YOK:

SEDİMANASYON:

CRP:

ÜRE:

KRE:

SODYUM:

POTASYUM:

PH:

PCO2:

HCO3:

LAC:

WBC:

NEU:

LYM:

HB:

PLT:

NEU/ALB:

ANA:

RF:

ANTİ SS-A:

ANTİ SS-B:

C3:

C4:

SPOT İDRAR PRT/KRE:

KOROİDAL VASKÜLERİTE İNDEKSİ:

EK-2: SJÖGREN SENDROMU HASTALIK AKTİVİTE İNDEKSİ (SSDAI)

Konstitüsyonel Skorlaması:

- 0: Yorgunluk yok
- 1: Yorgunluk var
- 0: Yorgunlukta artış yok
- 1: Yorgunlukta artış var

Glandüler Tutulum Skorlaması:

- 0: Parotiste şişme yok
- 3: Parotiste şişme var

Artiküler Tutulum Skorlaması:

- 0: İnflamatuar ağrı ve şişlik kötüleşme yok
- 2: >1 eklemden inflamatuar ağrı veya ağrının şiddetinde artış

Hematolojik Tutulum Skorlaması:

- 0: >3500mm³ lökosit ,>1000mm³ lenfosit
- 1: <3500mm³ lökosit ,<1000mm³ lenfosit

Lenf bezi ve Splenomegali Tutulum Skorlaması:

- 0: Lenfadenopati veya splenomegali yok
- 2: Lenfadenopati veya splenomegali var

Plöröpulmoner Tutulum Skorlaması:

- 0: Plörezi yok, buzlu cam CT de yok
- 4: Plörezi var, buzlu cam görünümü CT de mevcut

Vaskülitik Tutulum Skorlaması:

- 0: Vaskülit yok
- 3: Yeni çıkan veya kötüleşen vaskülitik döküntü var

Renal Aktivite Skorlaması:

- 0: Proteinüri yok, GFR normal, kreatinin normal
- 2: GFR de düşme, >0.5 gr/gün proteinüri, glomerüler ve interstisyel değişiklikler var

Periferik Nöropati Skorlaması:

- 0: Nöropati yok
- 1: < 6 ay içinde saptanan periferik nöropati (emg ile)

(SSDAI skoru ≥ 5 olan hastalar aktif SS hastası olarak kabul edilirken SSDAI <5 olan hastalar SS için remisyonunda kabul edilecektir.)

TOPLAM SKOR:

AKTİF HASTALIK: VAR: YOK: