



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**SJÖGREN SENDROMLU HASTALARDA GALEKTİN 3
DÜZEYİNİN İNFLAMATUAR MARKIRLAR, ORGAN
TUTULUMU VE HASTALIK AKTİVİTESİ
İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Merve GENCER BİRBİLEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**SJÖGREN SENDROMLU HASTALARDA GALEKTİN 3
DÜZEYİNİN İNFLAMATUAR MARKIRLAR, ORGAN
TUTULUMU VE HASTALIK AKTİVİTESİ
İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Merve GENCER BİRBİLEN

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Şükran ERTEN**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini paylaşan, değerli fikirleri ile çalışmama yön veren, tezimin hazırlanmasında her aşamada yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen değerli tez danışman hocam Romatoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. şükran ERTEN'e, tez düzenleme sürecinde desteğini esirgemeyen Uzm. Dr. Berkan ARMAĞAN'a,

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimi ile her zaman yanımda olan değerli hocam Doç. Dr. İhsan ATEŐ ve Doç. Dr. Emin GEMCİOĞLU'na,

Ankara şehir Hastanesindeki uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, yakın destek ve ilgilerini gördüğüm tüm saygıdeğer hocalarıma, uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma, beni yetiştiren ve daima destek olan canım annem Tezcan GENCER ve canım babam Abdullah GENCER'e, biricik kardeşlerim Elif Tuğçe ERDOĞAN ve Hande GENCER'e ve bu süreçte bana büyük destek veren her zaman yanımda olan eşim Yunus Emre BİRBİLEN'e çok teşekkür ederim.

Dr. Merve GENCER BİRBİLEN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. SJÖGREN SENDROMU	4
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	4
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Etiyoloji	5
2.1.3.1. Genetik faktörler.....	5
2.1.3.2. Viral etkenler	5
2.1.3.3. Hormonal.....	6
2.1.4. Patogenez	6
2.1.5 Klinik Belirti ve Bulgular	8
2.1.5.1. Glanduler bulgular.....	8
2.1.5.2. Ekstraglandüler bulgular	10
2.1.6. Laboratuvar bulguları	18
2.1.7. Tanı testleri	19
2.1.8. Tanı	21
2.1.8.1. Sınıflandırma kriterleri	21
2.1.9. Ayırıcı Tanı.....	23
2.1.10. Tedavi	27
2.2. GALEKTİN-3 MOLEKÜLÜ	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	34

4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	53
7. KAYNAKLAR	54
8. ÖZGEÇMİŞ.....	71



KISALTMALAR

ACR	: Amerikan Romatoloji Birliği (<i>American College of Rheumatology</i>)
ACPA / anti-CCP	: Anti sitrulin peptid / protein antikorlar
AECG	: Amerikan-Avrupa Konsensus Kriterleri (<i>American-European Consensus Group classification criteria</i>)
ANA	: Anti-nükleer antikor
AIDS	: Akkiz immün yetmezlik sendromu
BALT	: Bronş ilişkili lenfoid doku
BDH	: Bağ doku hastalığı
BUT	: Gözyaşı kırılma zamanı (<i>tear-break up time</i>)
Bx	: Biyopsi
CMV	: Cytomegalovirus
CRP	: C-reaktif protein
COP	: Kriptojenik organize pnömoni
CVID	: Common variable immun yetmezlik
DILS	: Diffuz infiltratif lenfositoz
DM	: Diyabetes Mellitus
EBV	: Epstein-Barr virüsü
ELİSA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
ENA	: Ekstrakte nükleer antijen antikorları
ESR	: Eritrosit sedimentasyon hızı
EULAR	: Romatizma karşıtı Avrupa Ligi (<i>the European League Against Rheumatism</i>)
fs	: Fokus skoru
GAL-3	: Galektin-3
HCV	: Hepatit C virüsü
HIV	: İnsan immün yetmezlik virüsü
HLA	: Human lökosit antijen
HRCT	: Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi
HTLV	: İnsan T lenfotropik virüsü
IAH	: İnterstisyel Akciğer Hastalığı
IFN	: İnterferon

IFA	: İmmun floresan assay
KCS	: Keratokonjunktivitis sicca
kg	: kilogram
LIP	: Lenfositik intertisyel pnömoni
MALT	: Mukoza ilişkili lenfoid doku
MR	: Manyetik rezonans görüntüleme
MRCP	: Manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi
MSGB	: Minör salivar gland biyopsisi
mg	: miligram
NHL	: Nonhogkin Lenfoma
NSAİ	: Non-streoid anti inflamatuvar
NSIP	: Nonspesifik intertisyel pnömoni
PBS	: Primer biliyer siroz
PSK	: Primer sklerozan kolanjit
pSS	: Primer Sjögren Sendromu
RA	: Romatoid artrit
RF	: Romatoid faktör
RTA	: Renal tubuler asidoz
OA	: Osteoartrit
OSS	: Oküler boyanma skoru (<i>Ocular staining score</i>)
SICCA	: Sjögren Uluslararası Klinik İttifakı (<i>Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance</i>)
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
SS	: Sjögren Sendromu
sSS	: Sekonder Sjögren Sendromu
SSS	: Santral sinir sistemi
SPSS	: <i>Statistical Package for Social Sciences</i>
std	: Standart
UIP	: Usual intertisyel pnömoni
USG	: Ultrasonografi
UWSF	: Uyarılmamış tükürük akım hızı (<i>unstimulated whole salivary flow rate</i>)

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Tükürük bezi biyopsisinde Chisholm-Mason evrelemesi	20
Tablo 2.	Amerikan–Avrupa Konsensus Kriterleri (AECG).....	21
Tablo 3.	Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) Sjögren sınıflama kriterleri- 2012	22
Tablo 4.	ACR / EULAR Sjögren sınıflandırma kriterleri 2016	23
Tablo 5.	Sjögren Sendromu ayırıcı tanısı	24
Tablo 6.	Hastaların demografik özellikleri.....	35
Tablo 7.	Kontrol grubu ve Sjögren sendromunda Galektin-3 düzeylerinin dağılımı	36
Tablo 8.	Hastaların demografik özellikleri ile Galektin-3 düzeyleri arasındaki ilişki.....	37
Tablo 9.	Hastaların klinik özellikleri.....	38
Tablo 10.	Hastaların klinik özellikleri ile Galektin-3 düzeyleri arasındaki ilişki ...	39
Tablo 11.	Hastaların laboratuvar bulguları ve galektin-3 düzeyi ile ilişkileri.....	41
Tablo 12.	Hastalık aktivitesi ve bileşenleri	42
Tablo 13.	Hastalık aktivitesi ve bileşenleri ile Galektin-3 arasındaki ilişki.....	43
Tablo 14.	Hastalık semptomları ve Galektin-3 düzeyi ile ilişkileri.....	44

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1.** Alfabetik sıraya göre Gal-3 molekülünün rol oynadığı düşünölen hastalıklar 31
- Şekil 2.** Galektin-3 düzeylerinin Sjögren sendromu tahmin etmede tanısal performansı..... 36



ÖZET

Amaç: Sjögren Sendromu (SS), azalmış gözyaşı ve tükürük bezi fonksiyonu ile seyreden kronik inflamatuvar otoimmün bir hastalıktır. Bazı inflamatuvar hastalıklarda artmış serum Galektin-3 seviyelerinde artış gösterilmiş ve bunun hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Çalışmamızın amacı pSS hastalarında Galektin-3 seviyelerinin değerlendirilmesi ile inflamatuvar markırlar, organ tutulumu ve hastalık aktivite indeksi ile ilişkisini araştırarak Galektin-3 molekülünün ileride tanı ve tedavide kullanılabilir bir belirteç olarak kullanımı sağlamaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Ankara Bilkent Şehir Hastanesi İç hastalıkları ve Romatoloji Kliniği' ne son 6 ay içinde başvurmuş 18-65 yaş arası, 2016 ACR kriterlerine göre Primer Sjögren Sendromu tanısı almış gebe olmayan, aktif enfeksiyon ve malignite öyküsü olmayan 48 hasta dahil edilmiştir. Kontrol grubuna ise Dahiliye-Romatoloji polikliniğine başvuran, 18-65 yaş arasında kronik hastalığı olmayan 40 sağlıklı gönüllü birey dâhil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), klinikopatolojik bilgileri ve laboratuvar değerleri ile ESSDAI skoru hesaplanmıştır. Romatoloji poliklinik epikrizleri, yeniden değerlendirme notları, hastalar ile görüşülerek edinilen anamnez ve fizik muayene bulguları kaydedilmiştir.

Hastalar ve kontrol grubunun demografik bilgileri (yaş, cinsiyet); hasta grubunun aile öyküsü, boy ve kilosu, sigara kullanımı, tanı yaşı, semptom başlama yaşı, hastalık süresi, tedavileri, ESSDAI hastalık aktivite indeksleri, laboratuvar değerleri [WBC, nötrofil, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), SS-A, SS-B, ds-DNA, romatoid faktör (RF), anti-siklik sitriline peptid (anti-CCP), idrarda protein miktarı, anti-nükleer antikor (ANA)], klinik bulguları (ağız kuruluğu, göz kuruluğu, disparoni, artralji, retroorbital kitle, Raynaud fenomeni) ESSDAI hastalık aktivite indeksi tespit edilip kaydedildi. Hastaların klinik takibinde rutin olarak kullanılan parametrelere ek olarak serum Galektin-3 düzeyi Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemi ile ölçüldü.

Bulgular: Çalışmamıza 48 pSS tanılı hasta ve 40 sağlıklı kontrol grubu alındı. pSS tanılı hastalarda serum Galektin-3 düzeyi ortalaması 2,0 ng/mL(1,0-5,1), kontrol

grubunun serum Galektin-3 düzeyi ortalaması 2,1ng/mL(0,9-7,5) olarak görüldü. Hastalar demografik özellikleri, sigara kullanımı, hastalık süresi, tanı yaşı, sabah tutukluluğu süresine göre de gruplandırıldı ve istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Yapılan çalışmada hastalar ESSDAI hastalık aktivite indekslerine göre düşük, orta, yüksek hastalık aktivitesine sahip olmasına göre sınıflandırıldı. Hastaların hastalık aktivite durumu ile Galektin-3 düzeyi arasında anlamlı fark saptanmadı. Göz damlası kullanan hastalarda Galektin-3 düzeyi normal popülasyona göre düşük saptandı. İncelenen laboratuvar tetkiklerinden ANA pozitif hastalarda negatif olanlara göre serum Galektin-3 düzeyi daha yüksek saptandı. Bakılan diğer laboratuvar sonuçları ile anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuç: İnflamasyon belirteci olarak kullanılabilen Galektin-3 molekülü ANA pozitif hastalarda negatif olanlara göre daha yüksek saptanmıştır. Göz damlası kullanan hastalarda Galektin-3 düzeyi normal popülasyona göre düşük saptanmıştır. pSS tanılı hastalar ile kontrol grubu arasındaki Galektin-3 düzeyi anlamlı istatistiksel fark göstermemiştir. Literatür taraması yapıldığında SS hastalarda Galektin-3 düzeyinin arttığına dair sadece bir çalışma mevcut olup daha kapsamlı bir çalışmanın literatüre önemli katkısının olabileceğini ve SS tedavisinde yeni ajanların geliştirilmesinde yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Sjögren sendromu, İnflamasyon, Galektin-3

ABSTRACT

Objective: Sjögren's Syndrome (SS) is a chronic inflammatory autoimmune disease characterized by reduced tear and saliva gland function. Increased serum Galectin-3 levels have been demonstrated in some inflammatory diseases and it has been found to be associated with disease activity. The aim of our study is to evaluate Galectin-3 levels in pSS patients and investigate its relationship with inflammatory markers, organ involvement, and disease activity index, in order to establish the potential use of Galectin-3 as a diagnostic and therapeutic marker in the future.

Materials and Methods: Our study included 48 patients aged 18-65 years, who applied to Ankara Bilkent City Hospital Internal Medicine and Rheumatology Clinic in the last 6 months, were diagnosed with Primary Sjögren's Syndrome according to 2016 ACR criteria, were not pregnant, and had no history of active infection or malignancy. In the control group, 40 healthy volunteers between the ages of 18-65, who applied to the Internal Medicine-Rheumatology Polyclinic and had no chronic disease, were included. Demographic information (age, gender), clinicopathological information and laboratory values of the patient and control groups and ESSDAI score were calculated. Rheumatology clinic summaries, reassessment notes, anamnesis, and physical examination findings obtained by talking to the patients were recorded. Demographic information of patients and control group (age, gender); family history, height and weight, smoking status, age at diagnosis, age at symptom onset, disease duration, treatments, ESSDAI disease activity indices, laboratory values [WBC, neutrophils, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C reactive protein (CRP), SS-A, SS-B, ds-DNA, rheumatoid factor (RF), anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP), urine protein level, anti-nuclear antibody (ANA)], clinical findings (dry mouth, dry eyes, dyspareunia, arthralgia, retroorbital mass, Raynaud's phenomenon) were determined and recorded. In addition to the routine parameters used in the clinical follow-up of patients, serum Galectin-3 level was measured using the Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) method.

Findings: A total of 48 patients with pSS and 40 healthy control subjects were included in our study. The mean serum Galectin-3 level was 2.0 ng/mL (range, 1.0-

5.1) in patients with pSS and 2.1 ng/mL (range, 0.9-7.5) in the control group. Patients were grouped according to demographic characteristics, smoking status, duration of disease, age at diagnosis, and duration of morning stiffness, but no statistically significant differences were found. Patients were also classified according to their disease activity levels based on the ESSDAI disease activity index, but no significant differences were found between disease activity status and Galectin-3 levels. Galectin-3 levels were found to be lower in patients using eye drops compared to the normal population. In terms of the laboratory tests evaluated, serum Galectin-3 levels were found to be higher in ANA-positive patients than in ANA-negative patients, but no significant differences were found in other laboratory results.

Conclusion: Galectin-3 molecule, which is predicted to be a marker of inflammation, was found to be higher in ANA-positive patients than in ANA-negative patients. However, there was no statistically significant difference in Galectin-3 levels between patients with pSS and the control group. A literature search revealed only one study reporting increased Galectin-3 levels in patients with SS, and we believe that a more comprehensive study could make an important contribution to the literature and provide guidance for the development of new agents for SS treatment.

Keywords: Sjögren's syndrome, inflammation, Galectin-3.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sjögren Sendromu (SS), gözyaşı ve tükürük bezlerinin işlevini azalması sonucu ortaya çıkan otoinflamatuar süregelen seyirli bir hastalıktır ^{1,2}. Çoklu sistemleri etkilemesi nedeniyle oldukça farklı belirtilerle başvurabilirler. Hastalığın prezentasyonu gland tutulumuna ait semptomlar ve gland dışı olarak iki başlığa ayrılır. Gland tutulumuna ait bulgular, gözde kuruluk (keratokonjonktivitis sikka) ve ağızda kuruluk (ksrostomi) yani sicca semptomlarına yol açar. Ekzokrin glandlar dışında akciğerler, karaciğer, kalp, deri, pankreasa ek olarak gastrointestinal sistem, ürogenital sistem, merkezi ve periferik sinir sisteminin de dâhil olduğu birçok sistem tutulumu ile karşımıza çıkabilir ³. Hafif ve orta hastalık kliniğine sahip olanlarda gözde kuruluk, ağızda kuruluk şikâyetleri, az titrede ANA pozitif, miyalji, halsizlik, azalmış mental aktivite olabilirken, ağır hastalık kliniğine sahip olanlar, tükürük gland hiperplazisi, anti-Ro-SSA ve anti-La-SS-B antikor varlığı, hipokomplementemi, kriyoglobulinemi, Non-hodgkin Lenfoma ve diğer gland dışı semptomlar ile ortaya çıkabilir. Hastalığa sahip olanların az bir kısmında göz ve ağızda kuruluk olmaksızın ANA ve anti Ro-SSA antikor varlığı ile özellikle gland dışı tutulum görülebilir.

SS, yalnız başına Primer Sjögren Sendromu (pSS), ek romatolojik tanı varlığında ise sekonder Sjögren Sendromu (sSS) şeklinde isimlendirilir. Sekonder SS, öncelikle sistemik lupus ve romatoid artrit (RA) olmak üzere birçok romatizmal hastalıkla beraber görülmektedir. En sık 5 ve 6. dekat arasında görülmekte olup kadın cinsiyet baskınlığı mevcuttur. Adolesan hasta grubu dâhil, genç popülasyonun da var olduğu bir yaş grubu skalasında görülebilmektedir. Hem erkek hem kadın cinsiyette görülebilmektedir. Kadınlarda erkeklere oranla dokuz kat daha fazla görülmektedir. pSS sıklığı %0,6 - %4 aralığında değişmektedir ⁴⁻⁶.

Hastalığa özgün spesifik bulgu ve markırların yokluğu nedeniyle SS tanısı zor koyulan bir hastalıktır. Bundan dolayı yıllar içerisinde birçok sınıflama kriteri geliştirilmiştir ve kriterler içerisinde en çok kullanılanı 2002 yılında geliştirilen Amerika Avrupa Konsensus Grubu (AECG) sınıflama kriterleridir⁷.

EULAR Sjögren sendromu (SS) hastalık aktivite indeksi (ESSDAI), primer Sjögren sendromunda hastalık aktivitesini ölçen klinik bir indekstir, bu klinik aktivite

indeksi içinde yer alan parametreler cilt, solunum, renal, eklem, kas, periferik sinir sistemi (PNS), merkezi sinir sistemi (CNS), hematolojik, glandüler, lenfadenomegaliler gibi organ ve sistem tutulumlarını içermektedir. Her organ tutulumunun düzeyine göre bir puanlama sistemi yapılmıştır⁸.

Önceki çalışmalar, romatizmal hastalıklara sıklıkla akut faz proteinlerinin konsantrasyonundaki değişikliklerle kendini gösteren kronik bir enflamatuar sürecin eşlik ettiğini göstermiştir⁹. Otoimmün birçok hastalık artmış bir inflammatuar yanıt, yoğun fibrozis gelişimini ve hücre dışı matris moleküllerinin (örneğin, kemokinler, sitokinler, büyüme faktörleri, proteinler) birikmesini teşvik etmektedir^{10,11}.

Galektin-3, yaklaşık moleküler ağırlığı 30.000 kiloDalton olan galaktosid bağlayıcı lektin ailesinin bir üyesidir¹². Fosforilasyon alanını içeren N-terminal etki alanı ve karbonhidrat tanıma etki alanına sahip C-terminal etki alanı (CRD) olmak üzere iki yapısal etki alanı bulunmaktadır. İnsan genomunda, bu kısım kromozom 14 üzerinde bulunan tek bir gen LGALS3 tarafından kodlanmıştır. Galektin-3 ağırlıklı olarak sitoplazmada bulunur, ancak hücre çekirdeğinde de tespit edilmiştir, bu da bu proteinin çok işlevli olduğunu düşündürmektedir. Sonuç olarak, Galektin-3 hücre ve hücre tanıma, hücre ve hücre dışı matris yapışması, hücre büyümesi ve farklılaşması, hücre döngüsü ve sinyalizasyonu, apoptoz ve anjiogenez gibi birçok biyolojik olayda yer almaktadır. Ayrıca, Galektin-3 insan hücrelerinde ve dokularında yaygın olarak üretilen bir proteindir¹³⁻¹⁵. Galektin-3 ekspresyonu birçok hücre türünde gösterilmiştir (örneğin, nötrofiller, monositler, makrofajlar, dendritik hücreler, mast hücreleri, osteoklastlar, fibroblastlar, kanser hücreleri). Üretildiği en önemli hücreler ise immün sistem hücreleridir.

Galektin-3'ün varlığı akciğer, dalak, mide dokularında ve ayrıca kalp, böbrekler, pankreas ve karaciğerde de gösterilmiştir. Böylece çeşitli dokularda gerçekleşen birçok patolojik olayda kan serumunda Galektin-3 seviyesinde belirgin bir artış gözlenir. Önceki çalışmalar galektin-3'ün karaciğer veya pulmoner fibrozis gelişiminde de önemli bir rol oynadığını göstermiştir¹⁵⁻¹⁷. İmmün hücrelerde Galektin-3 varlığı ve romatizmal hastalıklarda immün sistemin rolü dikkate alınarak romatolojik birçok hastalıkta Galektin-3 konsantrasyonu bakılmış ve anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. SS'de Galektin-3 düzeyinin tanı ve takipte kullanılabileceği moleküler

düzeydeki çalışmalardan çıkarılmaktadır. Fizyopatolojisinde otimmünitenin yer aldığı düşünölen çalışmamızın konusu olan Sjögren sendromu ile Galektin-3 ilişkisine dair yapılan literatür taramasında SS ve Galektin-3 ile yapılan bir çalışma mevcut olup Galektin-3 düzeyi SS hastalarında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur¹⁸. Çalışmamızın amacı pSS'de Galektin-3 düzeyinin inflamatuvar markırlar, organ tutulumu ve hastalık aktivite indeksi ile ilişkisini değerlendirmektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. SJÖGREN SENDROMU

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

İsveçli göz hekimi Henrick Sjögren, 1933 yılında 19 kadın hastadan oluşan bir grupta, ağız ve göz kuruluğu semptomlarının olduğu klinik ve histolojik bulguları tanımladı. Bu gruptaki 13 kişi romatoid artrit tanısıyla takip edilmekteydi.

Bloch ve arkadaşları 1965 yılında ağız, gözde kuruluk ve konnektif doku hastalıklarının eşlik ettiği bir grup hasta ile çalışma yaptılar¹⁹. Mevcut hasta grubunun Sjögren sendromu tanısı alması için 3 ölçütten 2'sinin varlığı olmalıydı. SS'yi primer ve sekonder olarak 2 farklı alt başlıkta tanımladılar.

Chisholm ve Mason SS'de 1968 yılında gland inflamasyonunu tanımlamak için MSGB histolojik sınıflandırmasını ortaya koydular²⁰.

Johann von Mikulicz-Radecki isimli araştırmacılar bir hastada her iki tarafta lakrimal glandlarda hiperplazi ve histopatolojisinde mononükleer lenfositik hücre infiltrasyonunu 1982 yılında tanımlanmıştır²¹. Böylece lakrimal bezler ve tükürük bezlerindeki hiperplazi ve lenfositler seri artışı Mikulicz sendromu şeklinde tanımlanmıştır. Mikulicz sendromu, sarkoidoz, tbc ve lenf nodu malignitesi vb. durumlarda da görülebilmektedir. Genel bir tanım olarak kullanılır²².

2.1.2. Epidemiyoloji

SS insidans ile prevalansı, farklı tanı kriterleri, araştırma biçimi ve seçilen hasta grubuna göre farklılık arz etmektedir. pSS'nin prevalansı %0,5 olup kadınlarda erkeklerden 9 kat daha sık görülmektedir. Türkiye'de SS'nin, %0,16 prevalansa sahip olduğu dünya genelinde ise %0,3-0,9 olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur²³. Kuru göz şikâyetiyle gelen hastaların yalnızca %10 kadarında SS görülmektedir. SS sık görülen otoimmün hastalıklar arasındadır²⁴. Primer SS öncelikle 2. ve 3. Dekatta ve sonrasında postmenapozal 5 ve 6. dekatta olmak üzere iki kez pik yapmaktadır²⁵. Ortalama ilk tanı alma yaşı pSS için 56'dır. İlk semptomlar tanıdan yıllar önce

gelişebilir²⁶. sSS RA ve SSc ile %25-30 oranında görülmekteyken SLE ye ise %15 oranında eşlik etmektedir^{23,25}.

2.1.3. Etiyoloji

SS etiyojisi netliğe kavuşturulmamıştır. Genler ve hormonlar ile ilgili etmenler ve virüsler suçlanmaktadır²⁷. Birçok yayında monozigotlarda SS artmış oranda görülmekle birlikte, epigenetik etkenlerin de önemine dikkat çekilmektedir²⁸.

2.1.3.1. Genetik faktörler

SS'de ailesel yatkınlık rol oynamaktadır. Yapılan araştırmalarda SS'li popülasyonun 1.derece yakınlarına % 4,4 oranında muhtemel veya mutlak SS tanısı konmuştur²⁹.

Genle ilgili araştırmalarda SS'li popülasyonda edinilmiş ya da doğal bağışıklıkla bağlantılı gen havuzunda polimorfik genler saptanmıştır. Çeşitli ırklarda farklılık arzeden, HLA geniyle SS'de kuvvetli bir ilişki bulunmaktadır. Misal verecek olursak; Kafkas ırkında HLADQB1*0201 ve HLA-DQA1*0501 geniyle ilişkili pSS sıklığı fazlayken, Yunanlılarda HLA-DR5, İspanyollarda DRB1*15, Japonlarda DRB1*0405DRB4*0101-DQA1*0301-DQB1*0401 gen havuzu ile bağlantı tespit edilmiştir^{30,31}. Birçok araştırmada, HLA-B8, HLA-DR3, HLA-DRw52'nin pSS'li hastalardaki görülme sıklığı artmıştır. SS'li hastalarda ırk ayrımı yapılmaksızın HLA DQ A1*0501 aleliyle güçlü bağlantısı, genetik eğilimin önemini göstermektedir.

HLA dışı genlerle de SS'nin bağlantılı olduğu öngörülmektedir. Doğal bağışıklıkla ilişkisi bulunan TNIP1,IRF5 ve kazanılmış bağışıklıkta rolü bulunan BLK, STAT4, IL12A ve CXCR5 bu genlere örnek olarak verilebilir.

2.1.3.2. Viral etkenler

SS patogeneğinde aktif viral enfeksiyonlar ve geçirilmiş viral enfeksiyonlar da rol oynamaktadır. İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV), Epstein barr virüsü (EBV), hepatit C virüsü, Coxsackie virüsleri ve insan T lenfotropik virüsü tip 1 (HTLV-1) SS ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. EBV reaktivasyonlar sonucu latent enfeksiyona ilerler ve tükürük bezine yerleşir. EBV, T ve B hücrelerini uyarak immün yanıtı

başlatır böylece otoantikor üretimini uyarır. Retrovirüsler (HIV, HTLV-1) ise T lenfositlerini yıkıma uğratar, B lenfositlerinde ise otoantikor yapımı ve lenfoma gibi malignitelerin gelişiminde artışa neden olur³². HCV ve Retrovirüsler SS benzeri klinik tablo oluştururlar. HIV ile takipli hastalarda gözde kuruluk, kserostomi ve çift taraflı glandlarda hiperplazi ile görülen diffüz infiltratif lenfositoz (DILS) görülebilir³³. SS ve DILS klinik ve mikroskopik görüntüde ayırt edilebilir. DILS'te tükürük glandın da CD8 (+) T hücreleri ağırlıklı olarak bulunurken, otoantikor sıklığı azdır erkeklerde 3 kat daha sık olarak görülmektedir ve çeşitli HLA tipleriyle ilişkisi bulunur. DILS'te SS-A, SS-B negatif iken, RF ve tip2 kriyoglobulinemi titrelerinde pozitiflik olabilir. HCV ile takipli hastalarda glandlarda lenfositler infiltrasyon ile karşımıza gelebilir.³⁴

2.1.3.3. Hormonal

SS'nin kadın cinsiyette daha fazla görülmesi, hastalığın ortaya çıkışında hormonlarında rol oynadığını ortaya koymaktadır. Kuru göz sıklığının postmenopozal dönemde belirgin artış göstermesi de bunu kanıtlamaktadır. Ayrıca birçok hayvan deneylerinde östrojenin varlığında tükürük bezleri ve lakrimal bezlerde inflamasyon azalmaktadır. Östrojenin vücuttan çekilmesiyle ise tükürük bezlerinde apopitoz görülmesi östrojenin gözyaşı oluşumu üzerine etkisi olduğunu göstermektedir. SS de otoantikor pozitifliği hastalığın kliniği ortaya çıkmadan en fazla 18 yıl öncesinde görülebilir. Dolayısıyla otoimmün inflamatuvar sürecin üreme çağında ortaya çıktığı, östrojen çekilmesi ile östrojen seviyesinde ciddi bir düşüş yaşandığında ise kliniğin başladığı görülmektedir. Genel olarak androjenlerin de otoimmüden koruyucu etkisi vardır. Kadınlarda androjen miktarının azlığına bağlı SS geliştiği düşünülmektedir. SS tanısına sahip hastalar ve sağlıklı gönüllülerin kıyaslandığı bir çalışmada SS tanısı alanlarda DHEA düzeyleri düşük olarak görülmüştür³⁵.

2.1.4. Patogenez

SS patofizyolojisinde rol oynayan esas olay, tükürük ve gözyaşı bezlerinde lenfosit ağırlıklı mononükleer hücre infiltrasyonlarıdır. Bu infiltrasyon SS'nin etkilediği bütün organlarda görülebilmektedir³⁶. İnfiltrasyonlar duktal epitelden başlayarak ve lobüllere yayılarak bir alanda elli veya üzeri lenfosit artışı ile görülen alanlar oluştururlar. Lokal tutulum zamanla fonksiyonel glandüler dokunun yerine

geçer. Birçok lobül bu süre zarfında bütünüyle yıkıma uğrar. Ancak normal lobul yapıları da mevcut olduğundan tükürük bezinin genel yapısı bozulmaz. Sonuç olarak duktus epitelinde mevcut lenfositik agregatlar duktal hiperplaziye ilerleyerek klinikte tükürük bezinde büyüme olarak karşımıza çıkarlar.

Tükürük bezinde inflamatuvar karakterde hücre artışıyla seyreden diğer bir hastalık da kronik siyaladenittir. Siyaladenitte hücre birikimi fokal alanlarda bulunmaz, glandda diffüz yayılım olarak karşımıza çıkar. Gland da zamanla destrüksiyonla beraber sonuç olarak hücre yıkımına sebep olur. Sjögren Sendromunda öncelikli olmayan farklılıklar SS'yi taklit edebilir.

Dış salgı bezlerinde T hücre baskın lenfositler seri artışı ile B hücrelerin artmış aktivitesi ile karşımıza çıkan hastalık grubu SS olarak adlandırılır. Glandlara özgü virüsler ile farklı enfektif etmenler ve çevreden kaynaklanan diğer arttırıcı faktörler dentritik ve glandüler hücreleri uyararak kendiliğinden oluşan bağışıklık yanıtına neden olurlar. Lenfosit hücrelerinin tükürük bezlerine göçüyle kemokinler aktifleşerek bir dizi kaskatı başlatır ve böylece tükürük bezine yerleşir, dendrit ve epitel hücrelerle etkileşime girerler³⁷. SS'de ki lenfositik alanların artışı, buralardaki T hücrelerden salgılanan CCL21 ve CXCL13 gibi markırlarlar gerçekleşir³⁸. Lenfositler seri artışı HLA ilişkili bağışıklığın aktivasyonu ile mümkündür.

SS oluşumunda kendiliğinden oluşan ve edinilmiş immün sistemin rolü bulunmaktadır. Tükürük bezi biyopsilerinde sitokin üretimi ile ilgili gen profili kullanılarak yapılmış çalışmalar IFN-2 ve IFN-1'in immün yanıtta önemli bir rol üstlendiğini göstermektedir^{37,39}.

SS tanılı popülasyonun kanlarında artmış oranda, immunglobulinler (RF) ve Ro/SS-A ve La/SS-B gibi özgün olmayan antikorlar mevcuttur. Ro ve La'ya karşı otoantikor varlığı SS'nin genç yaşta ortaya çıkması, kronik bir süreç teşkil etmesi, glandlarda hiperplazisi ve birçok gland dışı tutulumla ilişkili bulunmuştur. SS ile takipli hastalarda glanda özgü alfa-fodrin (aktin bağlayıcı protein) proteinine spesifik otoantikorlar bulunmaktadır⁴⁰. Bir grup hastada asetilkolinin hücre üzerindeki reseptörüne özgü antikorlar nöronlar ve gland arası iletişimi kesebilir sonuç olarak kuru göz ve kuru ağıza sebep olabilirler⁴¹⁻⁴³. Oluşan otoantikorlar primer ve sekonder SS de görülebilmektedir. SLE ile takipli popülasyon ile kıyaslandığında anti-M3

otoantikörler serumda artmış oranda görülmüştür⁴⁴. Yapılan deneylerde anti-M3-asetilkolin hücre reseptörüne karşı oluşan otoantikörlerin tükürük bezi salgısını baskıladığı ortaya konmuştur.

2.1.5 Klinik Belirti ve Bulgular

SS, ekzokrin bez ve bez dışı farklı organ ve sistemlerin etkilenmesiyle karşımıza çıkmaktadır. 80 SS ile takipli hasta grubuyla yapılan bir araştırmada, hastalar 7,5 yıl takip edilmiş ve süreçler izlenmiştir. Göz ve/veya ağız kuruluğu çalışmaya katılan bütün hastalarda görülmüştür. Tek başına kuruluk şikâyetleri tüm hastaların yaklaşık 1/3'ünde saptanmıştır. Ekstraglandüler tutulum hastaların dörtte birinde ortaya çıkmıştır. Takiplerde Non-hodgkin lenfoma hastaların %2,5'inde gelişmiştir⁴⁵.

2.1.5.1. Glanduler bulgular

Tükürük bezi infiltrasyonunun patognomik semptomları ağız kuruluğu (kserostomi) ile göz kuruluğudur. (keratokonjunktivitis sicca). Bunlarla beraber bahsedeceğimiz diğer bez tutulumları da görülmektedir.

Keratokonjunktivitis sicca (KCS): Kuru göz SS de göz kuruluğu anlamında kullanılacak ise kseroftalmi değil keratokonjunktivitis sicca olarak adlandırılmaktadır. Kuru gözü anlatılırken gözde yanıcı, batıcı bir his ya da kumun veya herhangi bir cisimin dokunması şeklinde tariflenmektedir. Belirtiler değişken olmakla birlikte gece saatlerinde artmaktadır. Gözyaşı miktarının az olması gözde enfeksiyon korneada ülserasyon riskini arttırmaktadır. Kuru göz varlığını doğru bir şekilde değerlendirmek amacıyla, Schirmer, oküler boyanma ve gözyaşı kırılma zamanı (BUT) adı verilen yöntemler kullanılmaktadır. Schirmer testi normal gözyaşı miktarını anlamak amacıyla kullanılmaktadır. TBUT ise gözyaşı içeriğindeki normal olmayan değişimleri göstermektedir. Schirmer-1 ölçümü anestezisiz ≤ 5 mm /5 dakika, TBUT da ise 10 sn altında kuru göz olarak değerlendirilir. Oküler boyanma testi, harap olmuş korneal epitel ile konjunktivayı boyanma yöntemi kullanarak ortaya koyar. Rose Bengal testi, konjunktiva ve korneadaki bozukluğu göstermektedir. Rose Bengal ölçümü acılı bir testtir bunun yerine konjunktivayı lisamin yeşili ile boyama ile korneayı boyanma yöntemi ile gösteren floresein Rose Bengal testi yerine kullanılmaktadır.

Kserostomi: SS oral kavitede tükürük salgısında azalma yapmakta ve ağız kuruluşuna sebep olmaktadır. Ağız kuruluşunun SS nedeniyle olduğunu göstermek amacıyla tükürük bezi biyopsisi yapmak gerekir. Ancak bütün hastalarda tükürük bezi biyopsisine ihtiyaç duyulmamaktadır. Kanıtlanmış kuruluk ve anti-Ro ve/veya anti-LA pozitifliği varlığında SS tanısı konulmaktadır. Hastalar kuruluşu ait komplikasyonlarla da sık karşımıza çıkmaktadır. Uzun süreli kuru ağız şikâyeti ile gelen hasta grubunun yarısından fazlasında ağızda çürük diş, üçte birinde ağızda mantar enfeksiyonu mevcuttur⁴⁵⁻⁴⁸. Ağız kuruluşunda fırsatçı bakteriler, gingival problemler, özefagus da zamanla oluşan erozyonlar, yutmayla çiğneme fonksiyonunda azalma nedeniyle hastalarda zayıflama görülebilir. Kuru ağızı önlemek için alınan fazla su nedeniyle gece idrara çıkma bazı hastalarda karşımıza çıkmaktadır.

Tükürük bezi büyümesi: SS'li hastalar takipleri boyunca %30-50 oranında tükürük bezi büyümesi ile gelebilirler. Tükürük bezi çoğunlukla diffüz büyür ve ağrıda olmaz. En sık parotis bezinde büyüme ile gelirler. Daha az oranda submandibuler glandlarda da hiperplazi olabilir. Epizodlarla ya da süreğen seyredebilir. Katı ve nodül şeklinde ele gelen sert glandlarda malignensiler akla getirebilir.

Üriner ve jinekolojik tutulum: Özellikle dispareni vajinada ki kuruluk nedeniyle sık görülmektedir⁴⁷. Bakteri enfeksiyonları ve mantar dispareniyle beraber olabilir. 3 ay ve üzerinde devam eden süren mens olmama dönemleri, metroraji ve/veya menoraji, endometriyosiz kadın hasta grubunda, normal popülasyona oranla oldukça yaygın karşımıza çıkmaktadır⁴⁸.

Pulmoner sistem tutulumu: Burun boşluğu, sinuzal boşluklar, farinks arka duvarındaki salgı bezlerinin infiltrasyonu nedeniyle görülen şikâyetler hasta popülasyonunun yarısından fazlasında ortaya çıkmaktadır. Hasta grubunda tekrarlayıcı karakterde sinüzitle beraber nonalerjik rinit olabilir. Larink, bronşlar ve trakeada ki infiltrasyon sıklıkla öksürük şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Astım veya bronşit tanısı konularak doğru teşhisden uzaklaşılan birçok SS'li hasta bulunmaktadır. Etkilenmiş hastaların sadece beşte biri burun ve larinkslere kbb doktoru tarafından laringoskop eşliğinde bakılarak tanı alabilir⁴⁹.

Lenfoma: En ciddiye alınması gereken SS tutulumu lenfoma sayılmaktadır. Popülasyonunun onda bir ile yirmi de birinde ortaya çıkmaktadır. Benzer yaş

grubundaki normal populasoyla kıyaslandığında %16-44 oranında risk artışı olabilmektedir. Bu tümörler lenf nodlarında, ekzokrin bezlerde, mukoza ilişkili lenfoid dokuda (MALT) oluşabilir. Tek taraflı sert, nodüler kalıcı tükürük bezi büyümesi ile karşımıza gelen hastalarda bu durumun lenfoma ile ilişkili olabileceği akılda tutulmalıdır.

2.1.5.2. Ekstraglandüler bulgular

Eksterglandüler bulgular birçok patogenetik kaskad sonucu ortaya çıkar. Duktal epitelyal yapılarda otoimmün kökenli kronik inflamasyonun bir sonucu olarak Primer biliyer kolanjit (PBK), Primer biliyer siroz (PBS), Tübülointertisyel nefrit gibi birçok hastalık (ekzokrin glanduler dokulardaki otoimmün epitelit benzeri) meydana gelmektedir.. İmmunkomplekslerin birikimi sonucunda Glomerülonefrit ve vaskülit gibi birçok hastalık da ortaya çıkabilir. Lenfoproliferasyona bağlı olarak lenfoma ve lenfositik intertisyel pnömoni (LİP) gelişebilir. Birçok patogenetik olay hala tam olarak aydınlatılamamıştır.

Cilt tutulumu: Hasta grubunda sıklıkla görülen deri tutulumu kuru görünümlü cilt (kserozis) ve bunun sonucu oluşan kaşıntıdır⁵⁰⁻⁵³. Kuruluk hastaların %23-67'sinde görülmektedir. Özellikle aksiller bölge ve alt ekstremitayı daha fazla etkileyen pul pul dökülen kuru cilt ile karşımıza çıkmaktadır. Derinin dış katmanı olan stratum korneumun fonksiyonunu kaybederek koruyuculuğunun azalmasına bağlı kuruluk meydana gelmektedir. Düşük nem oranı, kış ayları, sık duş almak, ileri yaş, kuruluk şikâyetlerini arttırmaktadır.

Hasta grubunun %13-30'unda Raynaud fenomeni tespit edilmiştir^{54,55}. Pozitif antisentromer antikorlu hasta popülasyonunda artmış oranda görülmekte ve geliş şikâyetleri daha alevlidir.

Popülasyonun %10 kadarında kutanöz vaskülit görülmektedir⁵⁶⁻⁵⁸. Sıklıkla kapiller, arteriol ve venüllerin etkilendiği küçük damar vaskülitidir. Klinikte en yaygın olarak purpura görülmekte olup makül, papül, ürtikeryal lezyonlar, küçük ülserle lezyonlarla da başvurabilirler. Genellikle bu lezyonlar alt ekstremitede görülür. Ürtikeryal lezyonlar vücudun birçok yerinde özellikle üst ekstremitede de olabilir^{59,60}. Hastaların az bir kısmında hastada vaskülitik durumlar olabilir. Böylece oldukça geniş

deri erezyonları görülebilir. Romatoid vaskülit veya Poliarteritis nodoza benzeri oluşumlar görülebilir. Bu popülasyonda sıklıkla kriyoglobulinler vardır⁶¹. SS'de lenfoma dâhil diğer ekstraplandüler tutulumların ortaya çıkması için yüksek risk varlığını gösteren önemli bir prognostik gösterge Kutanöz vaskülitdir^{60,62,63}.

Anüler eritem, SS'li hastaların az bir kısmında görülmektedir^{64,65}. 1980'li ve 1990'lı yıllarda Japon SS hastalarıyla ilgili çalışma da anüler eritemden bahsedilmiştir. Hastalığın ilk evresinde batı toplumlarında oldukça nadir görülmekle birlikte İspanyada ki hasta grubunda 2014 yılında ortaya koyulan bir çalışmada anüler eritem görülme oranı %9 olarak saptanmıştır⁶⁴. Anti-Ro, anti-LA antikör pozitifliği olanlarda ve kadınlarda daha sık karşımıza çıkmaktadır^{64,65}. Livedo retikularis, Eritema nodozum, gözkapağında dermatit hasta grubunda ortaya konmuş farklı cilt tutulumlarıdır⁶⁶.

Musküler tutulum: Hasta popülasyonunun ortalama yarısında eklem ağrıları olmaktadır⁶⁷. Eklem tutulumu genellikle intermittan, simetrik tutulumla karakterize, noneroziv tipte olup eklemlerde deformasyon oluşturmaz. Sıklıkla diz, eller, el bileği tutulumu görülmektedir⁶⁸. Anti-CCP ve RF pozitifliği olan hasta popülasyonunda inflamasyonun şiddeti daha fazla olup deformiteye sebep olabilir. RA gelişme ihtimali bu hasta grubunda daha yüksektir⁶⁹⁻⁷¹.

SS'li hastalarda kliniği oldukça değişken seyirli inflamatuvar miyopati görülebilir. Şiddetli hastalıktan az şiddetli hastalığa uzanan kaslarda güç kaybıyla ortaya çıkan bir hastalıktır. Görülme sıklığı yapılan çalışmalarda oldukça değişkendir⁷².

SS'de en yaygın şikâyetlerden biri yorgunluktur. Patogenezi hala aydınlatılamamıştır⁷⁵. Ağız kuruluğu, poliüri ve polidipsi yaparak hastalarda uyku problemleri yaşanmasına neden olabilir⁷⁶. Bir kısım hasta popülasyonunda yorgunluğun muhtemel sebebi sitokinlerin eşlik ettiği kronik inflamatuvar süreçtir. 17 pSS'li hasta ile yapılan kontrollü randomize bir çalışma sonucunda Rituksimab ile tedavi edilen hasta grubunda plasebo grubuna oranla yorgunluk kayda değer oranda azalmıştır. Çalışma sonucunda yorgunluğun immün aracılı yolaklarla tetiklendiği ortaya konulmuştur. Bir kısım hasta grubunda ise hipotroidi yorgunluğun asıl sebebi olabilir⁷⁷.

Yorgunluk ve fibromiyalji: SS de yorgunluğun bir sebebi de fibromiyalji olabilir. İki büyük SS kohortunda fibromiyalji prevalansı %15-31 oranında saptanmıştır^{78,79}. 437 SS hastasının dâhil edildiği bir çalışmada, fibromiyaljinin eşlik ettiği hasta grubunda, fibromiyalji eşlik etmeyenlere oranla artmış derecede bir halsizlik ve eklem ağrısı olduğu görülmüştür. Serolojik olarak bir farklılık saptanmamıştır⁷⁹. SS'de depresyon varlığının yorgunlukla bağlantılı olduğu saptanmıştır⁸⁰.

Tiroit tutulumu: Yapılan birçok farklı çalışmada pSS'li hastaların %10-70'ine yapısal, hormonal, tiroit otoantikörleri ile seyreden tiroit hastalıklarının eşlik ettiği bulunmuştur. En sık eşlik eden otoimmün tiroidittir⁸¹⁻⁸⁴. SS ile tiroid hastalıkları arasındaki bağlantıyı araştıran Tayvan'da yapılan bir çalışmada tiroid hastalığı olan kadınlarda SS tanısı alma ihtimalin belirgin oranda arttığı görülmüştür⁸⁵. Bir diğer çalışmada ise otoimmün birçok hastalığın ve sıklıkla da otoimmün tiroid patolojilerinin, pSS tanısı alan hastaların birinci derece akrabalarında görülme sıklığının arttığını ortaya koymuştur⁸⁶. Ancak bazı çalışmalar tiroit patolojileri ile SS arasında ilişki olmadığını savunmaktadır. Ülkemizde yapılmış bir vaka-kontrol çalışmasında sSS, RA ve sağlıklı gönüllüler ile pSS tanılı hastalardaki tiroit otoantikörleri kıyaslanmış anlamlı bir değişiklik görülmemiştir⁸⁷.

Pulmoner tutulum: SS ile takip edilen hastaların %10 ile 20'sinde klinik bulgu veren akciğer tutulumu görülmektedir⁸⁸. Alt solunum yolları ile beraber üst solunum yollarının tutulumu da olabilmektedir. Gastroözefagiyal reflü oluşumunda tükürük tamponlayıcı etki yapmaktadır. Tükürük bezi harabiyeti sonucu tükürük azlığına bağlı laringeal bölgede kuruluk nedeniyle hasar oluşur bu zedelenme sonucunda kuru öksürük, ses kısıklığı, devamlı su içme isteği gibi semptomlar ortaya çıkar. Nazofarenks, larenks, trakea ve bronşlardaki submukozal lenfositik birikim sonucu hava yollarında, mukus dansitesinde artma ve siliyer atılımda azalma, tekrarlayıcı karakterde öksürük, ses de volüm düşüşü, burunda kuru görünüm ve krut benzeri lezyonlar meydana gelir. Bronş duvarında kalınlık, bronşektazik görünüm, yer yer infiltratif oluşumlar ve sonuç olarak havanın hapsinin HRCT ile gösterilmesi mümkündür.

Hasta grubunda SS'ye spesifik olmayan intertisyel pnömoni (NSİP), usual intertisyel pnömoni (UİP), lenfositik intertisyel pnömoni (LİP), kriptojenik organize pnömoni (COP) gibi birçok akciğer patolojisi olabilmektedir^{89,90}. Öksürük ve dispne en sık görülen geliş şikâyetidir. NSİP, en sık görülen histopatolojik görüntü olmakla birlikte birçok bağ doku hastalığı ve hipersensitivite reaksiyonunda da ortaya çıkabilmektedir. SS ile ilişkisi en bilinen pnömoni Lenfositik intertisyel pnömonidir. Lenfositik intertisyel pnömoni, intertisyal alanda germinatif kısımda nodüler lenfoid birikimlerle seyreden lenfoplazmositik infiltrasyonun ve alveol boşluğundaki lenfositlerin oluşturduğu bir akciğer patolojisidir⁹¹. Yüksek oranda foliküler bronşiolitle beraber seyreder. Hastalarda sıklıkla poliklonal ya da monoklonal gamopati de görülmektedir. Bronş ilişkili lenfoid doku (BALT) lenfoması gelişimi açısından LİP predispozisyona sebep olabilir.

Kardiyovasküler tutulum: SS da normal popülasyona kıyasla kardiyovasküler hastalık riski artmıştır. Kohort çalışmalarında elde edilen verilerde serebrovasküler olaylar, venöz tromboembolizm⁹², arteriyel duvar kalınlaşması (subklinik ateroskleroz bir belirteçidir)⁹³, miyokard enfarktüsü^{92,94,95}, hipertrigliseridemi⁹⁶ ve hipertansiyon gibi hastalıkların SS'de sıklığı artmış olarak görülmektedir.

Myokardit ve Perikardit, nadir olarak ortaya çıkan SS komplikasyonlardır^{97,98}. Ancak takipli hastalara yapılan ekoda önceden var olan perikardit sonucu oluşan belirtilerle, sol karıncık diyastolik fonksiyon azalması artmış oranda görülmektedir⁹⁷. Dökümente kardiyak problemi olmayan 107 hasta ile benzer yaşlardaki ve cinsiyetteki hasta olmayan gönüllülerle yapılan bir eko araştırmasında belirti vermeyen perikardda sıvı birikimi, pulmoner damarlarda tansiyon artışı ve kapak yetmezlikleri hasta popülasyonunda daha sık bulunmuştur⁹⁹. Hipokomplementemi varlığı, ileri yaş ve kriyoglobulinemi bu bulgular için predizpozisyon oluşturmaktadır. Hasta popülasyonunda kalp blokları oldukça az görülmektedir ve anti-Ro ya da anti-LA otoantikolarıyla bağlantısı bulunmamaktadır¹⁰⁰. Anti-SSA otoantikoru olan hamile hastaların bebeklerinde plasental otoantikör transferi sonucu konjenital kalp blokları olabilir.

Mide ve barsak sistemi: Mide de bulanma, epigastrik ağrı, dispeptit yakınmalar, disfaji, gastrik problemler, çölyak hastalığı, pankreas ile karaciğer patolojileri görülebilir. Disfaji sıklıkla görülmekle beraber özefagus motilite bozukluğu ile faringeal fonksiyon bozukluğu görülebilmektedir. Otonom sinir sistemi fonksiyonunun bozulması sonucu mide boşalması uzayabilir¹⁰¹⁻¹⁰⁴. Atrofik kronik gastrit endoskopide sıklıkla saptanır. 7 hasta ile yapılan bir çalışmada çoğunlukla CD4(+) T hücrelerinden oluşan mononükleer infiltrasyonlar lamina propriada saptanmıştır¹⁰⁵. Pepsinojen enziminin azlığı ve aklorhidri de bu hastalarda görülür. pSS'li İspanyol 335 hasta ile yapılan bir kohort çalışmasında, %27 oranında antipariyetal antikor varlığı bulunmuştur. Buna nazaran hastaların sadece %2'sinde atrofik gastrit veya pernisiyöz anemi görülmekteydi¹⁰⁶.

SS'li hasta popülasyonun da Çölyak hastalığı normal bireylere kıyasla daha yüksek oranda saptanmıştır. 111 hasta ile yapılan bir çalışmada 5 hastadan alınan duodenum biyopsisi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı olduğu görülmüştür. Avrupa popülasyonu ile karşılaştırıldığında bu oran 10 kat daha fazladır¹⁰⁷. SS'de karaciğer patolojileride görülebilmektedir. Az miktarda artmış karaciğer fonksiyon testlerinden, primer sklerozan kolanjit (PSK) ve otoimmün hepatite uzanan geniş bir karaciğer tutulum skalası mevcuttur. %5-26 oranında karaciğer fonksiyon testi bozukluğu sebat edebilir¹⁰⁸. Karaciğer fonksiyon testlerini bozan diğer sebepler viral hepatitler, alkol dışı karaciğer hastalığı (sıklıkla karaciğerde yağlanma) ve ilaç intoksikasyonudur¹⁰⁹. Primer biliyer kolanjitte takipli hasta grubunda SS sıklığı %18-38 arasında değişmektedir.

SS, ekzokrin gland tutulumu ile seyretmekte olup pankreası da etkilemektedir. Bununla birlikte kliniğe yansımaları oldukça az orandadır. Subklinik pankreas tutulumu birçok çalışmada ortaya konulmuştur¹¹⁰. Hastalarda bildirilen otoimmün sklerozan pankreatit olguları da mevcuttur. Fakat Ig-G4 bağlantılı bazı hastalıklarda görülebilmektedir.

Böbrek ve Genitoüriner sistem:

Böbrekler: Tübüler fonksiyon bozuklukları ve interstisyel nefrit pSS'de görülebilmektedir. Minimal kreatin artışı, nefrojenik diabetes insipitus, Fanconi sendromu, poliüri, potasyum düşüklüğü ve hastaların dörtte birinde görülen tip 1 distal

renal tübüler asidoz interstisyel nefrite baēlı olarak birçok hastada görülmektedir. İdrar pH'sı genellikle 5,5 ten fazladır. Hastalarda renal tübüler asidoz ve hipofosfatemi nedeniyle osteomalazi görülmekte iken hipokalemiye sekonder kas paralizisi olabilmektedir. Mevcut hastalar asemptomatik seyirli olabilirler ve tedavisiz kaldıklarında nefrokalsinozis ve böbrek taēı oluēabilir. Hasta popülasyonunun ortalama 1/5'inde görülen proteinüri, sıklıkla tübüler orijinlidir. Glomerulonefrit oldukça azdır. Fokal mezangioproliferatif glomerülonefrit, membranoproliferatif glomerulonefrit, membranöz nefropati de görülebilmektedir. Bu tutulumlar dolaēan immünkompleks birikimine baēlıdır. Hipokomplementemi ve tip II mikst kriyoglobülinemi Glomerulonefritli vakalarda görülebilmektedir. Böbrek yetmezliēine sebep olan oldukça ciddiyle takibi gereken interstisyel sistitler de SS'li popülasyon da olabilmektedir.

Mesane: Gece idrara çıkma, idrar yaparken yanma, sık ve fazla miktarda idrar ve urgency pSS'li hastalarda ortaya çıkabilmektedir. Üriner sistemin enfektif durumları ekarte edildiēinde mevcut Őikyetler interstisyel sistit oluēumuna da baēlı olabilir. Bulguların ne sıklıkta olduēunu araētırmak amacıyla 870 Fin kadınları ve 1304 saēlıklı kontrol grubuyla yapılan araētırmada, dizrik Őikyetlerin hasta grubunda 20 kat artmıē olduēu görüldü ¹¹¹.

Jinekolojik Belirtiler: Vulvovajinal kuruluk, kaēıntı disparoni oldukça yaygın jinekolojik Őikyetlerdir. Yapılan bir alıēmada menapoz ncesi SS'li hastalarda %40 oranında disparoni görülürken, saēlıklı grupta bu oran %3 olarak hesaplanmıētır. Disparoni Őikyeti olan hastaların yarısında altta yatan bir sebep bulunmaktaydı. Hastalarda vajinal stromada perivasküler lenfositik infiltrasyonlar mevcuttu ya da vajinal mukozada ki sekretuar bezler destrüksiyona uēramıētı ¹¹².

Nöropsikiyatrik tutulum: Perifer, kraniokaudal ve cok az oranda merkezi sinir sistemini (SSS) etkilenebilmektedir. Yapılan araētırmalarda hasta popülasyonun ortalama %50'sinde nörolojik tutulum olabilmektedir. Beēte bir hastada periferik nöropati görülebilir. Otonom nöropati, demiyelinizan nöropati, spinal kord tutulumu, optik nöropati karpal tünel sendromu, kronik poliradikülopati, duyusal ve motor nöropati, mononöritis mltipleks SS ile takipli hasta grubunda görülebilir. Kranial nöropati semptomları daha çok trigeminal nevralji olarak bulgu vermektedir.

Vestibulokohlear ve Fasial sinir tutulumuna sekonder olarak sensorinöral işitme kaybı da olabilmektedir. Nörolojik bulguların ortaya çıkışında lenfositik infiltrasyon, vasküler inflamasyon, antinöronal antikör varlığı suçlanmaktadır. Santral sinir sistemi tutulumu Primer SS'de %0-30 arasında değişkenlik göstermektedir.

Nörolojik bulgularla seyreden hastalarda ani başlangıçlı stroke (inme) benzeri ya da ilerleyici karakterde tekrarlayıcı seyreden ve aralıklarla remisyona giren multipl sklerozu taklit eden tutulumlar görülebilmektedir¹¹³.

Hematolojik tutulum: Hafif anemiden sitopeni, lökopeni, hipergamaglobulinemi, monoklonal gamopati, kriyoglobulinemi ve lenfomaya kadar uzanan hematolojik tutulum bulguları görülebilmektedir. Anti-RO ve Anti-LA antikörleri pozitif olan hastalar daha sıklıkla hematolojik tutulum bulgularıyla gelmektedir.

Lökositler genellikle normal olarak görülür. Buna nazaran lenfopeni, lenfositoz, nötropeni, eozinofili, monositoz laboratuvarında saptanabilmektedir. Anemi ile başvuran hastalarda hb ılımlı düşük olarak görülmüştür. Sıklıkla normositer normokrom kronik hastalık anemisine rastlanır. SS'lilerin ortalama olarak beşte birinde görülmektedir. Derideki vaskülitik tutulum, böbrek tutulumu, periferik nöropatik tutulum ve kriyoglobülinemi benzeri farklı bez dışı oluşumlarla anemi varlığı ilişkilendirilmektedir. Yeni ortaya çıkan sitopeninin, lenfomanın öncü bir belirtici olduğu öngörülmektedir.¹¹⁴⁻¹¹⁸. SS ile ilgili kohort çalışmalarında lökopeni %12 ile %22 arasında değişen sıklıkta görülmektedir¹¹⁹. Çoğunlukla hafif seyirli bir lökopeni mevcut olup artmış enfeksiyon riski ile bağlantısı bulunmamaktadır. Ancak bununla birlikte yapılan bir çalışmada SS ile takip edilen hastalarda nötropeni hastaların üçte birinde yaşamlarının bir yerinde saptandı ayrıca enfeksiyon kaynaklı hastanede yatış ihtimalini anlamlı oranda yükseltti¹¹⁹. Hastanede yatış ihtimali, nötrofil sayısı 1000 hücre/microL den düşük saptandığında belirgin olarak yükselmiştir. İlimli trombosit düşüklüğü (50-150 bin hücre/microL) popülasyonun %5 ile %13'lük kısmında mevcutken Lupus hasalığının tersine ciddi trombositopeni çok az oranda saptanmıştır¹¹⁸.

Hipergamaglobulinemi SS ile takipli hastalarda oldukça sık görülmektedir. Ön görülen sıklığı %36-62 arasında değişmektedir¹²⁰⁻¹²². Monoklonal veya poliklonaldır.

Ortalama olarak 14 gr/dl kadar artmış miktarda total globülin miktarları poliklonal gamopatisi olan hastalarda görülmektedir¹²³. RF, anti-SSA, anti-SSB antikollarının varlığı hipergamaglobulinemi ile bağlantılı bulunmuştur¹²⁴.

SS ile takipli popülasyonda yüksek düzeyde IgG miktarları, biyopsi ile kanıtlanmış minör tükürük bezi tutulumunu büyük ölçüde akla getirmektedir¹²⁵. Hipergamaglobulinemi hipogamaglobulinemiye göre daha sık görülmektedir. Hipogammaglobulinemi gizlenmiş bir lenfoma belirtisi olabilir veya CVID'ye işaret edebilir¹²⁶. Yapılan bir çalışmada immünelektroforez bakılan SS'li hastaların beşte birinde monoklonal gamapati olduğu görüldü¹²¹. Daha sık olarak monoklonal IgG, ikinci olarak monoklonal IgM saptandı. Kriyoglobulinemi, hipergamaglobulinemi ve özellikle lenfoma, myelom vb. hematolojik maligniteler ile Monoklonal gamapati arasında sıkı bir korelasyon olduğu görülmüştür¹²⁷. Miks monoklonal kriyoglobulinemi ve IgM-kappa monoklonal gamapati de Lenfoma görülme oranı yükselmiştir¹²⁸. SS'li hastalarda kriyoglobulinler saptanabilmektedir. Primer SS hastalarının %16'lık kesiminde kriyoglobulineminin saptandığı bir çalışma mevcuttur¹²⁹. Çoğunlukla tip 2 mixt kriyoglobulinemi şeklinde olup hasta popülasyonunda hipokomplementemi, deride lökositoklastik damar tutulumu ve Hepatit C ile enfekte hastalarla kriyoglobulinler arasında bir bağlantı olduğu saptanmıştır¹²⁹.

Lenfoma gelişme ihtimali pSS'li popülasyonda sağlıklı popülasyona kıyasla 44 kat arttığı gözlenmiştir. SS de lenfoma gelişme ihtimalinin SLE ve RA ya göre daha yüksek oranda olduğu görülmüştür. Non-hodgkin Lenfoma (NHL) gelişme ihtimali SS'li popülasyonda %4,3 olarak görülmüştür. Çoğunlukla B lenfosit kaynaklı olup ektranodal yayılım yüksek oranda görülür. NHL ile takipli 113 hasta ile yapılan bir çalışmada %12 gibi sık bir oranda SS'li hasta bulunmaktaydı. SS ile takipli hastalarda immünohistomalar, immünohistoblastik lenfomalar, waldenström makroglobulinemisi, folliküler lenfomalar ve MALT lenfomalar da görülebilmektedir. SS'li hastalarda görülen lenfomalar sıklıkla MALT lenfomaların ektranodal marginal zone B-hücreli lenfomalarıdır. Sağlıklı insanlara kıyasla SS'li hastalarda 28 kat daha fazla görülmektedir. Büyük oranda tükürük bezi infiltrasyonu ile beraber ektranodal yerleşimde olabilmektedir. SS ile takipli hasta popülasyonunda lenfoma gelişimi bakımından tanıya yol gösterici olacak bazı klinik ve laboratuvar belirteçler bulunmaktadır. Bunlar şöyle sıralanabilir: Lenfadenopati varlığı, tükürük bezlerinde

hızlı ve beklenmedik bir volüm artışı, akciğerde infiltratif tutulum, splenomegali, damar tutulumu ile erken başlayan lökosit düşüklüğü ve kanda anemik tablo, RF'nin serumdan temizlenmesi, kriyoglobülin artışı, gamaglobülin yüksekliği, monoklonal protein gelişimi, düşük kompleman ve IgM düzeyleri, yüksek β 2-mikroglobülin düzeyleri.

2.1.6. Laboratuvar bulguları

Rutin laboratuvar testleri SS tanısını koymak adına bize yardımcı olmaktadır. Biyokimya testleri tam kan sayımı, tam idrar analizi, akut faz göstergeleri olan CRP (C-reaktif protein) ve ESR (eritrosit sedimentasyon hızı protein) bunlar arasındadır. Bazı destekleyici bulgular şöyledir: lökopeni, yüksek CRP ve sedimentasyon düzeyi, yüksek globülin düzeyi, proteinüri, hipostenüri, idrar tetkikinde eritrosit silendiri görülmesi, kan gazında metabolik asidoz varlığı, idrar PH'nin 7'nin üzerinde olması.

SS düşünülen hastalarda anti-Ro, anti-LA ve RF antikörlerinin varlığı, immunfloresan yöntemi ile ANA (antinükleer antikor) bakılması tanı amacıyla önerilmektedir. ANA tarama testi olarak kullanılmamalıdır. Bunun nedeni ANA negatifliği olan hasta popülasyonunda da anti-Ro/SSA ile anti-LA/SSB otoantikörleri görülebilir. Anti-Ro ya da Anti-LA antikörleri pSS'li popülasyonda çoğunlukla pozitif olarak görülmektedir. Hastaların büyük kısmında iki antikorda pozitif olarak saptanır. Birçok çalışmada farklı oranlar bulunmaktaysa da pSS'de anti-Ro veya anti-LA otoantikörlerinin en az bir tanesi %60-80 gibi yüksek bir düzeyde pozitif olarak görülmektedir. İlk olarak SS ve SLE'li hasta popülasyonunda Anti-Ro ve anti-LA antikörleri pozitif saptanmıştır. Sonraki çalışmalar ortaya koymuştur ki bu antikörler sistemik skleroz, romatoid artrit, idiyopatik inflamatuvar miyopatiler, primer biliyer kolanjit, primer biliyer siroz vb. birçok otoinflamatuvar süreç ile seyreden hastalık da ortaya çıkabilmektedir. ANA pozitif popülasyonda ANA negatifliği olanlara nazaran; Raynaud hastalığı ile eklem ağrısı görülme oranı ve RF, anti-SS-A, anti-SS-B otoantikor varlığı daha yüksek oranda saptanmaktadır. RF otoantikörünün olduğu popülasyonda vaskülit ve kriyoglobulinemi olma ihtimali artmıştır. Ayrıca anti-SS-A ve anti-SS-B otoantikoru olan popülasyonda şikâyetler genç yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Hasta popülasyonunda tükürük bezi biyopsileri ile parotis sintigrafisinde tutulum oranı, periferik nöropati, Raynaud fenomeni, trombositopeni varlığı ve RF

pozitifliği antikör negatif hastalardan daha fazla görülmektedir. Hasta grubunun kanlarında hipergamaglobulinemi gözlenebilmektedir¹³⁰. Hipergamaglobulinemi hastalığın başlangıcında ortaya çıkar ayrıca globulin yüksekliği özellikle Ig G1 alt tipinde belirgindir ¹³¹.

pSS ile takipli popülasyonun %5'inde Antisentromer antikörler görülebilmektedir. Çoğunlukla ileri yaşta, sıklıkla Raynaud fenomeni olan ve daha az oranda ise anti-Ro/SSA, anti-La/SSB antikörleri, RF ile hiperglobulineminin olduğu hastalarda saptanabilmektedir ⁴⁷. Bu hastaların sıkka semptomları ağır olarak görülebilir. Antisentromer antikör pozitif hastalar sklerodermada görülen Raynaud fenomeni gibi bazı hastalık belirtilerini taşıyabilmektedirler. Fakat skleroderma tanısı koymak için yeterli bulgu bulunmamaktadır. Antisentromer antikörü pozitif SS'li popülasyonun ortalama %50'sinde Anti-SSA, anti-SSB negatif olarak bulunur. Sonuçta bu durum olarak otoimmün mekanizmayı düşündürebilir.

Anti sitrulin peptid/protein antikör (ACPA) pozitifliği yalnızca RA'ya işaret etmemektedir. ACPA, çok az oranda romatoid artrit bulguları olmayan SS'li hasta popülasyonunda da saptanabilmektedir. Bu grupta eklem problemlerine yatkınlık artmaktadır¹³²⁻¹³⁴.

Tükürük önleyici protein 1, Anti karbonik anhidraz 6, antiparotid salgı proteini, aktin bağlayıcı protein olan alfa fodrine karşı gelişen IGG antikörü SS'de yeni ortaya konulmuş tanıda yardımcı belirteçlerdir ¹³⁵.

2.1.7. Tam testleri

Klinikte kuru gözü tespit etmek amacıyla sıklıkla yapılan test göz Schirmer testidir. Göz kapağının altına yerleştirilen filtreli kâğıt 5 dk bekletilerek ıslaklığı değerlendirilir. 5 dk sonunda 5 milimetreden az yapılan ölçümler göz kuruluğu diye adlandırılır. Konjunktiva epitelinin harabiyetini ortaya koymak amacıyla Rose Bengal test ölçümü yapılabilir. Rose Bengal sıvısının konjunktival epitele yayılması prensibiyle yapılır. Schirmer ölçümünden daha doğru sonuç verir. Prensip olarak benzer olan Lisamin yeşili testinde konjunktivanın boyanma paterni esas alınır. Ancak gözde Lissamin yeşili, Rose Bengale göre daha az irritandır. Gözyaşı volümü yeteri kadar var olsa dahi gözyaşı içeriğindeki farklılıklar göz kuruluğu şikâyetine sebep olabilir.

Gözyaşını meydana getiren müsinöz oluşumlar ve lipit tabakasındaki farklılıklar gözyaşı kırılma zamanı ile ortaya konarak gözyaşı kalitesi değerlendirilebilir^{136,137}.

Tükürük ölçümü uyarılarak yapılan ve uyarılmadan yapılmış tükürük miktarı olarak değerlendirilmektedir. Uyarılmadan yapılan tükürük testi sonucunda 15 dk'da 1 mm seviyesinin altındaki test sonucu anlamlı sayılabilir. Parotis sialografisi ile tükürük gland sintigrafisinde tutulum varlığı da salgı azlığını gösterebilir. Sialografik sonuçlar yaş, oral alım, kadın ve erkek olmak ile ilaç kullanımına bağlı değişkenlik gösterebilir bu durumlarda doğru olmayan sonuçlar doğurabilir. İnvaziv olmayan tetkiklerden majör tükürük gland usg sıklıkla uygulanabilir kolay bir yöntem olarak kullanılmaktadır¹³⁸.

SS'nin histopatolojik tanısı için en sık alt dudağın nontravmatize kısmından alınan minör tükürük bezi biyopsisi kullanılmaktadır. Alınan doku örneğinin SS açısından değerlendirilebilmesi için en az 4 lobül içermesi gerekmektedir. Salgı glandlarında asiner hücreler normal görünümde ancak periduktal fokuslarda lenfosit hücre yoğunlaşması hastalık tanısı koymak amaçlı karakteristiktir. Sıklıkla CD4 (cluster of differentiation) T lenfosit varlığı görülmekle beraber daha az oranda CD8 T lenfositler ile CD19 B lenfositler, plazma hücreleri ve dendritik hücrelerden oluşmaktadır. Sjögren sendromunu farklı hastalık gruplarından ayırmak amacıyla histopatolojik görüntü kullanılır. Alınan materyal de 4 mm²'de 50 lenfosit sayısı 1 fokus skoru demektir. Fokus skorunun 1 ya da daha üzerinde çıkması SS de patognomoniktir¹³⁸. Sınıflandırmak için Chisholm-Mason evreleme sistemi bulunmaktadır. Tablo 1'de bu evreleme anlatılmıştır¹³⁹.

Tablo 1. Tükürük bezi biyopsisinde Chisholm-Mason evrelemesi

Chisholm-Mason evrelemesi	
EVRE 1	Hafif lenfositik infiltrasyon
EVRE 2	Orta derece lenfositik infiltrasyon
EVRE 3	1 adet fokus olması
EVRE 4	>1 fokus olması

2.1.8. Tanı

2.1.8.1. Sınıflandırma kriterleri

Sjögren sendromu nesnel olarak göz ve ağızda kuruluk şikâyetiyle gelen salgı bezlerinin azalmış fonksiyonu için var olan otoimmün bir nedenin olduğu kişilerde tetkik edilir. Tanı için farklı araştırmacıların birçok tanı kriteri bulunmaktadır.

Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ACR) ve Avrupa Romatizma Birliği (EULAR) SS'nin ortak oy birliği ile oluşturulan yeni tanı kriterlerini kabul etmişlerdir.¹⁴⁰ ACR/EULAR kriterleri ortaya koyulmadan önce kullanılan kriterler 2002'de Amerikan-Avrupa Konsensus Grubu (AECG) önerileri (Tablo 2) ve 2012 ACR sınıflandırma kriterleridir (Tablo 3).

AECG kriterleri nesnel ve öznel olarak 6 maddeyi içermektedir. Yalnız 3 öznel kriterden meydana gelen diğer bir sınıflandırma 2012 de klinik araştırmalar amacıyla hastaların katagorize edilmesi için ortaya koyulmuştur (Tablo 3).

Tablo 2. Amerikan–Avrupa Konsensus Kriterleri (AECG)

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

Tablo 2. (Devamı) Amerikan–Avrupa Konsensus Kriterleri (AECG)

V. Tükürük bezi tutulumu: Tükürük bezi tutulumu objektif delili olarak aşağıdaki tanısal testlerin en az biri için olumlu bir sonuç gözlemlenmesi.
1. Stimüle edilmemiş tükürük miktarı (15 dakika \leq 1,5 ml)
2. Parotis siyalografisinde, ana kanallarda tıkanıklık olmadan diffüz sialektasis (punktat, kaviter veya destrüktif patern)
3. Tükürük bezi sintigrafisinde gecikmiş uptake, azalmış tükürük konsantrasyonu, gecikmiş atılım gözlenmesi
VI. Otoantikorlar: Aşağıdaki otoantikorların serumda pozitifliği.
1. Ro (SSA) ve La (SSB) antijenlerine karşı antikorların veya her ikisinin pozitifliği

Var olan şikâyetleri ortaya koyacak farklı hastalıklar dışlandığında yukarıdaki 6 maddeden 4'ünün olması (bir pozitiflik mutlaka histoloji veya serolojide olacak) ya da nesnel maddeler olan III, IV, V ve VI kriterlerinden rastgele 3'ünün varlığında primer SS tanısı alır. Kanıtlı bağ doku hastalığı varsa olup I veya II numaralı maddelerin varlığına ilaveten III, IV, V numaralı maddelerden ikisinin olması sekonder SS dedirtmektedir. Lenfoma, HIV ile takipli hastalar, HCV ile enfekte hastalar, sarkoidoz, graft versus host hastalığı, üst ekstremitelere RT yapılmış hastalar, asetilkolini inhibe eden ilaç kullanılması gibi vakalarda var olan maddeler kullanılamazlar.

Tablo 3. Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) Sjögren sınıflama kriterleri-2012

I. Aşağıdaki objektif özelliklerden en az 2'sinin bulunması

1. Pozitif serum anti-SSA/Ro ve/veya anti-SSB/La veya pozitif romatoid faktör ve ANA titresi $>1:320$
2. Tükürük bezi biyopsisinde fokal lenfositik siyalodenit saptanması. Fokus skoru > 1 fokus/4 mm²
3. Oküler boyanma skorunun* > 3 olması ve beraberinde keratokonjonktivitis sikka varlığı

II. Aşağıdaki koşulların dışlanması

- Baş ve boyun bölgesine radyasyon almış olmak
- Hepatit C enfeksiyonu
- Sarkoidoz
- Amiloidoz
- Graft versus host hastalığı
- IgG4 ilişkili hastalık
- Akkiz immün yetmezlik sendromu (AIDS)

* Oküler Boyanma Skoru: Lissamin yeşili ve floresan ile korneadaki veya konjonktivadaki harabiyeti gösteren; Rose Bengal, Schirmer ve gözyaşı kırılma zamanı (BUT) testlerinin yerine kullanılabilir olarak geliştirilmiştir.

Tablo 4. ACR / EULAR Sjögren sınıflandırma kriterleri 2016

	SKOR
Fokal lenfositik sialoadeniti düşündüren minör tükürük bezi 3 biyopsisi, fokus skoru \geq 1 /4mm ²	3
Pozitif anti-SSA/Ro ve/veya anti-SSB/La	3
Oküler Boyanma Skoru >5	1
Schirmer Testi <5 mm/ 5 dakika	1
Uyarılmamış Tükürük akışı<0.1 ml/dakika	1

Bu maddeler göz kuruluğu ve ağız kuruluğundan birinin olduğu (ilk önce AECG kriterlerinin bileşenleri olan beş sorudan birine verilen cevapla tanımlanmıştır) ya da bez hiperplazisi olan, bez dışı tutulumdan şüphelenilen kişilere yapılabilir. (EULAR SS hastalık aktivite indeksinin bir kısmındaki tutulum varlığı ile tanımlanmaktadır). Toplamı 4 ya da üstüyse pSS olarak değerlendirilir. Önceki maddelerde olduğu gibi sadece ilk 2 kriterden biri varsa pSS kabul edilir. Diğer bir puan olarak değerlendirilen maddeler içinde, azalmış Schirmer test sonucu, azalmış tükürük akışı ya da artmış oküler yüzey boyanması sayılmaktadır¹⁴¹.

Bu hastalarda hastalık aktivitesinin nesnel olarak değerlendirilebilmek amacıyla farklı skorlar ortaya konmuştur. Sıklıkla kullanılanları EULAR Sjögren's Syndrome disease activity index (ESSDAI) ve EULAR Sjögren's Syndrome patients reported index (ESSPRI) skorlama sistemidir.

EULAR Sjögren sendromu (SS) hastalık aktivite indeksi (ESSDAI), primer Sjögren sendromunda hastalık aktivitesini ölçen klinik bir indekstir. Bu klinik aktivite indeksi içinde yer alan parametreler cilt, solunum, renal, eklem, kas, periferik sinir sistemi (PNS), merkezi sinir sistemi (CNS), hematolojik, glandüler, lenfadenomegali vb. organ tutulumlarını içermektedir. Her organ tutulumu 3-4 puan arasında sınıflandırılmıştır. Her organ tutulumunu düzeyine göre puanlama yapılır¹⁴²

2.1.9. Ayırıcı Tanı

Hasta popülasyonunun diğer hastalıklardan ayırıcı tanısında oküler ve oral kuruluk şikâyeti ve gland hiperplazisi yapan birçok hastalık bulunmaktadır.(Tablo 5).

Tablo 5. Sjögren Sendromu ayırıcı tanısı

KURU GÖZ	
Lakrimal bez inflamasyonu	Sarkoidoz Lenfoma IgG4 bağlantılı hastalıklar Organ reddi Hepatit C enfeksiyonu
Lakrimal kanal obstrüksiyonu	Stevens -johnson Sendromu Oküler skatrisyel pemfigoid
Yaş ilişkili glanduler fibrozis	
Oküler his kaybına sekonder reflex hiposekresyon	Geçirilmiş Kornea operasyonu Uzun süreli çıkarılabilir lens kullanmak Diyabetes mellitus
İdiopatik	
İlaçlar	Trisiklik ve diğer antidepresanlar Antihistaminikler
Meibomius gland disfonksiyonu	Akne rozesea Seboroikdermatid Atopik dermatid İzotretionin kullanımı Menapoz
Oküler yüzey bozuklukları	A vitamini eksikliği Topikal ilaçlar Kontakt lens kullanımı Alerjik konjonktivit
KURU AĞIZ	
İlaçlar	Antidepresan Antihistaminik Antikolinergik İdrar söktürücüler Nöroleptik
Sistemik hastalıklar	Amiloid birikimi Sarkoidoz AIDS Hepatit C enfeksiyonu Regüle edilmemiş diyabetik hastalar
Psikojenik	Anksiyöz durumlar
Radyasyon tedavisi	Baş boyun kanserleri için ekstrenal beam tedavisi I-131, tiroit kanserleri için
Dehidratasyon	

Tablo 5. (Devamı) Sjögren Sendromu ayırıcı tanısı

TÜKÜRÜK BEZİ BÜYÜMESİ	
Genellikle tek taraflı	
Akut	Bakteriyel infeksiyon Aktinomikoz Obstruksiyon
Kronik	Kronik siyaladenit Neoplastik hastalıklar (adenom, adenokarsinom, lenfoma, mikst tükürük bezi tümörü)
Genellikle çift taraflı	
Akut	Akut viral infeksiyon (EBV, CMV, Koksaki A)
Kronik	Kronik viral enfeksiyon (HIV, HCV) IgG4 bağlantılı siyaladenit Amiloid birikimi Granülomatoz hastalıklar (sarkoidoz, tbc) AIDS Lipid yükseklği DM Alkolikler Emilim bozukluğu Akromegali Anoreksiya nevroza, bulimia nevroza

Hepatit C: Hepatit C ile enfekte, SS tanılı hastaların tanısı gecikmekte ve erkeklerde bir miktar yüksek oranda görülmektedir. Hepatik tutulum, kriyoglobulinemi, hipokomplementemi kutanöz vaskülit, romatoid faktör pozitifliği ve periferik nöropati artmış oranda mevcutken anti-SSA / anti-SSB pozitifliği azalmış oranda saptanmaktadır. Kriyoglobulinemi ve hepatosit hasarı olanlarda HCV enfeksiyonu ısrarla taranmalıdır ¹⁴³.

AIDS: Diffüz CD8 lenfositoz sendromu, SS benzeri klinikle karşımıza çıkar. Antiretroviral tedaviyle şikâyetler düzelebilir. Enfekte kişilerde parotis gland hiperplazisi, göz ve ağız kuruluğu şikâyetleri ve lenfositik interstisyel pnömonik infiltrasyon gelişebilir. Tükürük gland bx CD8 ağırlıklı lenfosit yayılımını göstermek amacıyla yapılabilir ¹⁴⁴.

Yaş ilişkili sicca sendromu: Yaş ilerledikçe, interstisyel alanda fibrozis, duktal dilatasyon ve lakrimal bezlerdeki asiner atrofi benzeri histopatolojik oluşumlarla beraber gözyaşı ve uyarılmamış tükürük salgısı zamanla azalır. İleri yaşlarda ANA ile

RF pozitiflik oranı artmaktadır. Ağız ve göz kuruluğu semptomları bulunan 65 yaş üstü popülasyonda, tanı konulabilen SS'li hastaların oldukça az olduğu unutulmamalıdır.

Sarkoidoz: Parotis bez inflamasyonu, sarkoidozla takipli popülasyonun %4-6'sında, lacrimal gland hiperplazisi %7-16'sında mevcuttur. Sarkoidozlu hastalarda SS ile ortak özellikleri intertisyel nefrit, artrit benzeri gland dışı tutulumda olabilmektedir. Sarkoidoz Heerfordt's Sendromu olarak adlandırılan sıklıkla ateşinde olduğu yeni başlangıçlı çift taraflı parotis, submandibuler ve gözyaşı glandlarında hiperplaziyle nadir olarak da olsa görülebilir. Sarkoidoz ve SS Klinik olarak ayırt edilemiyorsa tükürük bezi biyopsisi uygulanmalıdır.

Graft versus host hastalığı: Allojenik hematopoetik kök hücre nakliyle ortaya çıkan süregelen seyirli graft versus host hastalığı olan popülasyonun büyük bir kısmında sicca semptomları olduğu bildirilmiştir. Hasta grubunda gland bez bx asiner hücrelerde destrüksiyon ve intertisyel fibrotik alanlar görülmektedir. Duktus çevresinde infiltrasyon olabilmektedir, ama sıklığı SS'ye göre düşüktür. Bu hasta grubu SS'li popülasyondan geliş şikâyetleriyle ayrılır.

IgG4–ilişkili hastalık: IgG4 plazma hücreli hastalık, kronik sklerozan siyaladenit (küttner tümör) gözyaşı ve tükürük bezlerinde orbital inflamatuvar pseudotumor ve mikulicz hastalığı gibi birçok şekilde ortaya çıkabilir. IgG4 ilişkili hastalık SS'den klinik, laboratuvar ve histolojik özelliklerle ayrılır. Sıklıkla azalmış bez fonksiyonuyla beraber glandlarda hiperplazi, aynı zamanda IgG4 plazmositik hücre artışı ve fibrotik oluşumlar olabilmektedir. En sık görülen sklerozan pankreatittir.

Sistemik vaskülit: Granulomatöz polianjitis de bilateral parotis ve submandibuler bezlerde genişleme, nadiren de olsa görülebilmektedir¹⁴⁵. Klinik, histolojik, laboratuvar farklılıklarla ayrılabilir.

Lenfoma ve diğer hematolojik maligniteler: Çift taraflı gözyaşı ve gland bez hiperplazisine neden olan kötü huylu hücre alanları, lösemnin çocukluk ya da erişkin dönemlerinde olabilmektedir. Parotis gland lenfomaları sıklıkla bilateral olarak karşımıza çıkmaktadır.

2.1.10. Tedavi

SS tedavisindeki amaç; gland ile ilgili bulguların ve ekstraglandüler semptomların azaltılması hastalık komplikasyonları, organ fonksiyonlarının ve kayıplarının önüne geçilmesidir SS'de birçok organ ve sistem tutulumu olabilmektedir. Bundan dolayı SS'li hastaların idaresinde multidisipliner bir yaklaşım benimsenmelidir.

Günlük pratikte uygulaması zor olmakla beraber ağız kuruluğu tedavisine başlamadan önce tükürük sintigrafisi, uyarılmış tüm tükürük akışları gibi spesifik testlerle tükürük bezi fonksiyonu değerlendirilmelidir. Tedavide öncelikle ağız kuruluğuna neden olabilen beta blokör, antimuskarinik, antipsikotik, antidepresan (özellikle trisiklik), antihistaminik, diüretik gibi ilaçlar mümkünse kesilmeli ya da dozu azaltılmalıdır. Hastalara daha sık ve yemeği küçük lokmalarla yemek, ağız temizliğine özen göstermek, gün içinde az az miktarlarda su içmek, alkolsüz gargara kullanmak gibi yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir. İlaç etkinliğini azaltması ve oral hijyeni bozmasından dolayı sigaranın bırakılması söylenmelidir.

Nazal solunumu azaltacak durumların ortaya konması için hastanın şikâyetleri sorgulanıp kulak burun boğaz doktoruna gitmesi söylenmelidir.

Azalmış tükürük bezi fonksiyonu olan hastalara tükürük salgısını arttırmak için şekersiz sakız ve pastil önerilmelidir. Orta derecede azalmış tükürük bezi fonksiyonu olan ya da medikal dışı tedavilere yanıtız popülasyonda pilokarpin, sevimelin gibi sistemik tedaviler akla getirilebilir. Pilokarpin 5 mg'lık tabletler halinde piyasada mevcut olup bölünmüş dozlarda 15-20 mg/güne kadar önerilebilir. Sıklıkla görülen yan etkileri aşırı terleme, yüzde kızarma ve kusma olarak sıralanabilir. Sevimelin ise yarı ömrü pilokarpine kıyasla daha uzun parasempatomimetik bir ajandır. Bölünmüş dozlarda 90 mg/güne kadar kullanılabilir. Bulantı, ishal, terleme sıklıkla görülen yan etkilerindedir. Kullanılan ilaçların yan etkilerini azaltmak için minimum dozdan başlanmalı sonrası doz arttırılarak ayarı yapılmalıdır. Parasempatomimetik ilaçlar olan Pilokarpin ve Sevimelin astım ve glokom bulgularını arttırabileceği için bu grup hastalarda kullanımı kısıtlanmalıdır. Tedavi tolerasyonu düşük veya tedaviye yanıt vermeyen hasta N-asetilsistein gibi mukolitik ajanlar son seçenek olarak düşünülebilir.

Yüksek derecede bez disfonksiyonu olan hastalara oral spreyleyler, jeller şeklinde tükürük idame tedavileri verilebilir.

Kuru göz tedavisinde ilk aşama suni gözyaşları ve göz merhemlerinin kullanımınıdır. Şiddetli göz kuruluşunda, topikal siklosporin gibi immünosüpresif damlalar ve serum gözyaşı damlaları kullanılabilir. Bunlara ilave olarak rüzgârlı ve kuru ortamlardan kaçınma, göz kuruluşuna neden olan ilaçlardan sakınma gibi yaşam tarzı değişiklikleri hastalara anlatılmalıdır.

Yorgunluk ve kas iskelet sistemi ağrıları ile gelen hastalarda öncelikle eşlik eden diğer hastalıklar sorgulanmalıdır. Başka hastalıklar dışlandıktan sonra faydaları ve yan etkileri düşünülerek öncelikle NSAII ilaçlar başlanır. İlk basamaktan fayda görmeyen hastalara MTX, hidrosiklorokin, sülfasalazin ve köprü tedavisi olarak steroid başlanabilir.

SS'de sistemik hastalık tedavisi, organların tutulum şiddetinin EULAR SS hastalık aktivite indeksi (ESSDAI) ile hesaplanmasıyla düzenlenir. Sistemik tedavinin, hastalık aktivite skoru ≥ 5 olan veya klinik bir alanda en az orta düzeyde aktivite gösteren hastalara başlanması düşünülebilir. ESSDAI ile Raynaud fenomeni, pulmoner hipertansiyon, plörit, perikardit, interstisyel sistit, Ro ile ilişkili konjenital kalp bloğu ve sensörinöral işitme kaybı gibi bazı sistemik bulgular yakalanmadığından her hastaya özel tedavi şeması oluşturulmalıdır. Organa özgü sistemik tedavi çoğunlukla kortikosteroidlerin, immünsüpresif ve biyolojik ajanların sırayla ya da beraber kullanımı içermektedir. Sistemik aktif hastalıkta kortikosteroidler kullanılması gereken minimum dozda ve sürede kullanılmaktadır. Hastalığın ikame tedavisinde glukokortikoid koruyucu ajanlar olarak bilinen immünsüpresif ilaçlar kullanılmaktadır.

İnterstisyel akciğer tutulumu olan semptomu olmayan hasta grubunun 6-12 ayda bir SFT ve HRCT ile takibi yapılmalıdır. Semptomu olan hasta grubuna ise 0,5-1 mg/kg/gün dozda metilprednizolon tedavisi başlanır, tedaviye minimum 6 ay süre ile devam edilir. Steroid dozu takiplerinde hastanın genel durumuna göre düşürülür. Sistemik steroid tedavisine yanıtız veya yan etki görülen hastalarda azatiopürin denenebilir.

SS'de en yaygın böbrek tutulumu tübülointerstisyel nefritdir. Tedavisinde steroid tedavisi kullanılmaktadır. SS'de glomerülo nefrit oldukça az görülmekle birlikte glomerülo nefritin olduğu hastalarda SLE veya kriyoglobulinemik vaskülit araştırılmalıdır. SLE ve vaskülit ilişkili nefrit gibi tedavisi düzenlenmelidir. Renal tübüler asidoz tip 1'de ise oral sodyum bikarbonat ve hipopotasemi için potasyum yerine koyulmalıdır.

Periferik nöropatide öncelikle nöropatik ağrı yönetimini için gabapentin, pregabalin veya serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri akla getirilmelidir. Kuruluk şikâyetlerini arttırabilmeleri nedeniyle trisiklik antidepresanların kullanımından mümkün olduğunca uzak durulmalıdır. Küçük vaka serilerinde 5 gün boyunca 400 mg/kg/gün dozunda intravenöz immünoglobulin, progresif veya tekrarlayan şikâyetleri olan hastalarda olumlu sonuçlar alındığı görülmüştür. Mononöritis multipleks ve ağrılı asimetrik periferik nöropatiler şeklinde görülen vaskülitik nöropatilerde yüksek doz oral veya iv kortikosteroid tedavisi (örneğin; 1 mg/kg/gün) ivedilikle başlanmalı, ardından bir steroid koruyucu ajan (örneğin; oral veya iv CYC) eklenmelidir. Şiddetli santral sinir sistemi bulguları varsa kortikosteroid, CYC, plazmaferez tedavileri uygulanabilir.

Hidroksiklorokin SS'nin NSAI'a cevap vermeyen hafif seyirli ekstraplandüler semptomlarında, vaskülitik olmayan cilt lezyonlarında, glandüler ağrıyla prezente olan tükürük bezi büyümesinde tedavide akılda tutulmalıdır. Tek ya da ikiye bölünmüş şekilde günlük maksimum 400 mg dozunda uygulanabilir ^{146,147}.

Patofizyolojik mekanizmaları hedefleyen yeni tedavi yaklaşımları arasında B hücre hiperaktivite modülatörü belimumab, CD20 monoklonal antikoru rituksimab, T hücre kostimülatör antagonisti abatacept, IL-6 reseptör antagonisti tocilizumab ve IFN-a reseptör blokörü anifrolumab sayılabilir. B hücre odaklı tedavi şemaları çoğunlukla şiddetli ve tekrarlayıcı sistemik tutulumu olan hasta popülasyonunda denenmektedir ^{147,148}.

2.2. GALEKTİN-3 MOLEKÜLÜ

Galektin-3 (Gal-3), farklı biyolojik olaylarda, farklı dokularda yer alan, birçok farklı klinik durum ve hastalıkta rol oynayan çok işlevli bir proteindir. Galektin-3,

hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimleri, büyüme, proliferasyon, farklılaşma ve inflamasyon gibi temel hücresel fonksiyonlarını düzenleyen bir moleküldür. Bu nedenle, bu proteinin birçok farklı dokuyu etkileyen kanser, fibrotik doku oluşumu, kronik enflamasyon ve yara iyileşmesi dâhil olmak üzere ilgili birçok hastalığının patogeneğinde yer alması şaşırtıcı değildir. Gal-3'ün birçok farklı klinik durumda oynadığı kritik rol göz önüne alındığında, Gal-3 yeni bir teşhis, prognostik biyobelirteç ve umut verici yeni bir terapötik amaçlı hedef molekül olarak karşımıza çıkmaktadır.

Gal-3 beta galaktozid bağlı karbonhidrat yapılı bir protein grubunun içindedir. Yetişkinlerde Gal-3 her yerde bulunurken, farelerde yapılan deneyler embriyogenez sırasında ekspresyonunun dokuya bağlı olduğunu göstermiştir. Ekspresyonu temelde epitelooid hücreler ve kas hücreleriyle ilişkili ise de, Gal-3 aşağıdakiler dâhil olmak üzere birçok farklı hücre tipinde tespit edilmiştir: İnce bağırsak epitel hücreleri, kolon epiteli, kornea ve konjonktiva epiteli, koku epiteli, böbrekler, pulmoner sistem, timus, memeler ve prostatta bulunur. Ek olarak tükürük glanlarının duktus hücresinde, pankreasta, üriner sistemde, göz epitelinde, hepatosit içi safra yollarında, fibroblastlar, kondrositler ile osteoblastlar, osteoklastlar, keratinositler, Schwann hücreleri ve mide mukozasının yanı sıra çeşitli dokulardaki endotel hücrelerinde de tespit edilmiştir¹⁴⁹. Ek olarak, nötrofiller, eozinofiller, bazofiller ve mast hücreleri, Langerhans hücreleri, dendritik hücreler, monositler ve makrofajlar gibi immün yanıtta yer alan hücrelerde Gal-3 ekspresyonu olduğuna dair çok sayıda çalışma vardır. Lenfositler gibi diğer bazı hücre tiplerinde Gal-3 normal olarak eksprese edilmez, ancak ekspresyonu çeşitli uyaranlarla indüklenebilir^{150,151}. Ayrıca Gal-3; pankreas, karaciğer, kolonik mukoza, meme, akciğer, prostat, baş ve boyun, sinir sistemi ve tiroid maligniteleri gibi birçok tümörde patolojik ekspresyon göstermektedir¹⁵². Birçok araştırmada bu molekülün hücrelerde hiperplazi, hücre adhezyonu, hücre içindeki yolakların tetiklenmesi gibi farklı alanlarda hücresel olayları indüklediği ortaya konmuştur. Gal-3 hücrede sitoplazma içinde sentezlenebilirken hücre çekirdeği, sitoplazma, hücre yüzeyi ve hücre dışında da bulunabilmektedirler^{153,154}. Tüm galektinler ortalama 130 aminoasitten oluşan karbonhidrat bağlı “Karbonhidrat Tanıma Bölgesi” (Carbohydrate Recognition Domain (CRD)) içermektedirler.

Aminoasit sıralanmasına göre galektinlerin alt tipleri bulunur. Örnek grup tek CRD bölgesi, Tandem tekrarlayan grup 2 CRD den oluşurken, Kimera kısmı prolin ve glisin ağırlıklı CRD ile iç içe bir gruptur¹⁵⁵.

Son yıllarda yayınlanan ve bu proteinin birçok klinik durum ve hastalıktaki rolüne ilişkin makalelerin sayısındaki sürekli artış, Gal-3'ün insan patofizyolojisindeki önemine dikkat çekmektedir.

Yapılan birçok çalışma, Gal-3'ün birçok hastalık türü ve durum için tanısal veya prognostik bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Son zamanlarda, Gal-3'ün tanısal bir biyobelirteç ve terapötik bir hedef olarak potansiyel klinik kullanımları, kapsamlı çalışmalarda ortaya konmuştur¹⁶⁷.

Gal-3 protein ekspresyonu birçok hastalıkta görülmektedir. Aşağıda gösterildiği üzere alfabetik sırayla Gal-3 molekülünün rol oynadığı hastalıklar yer almaktadır (Şekil 1).

Aa	Bb	Cc	Dd	Ee	Ff	Gg	Hh	Ii
Asthma	Blood test	Cancer	Degenerative Aortic Stenosis	Endometriosis	Fibrosis	Gastritis	Heart	Inflammation
Atherosclerosis		Cerebral infarction	Diabetes Mellitus	Enteric nervous system			HIV infection	Interstitial lung disease
Atopic Dermatitis		COPD		Encephalitis				
aaa	bbb	ccc	ddd	eee	fff	ggg	hhh	iii
Jj	Kk	Ll	Mm	Nn	Oo	Pp	Qq	
Juvenile Idiopathic Arthritis	Kidney	Liver Fibrosis	Mortality	NASH	Obesity	Pneumonia	Q Fever	
						Pulmonary hypertension		
jjj	kkk	lll	mmm	nnn	ooo	ppp	qqq	
Rr	Ss	Tt	Uu	Vv	Ww	Xx	Yy	Zz
Rheumatoid Arthritis	Sepsis	Target therapy	Urinary tract infections	Venous Thrombosis	Wound Healing	X syndrome of the heart	Yeast infection - Candidiasis	Zoster-related pain
	Systemic Sclerosis							
rrr	sss	ttt	uuu	vvv	www	xxx	yyy	zzz

Şekil 1. Alfabetik sıraya göre Gal-3 molekülünün rol oynadığı düşünülen hastalıklar

Romatoid artrit, SLE, sistemik skleroz, ankilozan spondilit gibi otoimmün hastalıklar da Gal-3 serum seviyesinin artığına dair araştırmalar literatürde yer almaktadır¹⁶⁸⁻¹⁷¹. Fizyopatolojisinde oimmüitenin yer aldığı düşünölen çalışmamızın konusu olan Sjögren sendromu ile Gal-3 ilişkisine dair yapılan literatür taramasında SS ve Gal-3 ile yapılan bir çalışma mevcut olup Gal-3 düzeyi SS hastalarında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamız, Sjögren sendromlu hastalarda Galektin-3 düzeyinin inflamatuvar markırlar organ tutulumu ve hastalık aktivite indeksi ile ilişkisini amaçlamaktadır.

Çalışmamıza Ankara Bilkent Şehir Hastanesi İç hastalıkları ve Romatoloji Kliniği' ne son 6 ay içinde başvurmuş 18-65 yaş arası, 2016 ACR kriterlerine göre Primer Sjögren Sendromu tanısı almış gebe olmayan, aktif enfeksiyon ve malignite öyküsü olmayan 48 hasta dahil edilmiştir. Kontrol grubuna ise Dahiliye-Romatoloji Polikliniğine başvuran, 18-65 yaş arasında kronik hastalığı olmayan 40 sağlıklı gönüllü birey dâhil edilmiştir. Çalışmamızda yer alacak toplam gönüllü hasta-sağlıklı birey sayısı 88'dir. Hasta ve kontrol grubunun demografik bilgileri (yaş, cinsiyet), klinikopatolojik bilgileri ve bilgi işlem birimi aracılığıyla takipleri sırasındaki laboratuvar değerleri ile klinik özellikleri ve ESSDAI skoru hesaplanmıştır. ESSDAI Toplam skoru 0-123 arasında değişmektedir. ESSDAI ≤ 4 düşük hastalık aktivitesine sahip 5 ile 13 arasında olanlar orta şiddette hastalık aktivitesine sahip 14 ve üzeri olanlar şiddetli hastalık aktivitesine sahip olarak değerlendirilirler. Ayrıca hastaların aldığı mevcut ve önceki tedavileri tespit edilip kaydedilmiştir. Araştırmada kullanılacak parametrelerden tam kan sayımı, ast, alt, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-Reaktif Protein (CRP) düzeyi rutin bakılmakta; Gal-3 düzeyi ise araştırmacılar tarafından sağlanan kit ile çalışılmıştır.

Tez çalışmasına gönüllü olarak katılan hastaların onamlarının alınması sonrasında; venöz kan örnekleri rutin biyokimya tüplerine alındı. Çalışmanın biyokimyasal analiz kısmı Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında yürütülmüştür. Çalışmaya alınan hasta grubundaki ve sağlıklı kontrol grubundaki kişilerden jelli serum tüplerine venöz kan örnekleri alınmıştır. Serum örnekleri alındıktan sonra pıhtılaşmanın tamamlanması amacıyla 20 dakika beklendikten sonra 1300xg de 10 dakika santrifüj edilmiştir. Gal-3 düzeyleri ölçümü için serum örnekleri çalışma yapılana kadar -80° C'de dondurucuda saklanmıştır. Gal-3 düzeyleri, kantitatif sandviç enzim immünoassay tekniği ile ticari olarak mevcut olan Human Gal-3 ELISA kiti (ELK Biotechnology, Wuhan, China) kullanılarak ölçülmüştür. Human Gal-3 ELISA kiti (LOT:20320216746) için örneklerin

analizindeki tespit aralığı 0,16-10 ng/mL ve sensitivitesi 0,062 ng/mL, çalışma içi ve çalışmalar arası CV (coefficient of variation, varyasyon katsayısı) sırasıyla <math>< \%8</math> ve <math>< \%10</math> olarak belirtilmiştir.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm verilerin istatistiksel analizleri, IBM SPSS Statistics for Windows 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. Sayısal verilerin normallik dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi ve normallik kriterlerini karşılayanlar ortalama±standart sapma, karşılamayanlar medyan (minimum-maksimum) şeklinde gösterildi. Sayısal değişkenlerin 2 grup arası farklılığı Student T-testi ya da Mann Whitney-U testi ile değerlendirildi. 3 ve üzeri gruplarda ise Anova testi (Post-hoc: Bonferroni test) ya da Kruskal Wallis H testi (Post-hoc: Dunn's test) ile kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak gösterildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi ve Fisher'in Exact test kullanıldı. Gal-3 düzeylerinin normallik dağılımı sergilememesi nedeniyle sayısal değişkenler (lökosit, eritrosit, hemoglobin, nötrofil, lenfosit, trombosit, esr, crp, ast, alt, kreatin, total protein, albümin, ldh) ile olan ilişkisi Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Tanısal performans analizi, ROC Eğrisi analizi ile yapıldı. $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırma popülasyonu 40 kontrol ve 48 SS olmak üzere 88 hastadan oluşmuştur. SS'li hastaların ortalama yaşı $53,1 \pm 10,6$ yıl ve %89,6'sı (n:43) kadın olarak saptandı. Hastaların ortalama semptom başlangıç yaşı $46,0 \pm 11,0$ ve ortalama tanı yaşı $48,2 \pm 11$ yıl olarak saptandı. Hastaların %93'ü sigara kullanmıyordu. Aile öyküsü oranı %31,3 (n:15) ve sabah tutukluğu olan hastaların oranı %20,8 (n:10) olarak belirlendi. Ek hastalıklar açısından hipertansiyon (%27,1) ve tiroid patolojileri (%18,8) sıklığı (Tablo 6). Kontrol grubu ile SS grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı benzerdi (Tablo 7).

Sjögren sendromu hastaların ortanca Gal-3 düzeyi 2 (IQR: 1,0-5,1) olarak saptandı ve kontrol grubuna kıyasla önemli bir anlamlı farklılık sergilemedi (Şekil 1) (Tablo 7). Hastaların demografik özellikleri ile Gal-3 düzeyleri arasında da anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 6. Hastaların demografik özellikleri

Değişkenler	Sjögren sendromu n=48
Semptom başlangıç yaşı, yıl	46,0±11,0
Tanı yaşı, yıl	48,2±11
Boy, cm	161,6±6,8
Kilo, kg	72,4±10,4
VKİ, kg/m ²	27,8±3,9
Sigara	
Yok	33(68,8)
Bırakmış	12(25,0)
İçici	3(6,3)
Aile öyküsü, n(%)	15(31,3)
Sabah tutukluğu, n(%)	10(20,8)
Ek hastalıklar, n(%)	
Hipertansiyon	13(27,1)
Tiroid hastalıkları	14(29,2)
Diabetes mellitus	8(16,7)
Dejeneratif kemik hastalığı	6(12,5)
Kardiyovasküler hastalığı	4(8,3)
Renal hastalık	3(6,3)
Astım	3(6,3)
Rosacea hastalığı	2(4,2)
PFO	1(2,1)
AF	1(2,1)
KBH	1(2,1)
Diğer	14(29,2)

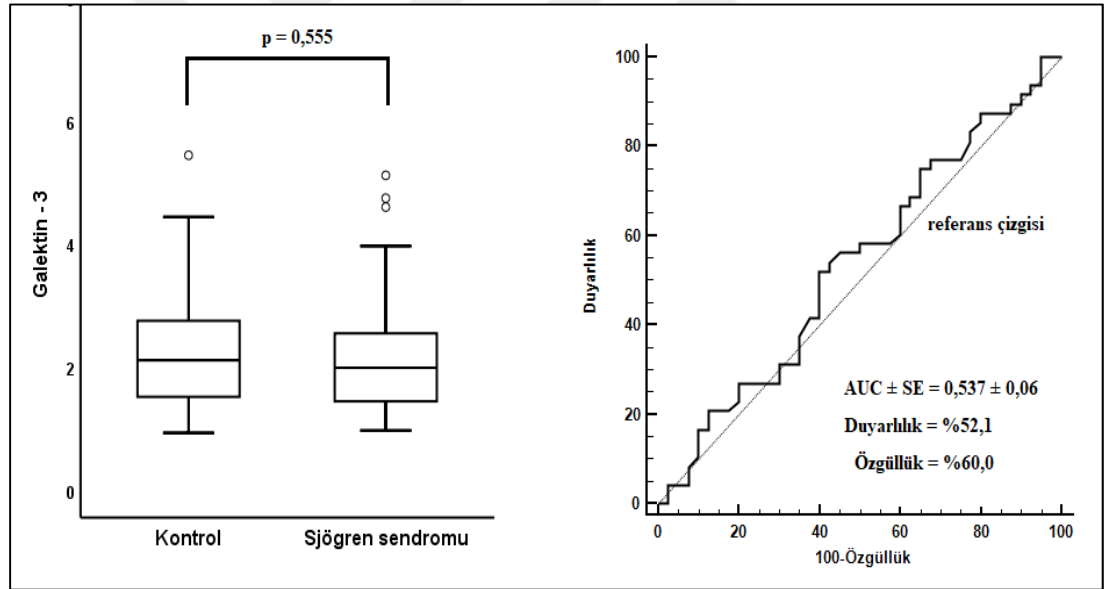
Veriler ortalama±SD ya da ortanca (min-max) ya da sayı (%) olarak gösterildi.

Tablo 7. Kontrol grubu ve Sjögren sendromunda Galektin-3 düzeylerinin dağılımı

Değişkenler	Kontrol grubu n=40	Sjögren sendromu n=48	p
Cinsiyet, n(%)			
Erkek	5(12,5)	5(10,4)	0,999
Kadın	35(87,5)	43(89,6)	
Yaş, yıl	51,4±7,2	53,1±10,6	0,375
Galektin-3 ng/mL	2,1(0,9-7,5)	2,0(1,0-5,1)	0,555

Veriler ortalama±SD ya da ortanca (min-max) ya da sayı (%) olarak gösterildi.

Sjögren sendromu tahmin etmede Gal-3 düzeyleri anlamlı bir tanısal performans sergilemedi ($AUC \pm SE = 0,537 \pm 0,06$; Duyarlılık = %52,1; Özgüllük = %60,0; $p = 0.555$) (Şekil 2).



Şekil 2. Galektin-3 düzeylerinin Sjögren sendromu tahmin etmede tanısal performansı

Tablo 8. Hastaların demografik özellikleri ile Galektin-3 düzeyleri arasındaki ilişki

Değişkenler	Galektin-3	p
Yaş	r = -0,126	0,392
Semptom başlangıç yaşı	r = 0,015	0,919
Tanı yaşı	r = -0,055	0,711
Hastalık süresi	r = -0,230	0,116
Boy	r = 0,053	0,721
Kilo	r = -0,112	0,448
VKI	r = -0,133	0,368
Cinsiyet		
Erkek	1,9(1,3-2,8)	0,694
Kadın	2,2(1,0-5,1)	
Sigara		
Yok	2,3(1,0-5,1)	0,456
Bırakmış	1,9(1,0-3,2)	
İçici	2,3(1,4-2,8)	
Aile öyküsü		
Yok	2,2(1,1-5,1)	0,632
Var	2,1(1,0-4,0)	
Sabah tutukluğu		
Yok	2,1(1,0-4,7)	0,297
Var	2,5(1,2-5,1)	
Ek hastalıklar		
Hipertansiyon		
Yok	2,2(1,0-5,1)	0,889
Var	2,0(1,3-2,8)	
Tiroid hastalıkları		
Yok	2,1(1,0-4,6)	0,361
Var	2,6(1,0-5,1)	
Diabetes mellitus		
Yok	2,2(1,0-5,1)	0,924
Var	2(1,2-2,6)	
Dejeneratif kemik hastalığı		
Yok	2,1(1,0-5,1)	0,305
Var	2,5(1,4-4)	

Gal-3 düzeyleri ortanca (min-max) olarak gösterildi. Sayısal değişkenler ile Gal-3 düzeyleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon (r) analizi ile değerlendirildi.

Hastaların %79,2'si (n:38) hidrosiklorokin aldığı ve %75'i (n:33) göz damlası kullandığı belirlendi. Hastaların %85,4'ünde oküler semptom, %77,1'inde oral semptomlar vardı. Hastaların %83,3'ünde minör tükürük bezi biyopsisi yapılmıştı. Evre dağılımı çoğunlukla evre 3 (%66,7) olduğu belirlendi. Hastaların %75'inde ANA pozitif ve ana patern çoğunlukla granülerdi (%58,3). Hastaların klinik özellikleri Tablo 9'da gösterildi.

Tablo 9. Hastaların klinik özellikleri

Değişkenler	Sjögren sendromu n=48
Hidroksiklorokin alımı, n(%)	38(79,2)
1x1 doz	27(71,1)
2x1 doz	11(28,9)
Hidroksiklorokin düzeni, n(%)	
Düzenli	37(97,4)
Düzensiz	1(2,6)
Göz damlası kullanımı, n(%)	33(75,0)
Oküler semptom, n(%)	41(85,4)
Oral semptom, n(%)	37(77,1)
Schirmer	
Sağ	5(1-25)
Sol	4(1-24)
Minör tükürük bez biyopsi	
Yok	8(16,7)
Var	40(83,3)
Grade	
0	2(5,1)
1	3(7,7)
2	2(5,1)
3	26(66,7)
4	6(15,4)
ANA	
Negatif	12(25,0)
1+	12(25,0)
2+	5(10,4)
3+	9(18,8)
4+	10(20,8)
ANA patern	
Granüler	28(58,3)
Sentromer	2(4,2)
Homojen	5(10,4)
Nükleer noktalı	1(2,1)
SS-A	
Negatif	27(56,3)
1+	3(6,3)
2+	2(4,2)
3+	16(33,3)

Tablo 9. (Devamı) Hastaların klinik özellikleri

Değişkenler	Sjögren sendromu n=48
SS-B	
Negatif	35(72,9)
1+	4(8,3)
2+	2(4,2)
3+	7(14,6)
dsDNA	
<10	43(89,6)
>10	5(10,4)
RF	10(4-43)
CCP	
<0,4	38(79,2)
>0,4	10(20,8)
C3	1,1±0,3
C4	0,2±0,1
IgG	14(8-42)

Veriler ortalama±SD ya da ortanca (min-max) ya da sayı (%) olarak gösterildi.

Göz damlası kullananlarda kullanmayanlara kıyasla ortanca Gal-3 düzeyi daha düşük saptandı (2,0 vs 3,1; p=0,005). Diğer klinik özellikler ile Gal-3 düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların klinik özellikleri ile Galektin-3 düzeyleri arasındaki ilişki

Değişkenler	Galektin-3	p
Hidroksiklorokin alımı		
Yok	2,5(1,2-5,1)	0,507
Var	2,1(1,0-4,7)	
Hidroksiklorokin doz		
1x1	2,0(1,0-3,2)	0,824
2x1	2,3(1,2-4,7)	
Göz damlası		
Yok	3,1(1,8-5,1)	0,005*
Var	2,0(1,0-4,0)	
Oküler semptomlar		
Yok	2,1(1,5-2,8)	0,909
Var	2,2(1,0-5,1)	

Tablo 10. (Devamı) Hastaların klinik özellikleri ile Galektin-3 düzeyleri arasındaki ilişki

Değişkenler	Galektin-3	p
Oral semptomlar		
Yok	1,9(1,0-2,8)	0,309
Var	2,3(1,0-5,1)	
Schirmer testi		
Sağ	r = 0,008	0,966
Sol	r = 0,077	0,669
Minor tükürük bez biyopsisi		
Yok	1,9(1,3-2,5)	0,559
Var	2,2(1,0-5,1)	
Grade		
0-2	2,4(1,2-2,9)	0,337
3-4	2,0(0,9-5,1)	
ANA		
Negatif	1,9(1,0-2,9)	0,229
Pozitif	2,3(1,0-5,1)	
1+	2,5(1,2-5,1)	0,630
2+	2,3(2,0-2,5)	
3+	2,4(1,0-4,7)	
4+	2,0(1,2-2,8)	
ANA patern		
Granüler	2,2(1-4,6)	0,302
Diğer	2,0(1,0-4,6)	
SS-A		
Negatif	2,3(1,1-4,7)	0,655
Pozitif	2,0(0,9-5,1)	
SS-B		
Negatif	2,2(1-5,1)	0,844
Pozitif	2,3(1,2-3,2)	
dsDNA		
<10	2,2(1-5,1)	0,870
>10	2,3(1-4,6)	
CCP		
<0,4	2,1(1-4,6)	0,755
>0,4	2,5(1,2-5,1)	
RF	r = 0,145	0,349
C3	r = -0,190	0,195
C4	r = -0,164	0,264
IgG	r = 0,006	0,974

Galektin-3 düzeyleri ortanca (min-max) olarak gösterildi. *p<0,05 istatistiksel anlamlığı göstermektedir. Sayısal değişkenler ile Galektin-3 düzeyleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon (r) analizi ile değerlendirildi.

Hastaların laboratuvar bulguları ve bunlarla galektin-3 düzeyi arasındaki ilişki Tablo 11’de detaylı olarak gösterildi. Ana pozitif olanlarda negatif olanlara kıyasla galektin-3 düzeyi daha yüksek saptandı (2,8 vs 2,1; p=0,043). Diğer laboratuvar bulguları ile galektin-3 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların laboratuvar bulguları ve galektin-3 düzeyi ile ilişkileri

Değişkenler	Sjögren sendromu n=48	Galektin-3	p
Hemoglobin	13(7,6-17,3)	r = -0,119	0,421
Lökosit	6200(11,1-14980)	r = 0,049	0,739
Nötrofil	3635(1780-12640)	r = 0,154	0,297
Lenfosit	1665(580-4630)	r = -0,001	0,993
Trombosit	274,1±61,4	r = 0,013	0,928
Eritrosit sedimentasyon hızı	18(3-140)	r = 0,065	0,661
CRP	2(0-53)	r = 0,165	0,263
AST	24(14-64)	r = -0,314	0,030
ALT	21(10-55)	r = -0,305	0,035
Kreatinin	0,8±0,2	r = -0,166	0,259
Total protein	73,1±6	r = 0,033	0,828
Albumin	44,9±3,5	r = 0,018	0,903
LDH	227,1±62,3	r = -0,334	0,022
TİT proteinüri			
Negatif	44(91,7)	2,1(1-5,1)	0,043*
Pozitif	4(8,4)	2,8(2,3-3,2)	
1+	3(6,3)		
2+	1(2,1)		
Negatif	47(97,9)	2,2(1-5,1)	-
Pozitif	1(2,1)	2,3	

Veriler ortalama±SD ya da ortanca (min-max) ya da sayı (%) olarak gösterildi. *p<0,05 istatistiksel anlamlılığı göstermektedir. Sayısal değişkenler ile Galektin-3 düzeyleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon (r) analizi ile değerlendirildi. TİT hematüri pozitif olan grupta 1 hasta olması nedeniyle Galektin düzeyleri ile ilişkisi değerlendirilemedi.

Hastaların tamamında konsitüsyonel, müsküler ve biyolojik aktivite durumu gözlenmedi, %16,7’inde lenfadenopati, %2,1’inde glandüler, %2,1’inde kutanöz, %14,6’sında pulmoner, %4,2’sinde renal, %14,7’sinde PNS, %4,2’sinde CNS ve %2,1’inde hematolojik tutulum gözlemlendi. Tüm hastaların ESSDAI skoru ortanca 4

olup %43,7'si hafif ve orta şiddette hastalık aktivitesine sahip olduğu belirlendi (Tablo 12).

Tablo 12. Hastalık aktivitesi ve bileşenleri

Değişkenler	Sjögren sendromu n=48
Konstitüsyonel	
Yok	48(100,0)
Lenfadenopati	
Yok	40(83,3)
Düşük	5(10,4)
Orta	3(6,3)
Glandüler	
Yok	47(97,9)
Düşük	-
Orta	1(2,1)
Artiküler	
Yok	45(93,8)
Düşük	2(4,2)
Orta	1(2,1)
Kutanöz	
Yok	47(97,9)
Düşük	-
Orta	1(2,1)
Pulmoner	
Yok	41(85,4)
Düşük	-
Orta	6(12,5)
Yüksek	1(2,1)
Renal	
Yok	46(95,8)
Düşük	1(2,1)
Orta	1(2,1)
Müsküler	
Yok	48(100,0)
PNS	
Yok	41(85,4)
Düşük	2(4,2)
Orta	3(6,3)
Yüksek	2(4,2)

Tablo 12. (Devamı) Hastalık aktivitesi ve bileşenleri

Değişkenler	Sjögren sendromu n=48
CNS	
Yok	46(95,8)
Orta	1(2,1)
Yüksek	1(2,1)
Hematolojik	
Yok	47(97,9)
Düşük	1(2,1)
Biyolojik	
Yok	48(100,0)
ESSDAI skor	4(0-15)
ESSDAI	
Hafif	27(56,3)
Orta	16(33,3)
Yüksek	5(10,4)

Veriler ortanca (min-max) ya da sayı (%) olarak gösterildi

Sjögren hastalığında hastalık aktivitesi ve bileşenleri ile Galektin-3 arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 13).

Tablo 13. Hastalık aktivitesi ve bileşenleri ile Galektin-3 arasındaki ilişki

Değişkenler	Galektin-3	p
Lenfadenopati		
Yok	2,2(1-5,1)	
Düşük	2(1,2-3,1)	0,524
Orta	1,6(1-2)	
Pulmoner		
Yok	2,2(1-5,1)	
Düşük	-	0,916
Orta	2,1(1,3-3,2)	
Yüksek	1,9(1,9-1,9)	
ESSDAI	r = -0,106	0,475
ESSDAI		
Hafif	2,3(1-5,1)	0,540
Orta-Yüksek	2,1(1,1-4,6)	

Veriler ortanca (min-max) ya da sayı (%) olarak gösterildi. Sayısal değişkenler ile galektin-3 düzeyleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon (r) analizi ile değerlendirildi. Diğer hastalık aktivite bileşenlerinin düşük hasta sayısı nedeniyle Galektin-3 düzeyleri ile ilişkisi değerlendirilemedi.

Hastaların %8,3'ünde Raynaud fenomeni, %81,3'ünde cilt kuruluğu, %37,5'inde disparoni, %2,1'inde artrit, %2,1'inde Retro-orbital kitle saptandı. Ayrıca hastaların %27,1'inde parotis USG de anlamlı bulgular mevcuttu. Galektin-3 düzeyi ile semptomlar arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 14).

Tablo 14. Hastalık semptomları ve Galektin-3 düzeyi ile ilişkileri

Değişkenler	Sjögren sendromu n=48	Galektin-3	p
Raynaud			
Yok	44(91,7)	2,2(1-5,1)	0,318
Var	4(8,3)	1,7(1,4-2,3)	
Cilt kuruluğu			
Yok	9(18,8)	1,9(1-2,8)	0,515
Var	39(81,3)	2,3(1-5,1)	
Disparoni			
Yok	30(62,5)	2,1(1-4,7)	0,815
Var	18(37,5)	2,3(1-5,1)	
Artrit			
Yok	47(97,9)	-	-
Var	1(2,1)	-	
Retro-orbital kitle			
Yok	47(97,9)	-	-
Var	1(2,1)	-	
Otoimmün karaciğer			
Yok	47(97,9)	-	-
Var	1(2,1)	-	
PBS			
Yok	48(100,0)	-	-
Var	-	-	
Parotis USG			
Yok	35(72,9)	2,2(1-5,1)	0,685
Var	13(27,1)	2,1(1,2-2,8)	

Veriler ortanca (min-max) ya da sayı (%) olarak gösterildi. Diğer hastalık semptomları düşük hasta sayısı nedeniyle galektin-3 düzeyleri ile ilişkisi değerlendirilemedi¹⁷².

5. TARTIŞMA

Çalışmamızın sonucunda Galektin-3 düzeyleri pSS ve sağlıklı kontroller arasında benzerdi. Organ tutulumu ve hastalık aktivitesine göre pSS hastaları arasında fark yoktu. Göz damlası kullananlarda kullanmayanlara kıyasla ortanca Galektin-3 düzeyi daha düşük, ANA pozitif olanlarda negatif olanlara kıyasla Galektin-3 düzeyi daha yüksek saptanmıştır. Diğer laboratuvar bulguları, ESSDAI hastalık aktivite indeksi ve inflamatuvar parametrelerle Galektin-3 düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Sjögren sendromu öncelikle gözyaşı ve tükürük glandlarında ekzokrin bezlerinin lenfosit infiltrasyonu ile harabiyetine sebep olan otoimmün bir hastalıktır. Diğer otoinflamatuvar hastalıklara eşlik etmesine göre primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır. pSS'de diğer otoimmün hastalıklar görülmezken; sSS'ye RA, sistemik skleroz, SLE, otoimmün tiroid, inflamatuvar miyozit gibi hastalıklar eşlik eder¹⁷². Primer SS'nin görülme sıklığı dünya genelinde %0,5-1 iken, Türkiye'de %0,16 olarak bildirilmiştir¹⁷³. SS, genellikle 50 ve 60 yaş kadınlarda sık görülmektedir. Geriatrik yaş grubunda %3 civarında görülmektedir. Kadınlarda 9 kat daha sık görülmektedir. RA hastalarında %30, Sistemik skleroz hastalarına %20 oranında sekonder SS eşlik etmektedir¹⁷⁴.

Gal-3 beta galaktozid bağlı karbonhidrat yapıları bir protein grubunun içindedir. Yetişkinlerde Gal-3 her yerde bulunurken, farelerde yapılan deneyler embriyogenez sırasında ekspresyonunun dokuya bağlı olduğunu göstermiştir. Bu zamana kadar ortaya koyulan on beş Galektinden on bir tanesi hem intrasellüler hem ekstrasellüler olarak etkilerini gösterir¹⁷⁵. Bunlar; hem hücre dışında hem de hücre yüzeyinde matriks glikanlarına bağlanarak hücreler arası süreçlerde, sitozol ve nükleusta sitoplazmik ve nükleer proteinlerle beraber protein-protein etkileşimleri sayesinde intrasellüler sinyal yolları gibi hücreler arası süreçleri etkileyebilirler. Yapılan çalışmalar; galektinlerin immün ve inflamatuvar yanıt, tümör gelişimi ve ilerlemesi, sinir dejenerasyonu, ateroskleroz, diyabet ve yara onarımı dâhil olmak üzere, birçok fizyolojik ve patolojik süreçlerde önemli rol oynadığını göstermektedir. Bu nedenle,

galektinler terapötik hedef olarak kullanılabilir ve inflamatuvar ve otoimmün hastalıklar, kanser ve diğer bazı hastalıklar için tedavi edici ajan olabilirler¹⁷⁶.

Galektin-3, Galektin ailesinin en popüler üyesidir. Monosit, makrofaj, endotel, mikroglia ve epitel hücreleri de dâhil olmak üzere çeşitli hücre tiplerinin sitoplazma veya nükleusundan salgılanmaktadır¹⁷⁷. Hücre büyümesi, angiogenezis, kanserojeniz ve inflamasyon gibi çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde yer alan çok yönlü bir proteindir¹⁷⁸. İntrasellüler Galektin-3, hücre büyümesi, anti-apoptozis ve mRNA ekleme gibi çeşitli işlevlerde önemli rol oynamaktadır¹⁷⁸. Ekstrasellüler Galektin-3, inflamasyon ve lökositlerin adhezyonuna aracılık eder ve nötrofillerin alınması ve aktivasyonunda rol oynar¹⁷⁹. Galektinler; inflamasyon, immunolojik cevap ve kanserde önemli düzenleyici rollere sahiptir. Galektin-3, çeşitli bağışıklık hücrelerinde büyüme ve farklılaşmayı etkilemektedir. Belli başlı hücre hasarı ve inflamasyon tiplerinin olağan bir sonucu fibrogenezdir. Galektin-3'ün en ilgi çeken ve en iyi bilinen etkileri artmış fibrozis olayındaki görevidir. Galektin-3, burada fibrogenezden sorumlu olan fibroblastların aktivasyonunu sağlar. İnflamasyon ve fibrozis arasındaki bu Galektin-3 bağımlı bağlantı, tanı ve tedavide kullanılabilir. Galektin-3, hasar bölgesinde ekstrasellüler boşluğa sekrete olmaktadır. Bu da dinlenme halindeki fibroblastları matris üreten fibroblastlar olacak şekilde aktive etmektedir¹⁸⁰⁻¹⁸². Geçtiğimiz on yıl boyunca Galektin-3, immün yanıt, inflamasyon ve fibrozisdeki düzenleyici rolü nedeniyle araştırmacıların dikkatini çekmiştir^{183,184}. Yapılan birçok çalışma Galektin-3'ün farklı patolojik durumların gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Bazı çalışmalar da artan Galektin-3 konsantrasyonunun artmış kalp yetmezliği riski ile ilişkili olduğunu kanıtlanmıştır¹⁸⁵. Hastalığın ilerlemesine göre hem kronik hem de akut kalp yetmezliğinde Galektin-3 konsantrasyonunun önemli ölçüde arttığına dair kanıtlar bulunmaktadır^{186,187}. Ayrıca pulmoner ve karaciğer fibrozunda, Galektin-3'ün serum konsantrasyonunun yükseldiği bulunmuştur^{183,188-190}. Söz konusu çalışmalara göre, serum Galektin-3 konsantrasyonunun belirlenmesinin bu hastalıkların seyrindeki aktif fibrozisin bir belirteci olabileceği düşünülmüştür. Benzer çalışmalar, yüksek serum Galektin-3 düzeylerinin, romatizmal hastalıklar dâhil olmak üzere, inflamatuvar bozukluklar ve otoimmün hastalıklarla ilişkisini göstermiştir^{191,192}. Tümör hücrelerinde de Galektin-3 ekspresyonu mevcuttur. Pankreas malignitesi,

karaciğer malignitesi, kolon maligniteleri, mide adenokarsinomu, böbrek maligniteleri, nazofarinks karsinomu ve tiroid tümörlerinde Galektin-3 ekspresyonu artmıştır¹⁹³.

Romatizmal hastalıkların teşhisi, özellikle hastalığın başlangıç dönemlerinde hala çok zordur. Bu nedenle, son yıllarda romatizmal hastalıkların progresyonunu yansıtabilen ve erken tanı için yararlı dolaşımdaki biyobelirteçlerin bulunmasına olan ilgi artarak devam etmektedir.

İnflamatuvar hastalıklarda Galektin-3 düzeyinin yükselmesinin nedeni, proinflamatuvar sitokin/kemokin üretimini stimüle ederek ve miyeloid hücre aktivasyonunu güçlendirerek inflamasyon için pozitif düzenleyici görevinden dolayı olabileceği öne sürülmüştür¹⁷⁹. Yine Galektin-3 proinflamatuvar bir sitokin olarak tümör nekrozis faktör salınımını hızlandırmakta ve miyofibroblastları aktive ederek fibroze teşvik etmektedir^{182,183,193}. Bütün bu nedenlerden dolayı, sıklıkla görülen romatizmal hastalıklarda serum Galektin-3 düzeyleri değerlendirilmiş ve tanısal değerleri ve hastalığın ilerlemesi ile ilgili potansiyel ilişkileri araştırılmıştır. RA, juvenil idiyopatik artrit (JIA), SSc, ankilozan spondilit (AS) Behçet hastalığı (BH) ve Sistemik lupus eritematozus hastaları sağlıklı deneklerle karşılaştırıldığında Galektin-3'ün serum konsantrasyonunda artış olduğu görülmüştür¹⁹⁴⁻¹⁹⁸.

Zhang ve arkadaşlarının 2014 yılında Primer Sjögren sendromu (pSS) tanıli hastalarda interstisyel akciğer hastalığı (İAH) varlığında serum Galektin-3 düzeylerini araştırmak üzere yaptığı çalışmada serum Galektin-3 ve IL-17 seviyeleri, pSS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak görüldü. İAH olan pSS hastalarında ve ANCA pozitif olanlarda önemli ölçüde daha yüksek Galektin-3 seviyeleri tespit edildi. İAH'si olmayan pSS hastalarına kıyasla, İAH'si olan pSS hastalarında anlamlı olarak daha yüksek ESR, CRP, FIB, IgG, C3 ve daha düşük ALB seviyeleri tespit edildi. pSS'li hastalarda Galektin-3 seviyeleri CRP, FIB, IgG veya IL-17 değerleri ile pozitif korelasyon gösterdi¹⁸. Bizim çalışmamızda Galektin-3 düzeyleri pSS ve sağlıklı kontroller arasında benzerdi. Pulmoner tutulumu olan hastalar ile kontrol grubu arasında Galektin-3 Sedim, Crp, IgG¹⁴⁰ C3 ve Albumin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda Galektin-3 düzeyinde

pSS ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmaması araştırmamızın kesitsel niteliğinden ve hasta sayısının azlığından kaynaklanmaktadır.

Zhao ve arkadaşlarının 2019 yılında 90 Sistemik lupus eritematozus (SLE) 90 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 180 kişi ile yaptığı çalışmada plazma Galektin-3 düzeyi bakılmış, SLE hastaları ve kontroller arasında anlamlı farklılık gösterilememiştir. Nefritli SLE ile nefritsiz SLE arasında Galektin-3 düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bizim alışmamızda da böbrek tutulumu olan 2 pSS'li hasta olup benzer şekilde Galektin-3 düzeyi ile böbrek tutulumu arasında anlamlı farklılık saptanmamıřtır¹⁹⁹.

2014 yılında Koca ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sistemik skleroz ile Galektin-3 arasındaki ilişki incelenmiş. Sistemik skleroz ile takipli 38 hasta, SLE ile takipli 23 hasta ve 28 sağlıklı kontrol grubunun dâhil edildiği çalışmada sistemik skleroz ve SLE tanılı hastaların Galektin-3 düzeylerinin sağlıklı kontrollere nazaran istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulunmuş. Her iki hasta grubu arasında da Galektin-3 düzeyleri karşılaştırılmış. SLE tanılı hastalarda, sistemik skleroz tanılı hastalara göre Galektin-3 düzeyinin istatistiksel anlamlılıktta daha yüksek olduğu bulunmuş. Hastalık aktivitesi karşılaştırılması da yapılmış ve aktif hastalığı olanlarda inaktiflere göre daha yüksek Galektin-3 değerleri bulunmuştur. Bizim alışmamızda ise Galektin-3 düzeyi, hastalık aktivite indeksi ve sistem tutulumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıřtır¹⁹⁶.

Cao ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı bir çalışmada 112 AS hastası ve 130 sağlıklı kontrol çalışmaya dâhil edilmiştir. Serum Galektin-3 düzeyleri ve hastalarda Galektin-3 düzeyinin hastalık aktivitesiyle ilişkisi incelenmiştir. AS hastalarında kanda Galektin-3, sağlıklı popülasyona nazaran istatistiksel olarak anlamlı mikarda artmış bulunmuş. Hasta grubunda ASDAS indeksi ile değerlendirilen, hastalık aktivitesi ile Galektin-3 düzeylerinde de anlamlı bir pozitif korelasyon saptanmıřtır¹⁹⁷. Çalışmamızda ise hastalık aktivite indeksi ESSDAI ile Galektin-3 arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunamamıştır.

Chen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, aktif erişkin başlangıçlı Still hastalığı tanılı 42 hasta ve 20 sağlıklı kontrol alınmış. Aktif erişkin başlangıçlı Still hastalığı olan hasta grubunda, sağlıklı kontrollere göre serum Galektin-3

düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek bulunmuş. Hasta grubunda Galektin-3 düzeyleri ile hastalık aktivite skorları ve inflamatuvar parametre değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon ilişki gösterilmiştir²⁰⁰. Bizim çalışmamızda ise hastalık aktivite indeksi inflamatuvar parametreler arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunamamıştır.

SS kadınlarda dokuz kat daha fazla görülmektedir. Çalışmamıza dâhil edilen hastaların %90'ı kadın, %10 erkek olup genel popülasyonla aynı orana sahiptir. Çalışmamızda cinsiyet ve yaş ile Galektin-3 düzeyi arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşan fark saptanmamış olup literatürde benzer bir çalışma olmaması nedeni ile başka çalışmalarla kıyaslama yapılamamıştır.

Gruszevska ve arkadaşlarının, 2020 yılında 82 romatoid artritli (RA), 49 sistemik sklerozlu (SSc) ve 18 sistemik lupus eritematozuslu (SLE) 30 sağlıklı kontrol ile yaptığı çalışmada serum Galektin-3 konsantrasyonu sağlıklı deneklerle karşılaştırıldığında RA'da, SSc ve SLE'de önemli ölçüde yüksekti. RA, SSc ve SLE'de medyan ESR, CRP ve PLT seviyeleri de kontrol grubuyla karşılaştırıldığında (SLE'de PLT seviyesi hariç) anlamlı olarak artmış, buna karşılık HGB kontrol grubuna göre azalmıştı. RA hastalarında Galektin-3 konsantrasyonu, hastaların yaşı ile pozitif korelasyon gösterdi ancak Galektin-3 konsantrasyonları ile DAS28 arasında anlamlı bir korelasyon yoktu. Ayrıca RA ve SSc hastalarında Galektin-3 konsantrasyonu ESR ile pozitif korelasyon gösterdi. SLE hastalarında Galektin-3 konsantrasyonu, enflamatuvar aktivite göstergeleri ile korelasyon göstermedi. Bu çalışmanın sonuçları, Galektin-3'ün tüm romatizmal hastalıklarda yüksek bir tanısal özgüllüğe sahip olduğunu, buna ESR ve CRP değerleri arasında yer alan tanısal duyarlılığın eşlik ettiğini göstermiştir. Galektin-3'ün SLE'deki duyarlılığı biraz daha düşüktür ancak yine de yüksek bir özgüllüğe sahiptir (%95). Galektin-3'ün tanısal doğruluk oranı yüksekti ve tüm romatizmal hastalıklarda benzerdi (yaklaşık %80). Tüm romatizmal hastalıklarda Galektin-3'ün pozitif prediktif değeri, CRP ve ESR'nin pozitif prediktif değerinden daha yüksekti²⁰¹. Bizim çalışmamızda ise Galektin -3 ile yaş hb, plt, sedim, crp değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

Issa ve arkadaşlarının 160 romatoid artrit (RA) hastası ile yaptıkları araştırmada, hastaların klinik, serolojik ve görüntüleme verileri 6. hafta, 3. ayda ve

12. ayda kayda alınmıştır. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda klinik ve manyetik rezonans (MR) görüntüleri ile değerlendirilen sinovit ile Galektin-3 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca anti siklik sitrülenmiş peptid (anti-ccp) pozitif olan ve sigara içen hastalarda da Galektin-3 seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu verilerin ışığında araştırmacılar Galektin-3'ün otoimmünite, sigara ve eklem harabiyeti ile yakından ilintili olduğunu savunmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise otoantikolar ve sigara ile Galektin-3 arasında anlamlı istatistiksel bir ilişki bulunmamıştır²⁰².

Lee ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 50 Behçet, 20 RA ve 20 SLE tanılı hastanın serum Galektin-3 düzeyleri ile sağlıklı kontrol grubu kıyaslanmıştır. Çalışma sonucunda Behçet hastalarının Galektin-3 düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılıkta yüksek olduğu tespit edilmiş. Aktif Behçet hastalığı olanların Galektin-3 seviyelerinin de inaktif hastalığı olan Behçet hastalarına göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuş. RA ve SLE tanılı hastalarda da sağlıklı kontrollere göre Galektin-3 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görülmüştür²⁰³.

Behçet hastalığına sahip hasta grubuyla yapılan bir çalışmada ise aktif ve inaktif Behçet hastaları, lökositoklastik vaskülit hastaları ve sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslanmıştır. Aktif Behçet hastalarında Galektin-3 düzeyleri, inaktif Behçet hastaları ve kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuş. Vasküler tutulumlu aktif Behçet hastalarında Galektin-3 seviyesinin diğer aktif Behçet hastalarından daha da yüksek olduğu saptanmış. Lökositoklastik vaskülit hastalarında da Galektin-3 düzeyleri yüksek bulunmuş ancak lökositoklastik vaskülit hastaları ile aktif Behçet hastalarında görülen Galektin-3 düzeylerindeki yükseklik açısından aralarında istatistiksel anlamlılıkta fark görülmemiştir²⁰⁴.

Neidhart ve arkadaşları RA ile osteoartrit (OA) hastalarını karşılaştırmışlar, RA hastalarında Galektin-3 düzeyinin daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Bunun da RA hastalarında fibroblast-benzeri sinoviyosit (FLS) sayısının artışından kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir²⁰⁵.

Ohshima ve arkadaşları, RA ile OA hastalarının Galektin-3 düzeylerini karşılaştırmışlar. Çalışma sonucunda RA tanılı hastaların hem serumlarında hem de

sinovyal sıvılarında Galektin-3 düzeylerinin OA'lı hastalara göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır¹⁹⁴.

Hayran ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, psöriazis tanılı hastalarda serum Galektin-3 düzeyleri araştırılmış. Çalışmaya son üç ay içerisinde sistemik veya topikal tedavi almayan 78 psöriazis tanılı hasta ve 78 sağlıklı kontrol grubu alınmış. Serum Galektin-3 seviyeleri, psöriazisli hastalarda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlılıkta yüksek olarak saptanmış. Galektin-3 düzeyleri ile hastalık şiddeti, tırnak tutulumu ve psöriatik komorbidite gibi hastalık özellikleri arasında istatistiksel anlamlılıkta bir korelasyon bulunamamıştır²⁰⁶.

Nörodejeneratif hastalıklarla ilgili yapılan çalışmalarda, Galektin-1 ve Galektin-3'ün Alzheimer, Parkinson ve Huntington gibi hastalıklarda mikrogial aktivasyon ve inflamatuvar yanıtta rol oynadığı gösterilmiş, Galektin-1 ve Galektin-3 nöronal dejenerasyonu yavaşlatmak amacıyla potansiyel terapötik hedefler olarak araştırılmaya başlanmıştır^{207,208}.

Frolova ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı bir çalışmada, inflamatuvar bağırsak hastalıklarında Galektin-3 düzeyi bakılmış ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur²⁰⁹.

Galektin-3 aterosklerotik lezyonlarda makrofaj ve köpük hücrelerinden eksprese olur, bu da ateroskleroz gelişimine katkıda bulunur²¹⁰. Wang ve arkadaşlarının, akut iskemik inme geçiren 3082 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada yüksek serum Galektin-3 seviyelerinin bağımsız olarak inme başladıktan sonra artan ölüm riski veya majör özürülük ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır, bu da Galektin-3'ün iskemik inmenin kötü sonuçlarında prognostik değere sahip olabileceğini düşündürmektedir²¹¹. Ayrıca Lorenzo ve arkadaşlarının, Galektin-3 üzerine yaptığı bir çalışmada tip2 diyabetli hastalarda akut koroner sendrom, kalp yetmezliği veya ölüm ile ilişkili bir biyobelirteç olarak saptanmıştır²¹².

Çalışmamızdaki hastalar ESSDAI hastalık aktivite indeksi göz önüne alınarak düşük, orta, yüksek hastalık aktivitesine sahip olmasına göre sınıflandırılmıştır. Toplam skor 0-123 arasında değişmektedir. ESSDAI ≤ 4 düşük hastalık aktivitesine sahip 5 ile 13 arasında olanlar orta şiddette hastalık aktivitesine sahip 14 ve üzeri olanlar şiddetli hastalık aktivitesine sahip olarak değerlendirilirler. Bizim

çalışmamızda ESSDAI ile Galektin-3 düzeyi arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır.

Ayrıca Sjögren sendromuna eşlik eden klinik parametrelerde değerlendirilmiştir. 39 hastada cilt kuruluğu, 18 hastada disparoni, 4 hastada Raynaud fenomeni, 1 hastada artrit, 1 hastada retroorbital kitle, 1 hastada otoimmün karaciğer hastalığı mevcut olup ile Galektin-3 arasındaki ilişkiye bakılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Bu araştırmanın sonucunda göz damlası kullananlarda kullanmayanlara kıyasla ortanca Galektin-3 düzeyi daha düşük, ANA pozitif olanlarda negatif olanlara kıyasla Galektin-3 düzeyi daha yüksek saptanmıştır. Diğer laboratuvar bulguları, ESSDAI hastalık aktivite indeksi ve inflamatuvar parametrelerle Galektin-3 düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Stochmal ve arkadaşlarının 2021 yılında 100 Sistemik Skleroz tanılı 20 sağlıklı kontrol grubuyla yaptığı bir çalışmada ANA pozitif hastalarda artmış Galektin-3 düzeyi görülmüş olup benzer şekilde bizim çalışmamızda da ANA pozitif hastalarda negatif olanlara kıyasla Galektin-3 düzeyi daha yüksek saptanmıştır²¹³.

Çalışmamızda Galektin-3 düzeyinin ESSDAI hastalık aktivite skoruyla korele bulunmaması araştırmamızın kesitsel niteliğinden ve hasta sayısının azlığından kaynaklanmakta olup aktivite belirteci olarak kullanılması için daha geniş hasta popülasyonu ile yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sjögren sendromlu hastalarda Galektin-3 düzeyinin inflamatuvar markırlar organ tutulumu ve hastalık aktivite indeksi ile ilişkisini ortaya koyarak ilerleyen dönemlerde hastalık belirteci olarak kullanılabilirliğini tespit etmek ve yeni tedavi protokollerinin oluşturulması açısından değerlendirilmesini amaçlamaktayız.

Çalışmamızda pSS tanılı hastalar ile sağlıklı kontrol grubu serum Galektin-3 düzeyleri arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda hastalığın başlangıç yaşı, hastalık süresi ile Galektin-3 düzeyi incelenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

SS etyolojisinde genetik yatkınlık önemli bir faktör olması nedeni ile aile öyküsü ile serum Galektin-3 düzeyi kıyaslanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Hastalar ESSDAI hastalık aktivite indekslerine göre; düşük, orta, yüksek hastalık olarak sınıflandırıldı, fakat gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

İncelenen laboratuvar tetkiklerinden ANA pozitif olanlarda, negatif olanlara kıyasla Galektin-3 düzeyi daha yüksek saptanmıştır.

Klinik semptomlar ile Galektin-3 düzeyi kıyaslanış olup göz damlası kullananlarda Galektin-3 düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

İnflamasyon belirteci olarak kullanılabilceği öngörülen Galektin 3 molekülü ile organ tutulumu, hastalık aktivite indeksi ve inflamatuvar markırlar arasında bir ilişki bulunmamıştır. Literatür taramasında SS ve Galektin-3 ile yapılan bir çalışma mevcut olup Galektin-3 düzeyi SS hastalarında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Ancak bizim çalışmamızda aktivite indeksi ve inflamatuvar parametrelerle anlamlı bulunmamasının sebebinin çalışmanın kesitsel niteliği, tedavi altındaki hastaların çalışmaya katılması ve hasta sayısının kısıtlılığından dolayı olduğu düşünmekteyiz. Daha kapsamlı ve geniş bir popülasyonun dâhil edildiği bir çalışma ile serum Galektin-3 düzeyinin ileride inflamatuvar bir parametre olarak kabul göreceği kanısını taşımaktayız.

7. KAYNAKLAR

1. Pertovaara M, Korpela M, Uusitalo H, et al. Clinical follow up study of 87 patients with sicca symptoms (dryness of eyes or mouth, or both). *Ann Rheum Dis.* 1999;58(7):423-427. doi:10.1136/ARD.58.7.423
2. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjögren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(3):347-354. doi:10.1136/ARD.2004.025676
3. Asmussen K, Andersen V, Bendixen G, Schiødt M, Oxholm P. A new model for classification of disease manifestations in primary Sjögren's syndrome: evaluation in a retrospective long-term study. *J Intern Med.* 1996;239(6):475-482. doi:10.1046/J.1365-2796.1996.418817000.X
4. Kabasakal Y, Kitapcioglu G, Turk T, et al. The prevalence of Sjögren's syndrome in adult women. *Scand J Rheumatol.* 2006;35(5):379-383. doi:10.1080/03009740600759704
5. Thomas E, Hay EM, Hajeer A, Silman AJ. Sjögren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact. *Br J Rheumatol.* 1998;37(10):1069-1076. doi:10.1093/RHEUMATOLOGY/37.10.1069
6. Birlik M, Akar S, Gurler O, et al. Prevalence of primary Sjogren's syndrome in Turkey: a population-based epidemiological study. *Int J Clin Pract.* 2009;63(6):954-961. doi:10.1111/J.1742-1241.2008.01749.X
7. Stefanski AL, Tomiak C, Pleyer U, Dietrich T, Burmester GR, Dörner T. The Diagnosis and Treatment of Sjögren's Syndrome. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(20). doi:10.3238/ARZTEBL.2017.0354
8. R S, SJ B, P BZ, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD Open.* 2015;1(1). doi:10.1136/RMDOPEN-2014-000022
9. Saroha A, Biswas S, Chatterjee BP, Das HR. Altered glycosylation and expression of plasma alpha-1-acid glycoprotein and haptoglobin in rheumatoid arthritis. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2011;879(20):1839-1843. doi:10.1016/J.JCHROMB.2011.04.024
10. Ohshima S, Kuchen S, Seemayer CA, et al. Galectin 3 and its binding protein in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(10):2788-2795. doi:10.1002/ART.11287
11. Sanna G, Bertolaccini ML, Mameli A, Hughes GRV, Khamashta MA, Mathieu A. Antiphospholipid antibodies in patients with scleroderma: Prevalence and clinical significance. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(12):1795-1796. doi:10.1136/ard.2005.038430
12. Barondes SH, Castronovo V, Cooper DNW, et al. Galectins: a family of animal beta-galactoside-binding lectins. *Cell.* 1994;76(4):597-598. doi:10.1016/0092-8674(94)90498-7

13. Henderson NC, Sethi T. The regulation of inflammation by Galektin-3 . *Immunol Rev.* 2009;230(1):160-171. doi:10.1111/J.1600-065X.2009.00794.X
14. Liu FT, Hsu DK. The role of Galektin-3 in promotion of the inflammatory response. *Drug News Perspect.* 2007;20(7):455-460. doi:10.1358/dnp.2007.20.7.1149628
15. Li LC, Li J, Gao J. Functions of Galektin-3 and its role in fibrotic diseases. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014;351(2):336-343. doi:10.1124/JPET.114.218370
16. Nishi Y, Sano H, Kawashima T, et al. Role of Galektin-3 in human pulmonary fibrosis. *Allergol Int.* 2007;56(1):57-65. doi:10.2332/ALLERGOLINT.O-06-449
17. Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, et al. Galektin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(13):5060-5065. doi:10.1073/PNAS.0511167103
18. Zhang R, Sun T, Song L, Zuo D, Xiao W. Increased levels of serum Galektin-3 in patients with primary Sjögren's syndrome: associated with interstitial lung disease. *Cytokine.* 2014;69(2):289-293. doi:10.1016/J.CYTO.2014.06.008
19. Laboda G, Granite EL, Reichman L, Finkelman A. Sjögren's syndrome. Report of a case. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology.* 1964;18(6):737-741. doi:10.1016/0030-4220(64)90472-4
20. Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease. *J Clin Pathol.* 1968;21(5):656-660. doi:10.1136/JCP.21.5.656
21. 14. JH., M., Uber eine eigenartige symmetrische... - Google Akademik. Accessed January 25, 2023.
https://scholar.google.com/scholar?hl=tr&as_sdt=0%2C5&q=14.%09JH.%2C+%09M.%2C+%09Uber+%09eine+%09eigenartige+%09symmetrische+%09Erkrankung+%09der+%09Tranen+%09und++Mundspeicheldrusen.+1892%3A+p.+610.+&btnG=
22. Ihrler S, Harrison JD. Mikulicz's disease and Mikulicz's syndrome: analysis of the original case report of 1892 in the light of current knowledge identifies a MALT lymphoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005;100(3):334-339. doi:10.1016/J.TRIPLEO.2005.01.016
23. Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet.* 2005;366(9482):321-331. doi:10.1016/S0140-6736(05)66990-5
24. Pillemer SR, Matteson EL, Jacobsson LTH, Martens PB, Joseph Melton W Michael O'Fallon L, Fox PC. Incidence of physician-diagnosed primary Sjögren syndrome in residents of Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc.* 2001;76(6):593-599. doi:10.4065/76.6.593
25. Cimaz R, Casadei A, Rose C, et al. Primary Sjögren syndrome in the paediatric age: a multicentre survey. *Eur J Pediatr.* 2003;162(10):661-665. doi:10.1007/S00431-003-1277-9

26. Westhoff G, Zink A. [Epidemiology of primary Sjögren's syndrome]. *Z Rheumatol.* 2010;69(1):41-49. doi:10.1007/S00393-009-0518-3
27. Mavragani CP, Nezos A, Moutsopoulos HM. New advances in the classification, pathogenesis and treatment of Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25(5):623-629. doi:10.1097/BOR.0B013E328363EAA5
28. Thabet Y, le Dantec C, Ghedira I, et al. Epigenetic dysregulation in salivary glands from patients with primary Sjögren's syndrome may be ascribed to infiltrating B cells. *J Autoimmun.* 2013;41:175-181. doi:10.1016/J.JAUT.2013.02.002
29. Foster H, Walker D, Charles P, Kelly C, Chavanagh G, Griffiths I. Association of DR3 with susceptibility to and severity of primary Sjögren's syndrome in a family study. *Br J Rheumatol.* 1992;31(5):309-314. doi:10.1093/RHEUMATOLOGY/31.5.309
30. Papasteriades CA, Skopouli FN, Drosos AA, Andonopoulos AP, Moutsopoulos HM. HLA-alloantigen associations in Greek patients with Sjögren's syndrome. *J Autoimmun.* 1988;1(1):85-90. doi:10.1016/0896-8411(88)90079-0
31. Comparison of HLA class II genes in Caucasoid, Chinese, and Japanese patients with primary Sjögren's syndrome - PubMed. Accessed January 27, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8468491/>
32. Nakamura H, Kawakami A. What is the evidence for Sjögren's syndrome being triggered by viral infection? Subplot: infections that cause clinical features of Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(4):390-397. doi:10.1097/BOR.000000000000287
33. Kordossis T, Paikos S, Aroni K, et al. Prevalence of Sjögren's-like syndrome in a cohort of HIV-1-positive patients: descriptive pathology and immunopathology. *Br J Rheumatol.* 1998;37(6):691-695. doi:10.1093/RHEUMATOLOGY/37.6.691
34. Haddad J, Trinchet JC, Pateron D, et al. Lymphocytic sialadenitis of Sjögren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *Lancet.* 1992;339(8789):321-323. doi:10.1016/0140-6736(92)91645-O
35. Ramos-Casals M, Font J. Primary Sjögren's syndrome: current and emergent aetiopathogenic concepts. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(11):1354-1367. doi:10.1093/RHEUMATOLOGY/KEH714
36. Daniels TE. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome. Assessment as a diagnostic criterion in 362 suspected cases. *Arthritis Rheum.* 1984;27(2):147-156. doi:10.1002/ART.1780270205
37. Jonsson R, Gordon TP, Konttinen YT. Recent advances in understanding molecular mechanisms in the pathogenesis and antibody profile of Sjögren's syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2003;5(4):311-316. doi:10.1007/S11926-003-0010-Z

38. Barone F, Bombardieri M, Manzo A, et al. Association of CXCL13 and CCL21 expression with the progressive organization of lymphoid-like structures in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2005;52(6):1773-1784. doi:10.1002/ART.21062
39. Ogawa N, Ping L, Zhenjun L, Takada Y, Sugai S. Involvement of the interferon-gamma-induced T cell-attracting chemokines, interferon-gamma-inducible 10-kd protein (CXCL10) and monokine induced by interferon-gamma (CXCL9), in the salivary gland lesions of patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2002;46(10):2730-2741. doi:10.1002/ART.10577
40. Turkçapar N, Olmez U, Tutkak H, Duman M. The importance of alpha-fodrin antibodies in the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int.* 2006;26(4):354-359. doi:10.1007/s00296-005-0607-9
41. Dawson L, Tobin A, Smith P, Gordon T. Antimuscarinic antibodies in Sjögren's syndrome: where are we, and where are we going? *Arthritis Rheum.* 2005;52(10):2984-2995. doi:10.1002/ART.21347
42. Robinson CP, Brayer J, Yamachika S, et al. Transfer of human serum IgG to nonobese diabetic Igm null mice reveals a role for autoantibodies in the loss of secretory function of exocrine tissues in Sjögren's syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(13):7538-7543. doi:10.1073/PNAS.95.13.7538
43. Bacman S, Sterin-Borda L, Camusso JJ, Arana R, Hubscher O, Borda E. Circulating antibodies against rat parotid gland M3 muscarinic receptors in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol.* 1996;104(3):454-459. doi:10.1046/j.1365-2249.1996.42748.x
44. He J, Guo JP, Ding Y, et al. Diagnostic significance of measuring antibodies to cyclic type 3 muscarinic acetylcholine receptor peptides in primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(5):879-884. doi:10.1093/RHEUMATOLOGY/KEQ420
45. Asmussen K, Andersen V, Bendixen G, Schiødt M, Oxholm P. A new model for classification of disease manifestations in primary Sjögren's syndrome: evaluation in a retrospective long-term study. *J Intern Med.* 1996;239(6):475-482. doi:10.1046/J.1365-2796.1996.418817000.X
46. Daniels TE, Silverman S, Michalski JP, Greenspan JS, Sylvester RA, Talal N. The oral component of Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1975;39(6):875-885. doi:10.1016/0030-4220(75)90108-5
47. van der Reijden WA, Vissink A, Veerman ECI, Nieuw Amerongen A v. Treatment of oral dryness related complaints (xerostomia) in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1999;58(8):465-473. doi:10.1136/ARD.58.8.465
48. Leung KCM, McMillan AS, Cheung BPK, Leung WK. Sjögren's syndrome sufferers have increased oral yeast levels despite regular dental care. *Oral Dis.* 2008;14(2):163-173. doi:10.1111/j.1601-0825.2007.01368.x

49. Tapper-Jones L, Aldred M, Walker DM. Prevalence and intraoral distribution of *Candida albicans* in Sjögren's syndrome. *J Clin Pathol.* 1980;33(3):282-287. doi:10.1136/JCP.33.3.282
50. Mulherin DM, Sheeran TP, Kumararatne DS, Speculand B, Luesley D, Situnayake RD. Sjögren's syndrome in women presenting with chronic dyspareunia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104(9):1019-1023. doi:10.1111/J.1471-0528.1997.TB12060.X
51. Freeman SRM, Sheehan PZ, Thorpe MA, Rutka JA. Ear, nose, and throat manifestations of Sjögren's syndrome: retrospective review of a multidisciplinary clinic. *J Otolaryngol.* 2005;34(1):20-24. doi:10.2310/7070.2005.00020
52. Willeke P, Schlüter B, Schotte H, Domschke W, Gaubitz M, Becker H. Interferon- γ Is Increased in Patients with Primary Sjogren's Syndrome and Raynaud's Phenomenon. *Semin Arthritis Rheum.* 2009;39(3):197-202. doi:10.1016/j.semarthrit.2008.04.002
53. Lin W, Xin Z, Ning X, et al. Clinical features and risk factors of Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol.* 2021;40(10):4081-4087. doi:10.1007/s10067-021-05749-w
54. Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. Association with other extraglandular manifestations - PubMed. Accessed February 3, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1464870/>
55. Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. Prevalence and clinical characteristics in a series of 320 patients - PubMed. Accessed February 3, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11950013/>
56. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Perez-De-Lis M, et al. Sjögren syndrome or sjögren disease? The histological and immunological bias caused by the 2002 criteria. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2010;38(2-3):178-185. doi:10.1007/S12016-009-8152-Z
57. Baimpa E, Dahabreh IJ, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Hematologic manifestations and predictors of lymphoma development in primary Sjögren syndrome: clinical and pathophysiologic aspects. *Medicine.* 2009;88(5):284-293. doi:10.1097/MD.0B013E3181B76AB5
58. Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, Mandl T, Manthorpe R, Jacobsson LTH. Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(6):796-803. doi:10.1136/ARD.2005.041186
59. Fox RI, Liu AY. Sjögren's syndrome in dermatology. *Clin Dermatol.* 2006;24(5):393-413. doi:10.1016/J.CLINDERMATOL.2006.07.005
60. Ramos-Casals M, Anaya JM, García-Carrasco M, et al. Cutaneous vasculitis in primary Sjögren syndrome: classification and clinical significance of 52 patients. *Medicine.* 2004;83(2):96-106. doi:10.1097/01.MD.0000119465.24818.98

61. Chapnick SL, Merkel PA. Skin ulcers in a patient with Sjögren's syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(7):1040-1046. doi:10.1002/ACR.20181
62. Ramos-Casals M, Font J, García-Carrasco M, et al. Primary Sjögren syndrome: hematologic patterns of disease expression. *Medicine*. 2002;81(4):281-292. doi:10.1097/00005792-200207000-00004
63. Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjögren's Syndrome - PubMed. Accessed February 3, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10446879/>
64. Brito-Zerón P, Retamozo S, Akasbi M, et al. Annular erythema in primary Sjogren's syndrome: description of 43 non-Asian cases. *Lupus*. 2014;23(2):166-175. doi:10.1177/0961203313515764
65. Katayama I, Kotobuki Y, Kiyohara E, Murota H. Annular erythema associated with Sjögren's syndrome: review of the literature on the management and clinical analysis of skin lesions. *Mod Rheumatol*. 2010;20(2):123-129. doi:10.1007/S10165-009-0257-Y
66. Yoneyama K, Tochigi N, Oikawa A, Shinkai H, Utani A. Primary localized cutaneous nodular amyloidosis in a patient with Sjögren's syndrome: a review of the literature. *J Dermatol*. 2005;32(2):120-123. doi:10.1111/J.1346-8138.2005.TB00728.X
67. Pease CT, Shattles W, Barrett NK, Maini RN. The arthropathy of Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol*. 1993;32(7):609-613. doi:10.1093/RHEUMATOLOGY/32.7.609
68. Amezcua-Guerra LM, Hofmann F, Vargas A, et al. Joint involvement in primary Sjögren's syndrome: an ultrasound "target area approach to arthritis." *Biomed Res Int*. 2013;2013. doi:10.1155/2013/640265
69. Mohammed K, Pope J, le Riche N, et al. Association of severe inflammatory polyarthritis in primary Sjögren's syndrome: clinical, serologic, and HLA analysis. *J Rheumatol*. 2009;36(9):1937-1942. doi:10.3899/JRHEUM.080234
70. Ryu YS, Park SH, Lee J, et al. Follow-up of primary Sjogren's syndrome patients presenting positive anti-cyclic citrullinated peptides antibody. *Rheumatol Int*. 2013;33(6):1443-1446. doi:10.1007/S00296-012-2572-4
71. Kamali S, Polat NG, Kasapoglu E, et al. Anti-CCP and antikeratin antibodies in rheumatoid arthritis, primary Sjögren's syndrome, and Wegener's granulomatosis. *Clin Rheumatol*. 2005;24(6):673-676. doi:10.1007/S10067-005-1104-Y
72. Subclinical myositis is common in primary Sjögren's syndrome and is not related to muscle pain - PubMed. Accessed February 3, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11950012/>
73. Kanellopoulos P, Baltoyiannis C, Tzioufas AG. Primary Sjögren's syndrome associated with inclusion body myositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(4):440-444. doi:10.1093/RHEUMATOLOGY/41.4.440

74. Dobloug GC, Antal EA, Sveberg L, et al. High prevalence of inclusion body myositis in Norway; a population-based clinical epidemiology study. *Eur J Neurol.* 2015;22(4):672-e41. doi:10.1111/ENE.12627
75. Barendregt PJ, Visser MRM, Smets EMA, et al. Fatigue in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1998;57(5):291-295. doi:10.1136/ARD.57.5.291
76. Gudbjörnsson B, Broman JE, Hetta J, Hällgren R. Sleep disturbances in patients with primary Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol.* 1993;32(12):1072-1076. doi:10.1093/RHEUMATOLOGY/32.12.1072
77. Dass S, Bowman SJ, Vital EM, et al. Reduction of fatigue in Sjögren syndrome with rituximab: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(11):1541-1544. doi:10.1136/ARD.2007.083865
78. Fibromyalgia prevalence and associated factors in primary Sjögren's syndrome patients in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology registry (SJOGRENSER) - PubMed. Accessed February 3, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28240585/>
79. Prevalence and clinical impact of fibromyalgia in patients with primary Sjögren's syndrome - PubMed. Accessed February 3, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26315451/>
80. Tripp NH, Tarn J, Natasari A, et al. Fatigue in primary Sjögren's syndrome is associated with lower levels of proinflammatory cytokines. *RMD Open.* 2016;2(2). doi:10.1136/RMDOPEN-2016-000282
81. SJOEGREN'S SYNDROME. A CLINICAL, PATHOLOGICAL, AND SEROLOGICAL STUDY OF SIXTY-TWO CASES - PubMed. Accessed February 3, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14315274/>
82. Foster H, Fay A, Kelly C, Charles P, Walker D, Griffiths I. Thyroid disease and other autoimmune phenomena in a family study of primary Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol.* 1993;32(1):36-40. doi:10.1093/RHEUMATOLOGY/32.1.36
83. Pérez-E B, Kraus A, López G, Cifuentes M, Alarcón-Segovia D. Autoimmune thyroid disease in primary Sjögren's syndrome. *Am J Med.* 1995;99(5):480-484. doi:10.1016/S0002-9343(99)80223-X
84. D'Arbonneau F, Ansart S, le Berre R, Dueymes M, Youinou P, Pennec YL. Thyroid dysfunction in primary Sjögren's syndrome: a long-term followup study. *Arthritis Rheum.* 2003;49(6):804-809. doi:10.1002/ART.11460
85. Lu MC, Yin WY, Tsai TY, Koo M, Lai NS. Increased risk of primary Sjögren's syndrome in female patients with thyroid disorders: a longitudinal population-based study in Taiwan. *PLoS One.* 2013;8(10). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0077210

86. Autoimmune disease aggregation in families with primary Sjögren's syndrome - PubMed. Accessed February 3, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17086607/>
87. Tunc R, Gonen MS, Acbay O, Hamuryudan V, Yazici H. Autoimmune thyroiditis and anti-thyroid antibodies in primary Sjogren's syndrome: a case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(5):575-577. doi:10.1136/ARD.2003.010058
88. Kreider M, Highland K. Pulmonary involvement in Sjögren syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* 2014;35(2):255-264. doi:10.1055/S-0034-1371529
89. I I, S N, M K, et al. Pulmonary manifestations of primary Sjogren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(6):93-101. doi:10.1164/RCCM.200403-417OC
90. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, Matteson EL, Ryu JH. Interstitial lung disease in primary Sjögren syndrome. *Chest.* 2006;130(5):1489-1495. doi:10.1378/CHEST.130.5.1489
91. King J, Costabel U, Cordier JF, et al. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(2 Pt 1):646-664. doi:10.1164/AJRCCM.161.2.ATS3-00
92. Mofors J, Holmqvist M, Westermark L, et al. Concomitant Ro/SSA and La/SSB antibodies are biomarkers for the risk of venous thromboembolism and cerebral infarction in primary Sjögren's syndrome. *J Intern Med.* 2019;286(4):458-468. doi:10.1111/JOIM.12941
93. Yong WC, Sanguankeo A, Upala S. Association between primary Sjogren's syndrome, arterial stiffness, and subclinical atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2019;38(2):447-455. doi:10.1007/S10067-018-4265-1
94. Bartoloni E, Baldini C, Schillaci G, et al. Cardiovascular disease risk burden in primary Sjögren's syndrome: results of a population-based multicentre cohort study. *J Intern Med.* 2015;278(2):185-192. doi:10.1111/JOIM.12346
95. Yong WC, Sanguankeo A, Upala S. Association between primary Sjogren's syndrome, arterial stiffness, and subclinical atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2019;38(2):447-455. doi:10.1007/s10067-018-4265-1
96. Juarez M, Toms TE, de Pablo P, et al. Cardiovascular risk factors in women with primary Sjögren's syndrome: United Kingdom primary Sjögren's syndrome registry results. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(5):757-764. doi:10.1002/ACR.22227
97. Gyöngyösi M, Pokorny G, Jambrik Z, et al. Cardiac manifestations in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1996;55(7):450-454. doi:10.1136/ARD.55.7.450
98. Cardiac tamponade in Sjögren's syndrome - PubMed. Accessed February 3, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3772936/>

99. Corciova FC, Corciova C, Georgescu CA, et al. Echocardiographic predictors of adverse short-term outcomes after heart surgery in patients with mitral regurgitation and pulmonary hypertension. *Heart Surgery Forum*. 2012;15(3). doi:10.1532/HSF98.20121008
100. Sung MJ, Park SH, Kim SK, Lee YS, Park CY, Choe JY. Complete atrioventricular block in adult Sjögren's syndrome with anti-Ro autoantibody. *Korean J Intern Med*. 2011;26(2):213-215. doi:10.3904/KJIM.2011.26.2.213
101. Abnormal esophageal motility in primary Sjögren's syndrome - PubMed. Accessed February 3, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1271390/>
102. Palma R, Freire A, Freitas J, et al. Esophageal motility disorders in patients with Sjögren's syndrome. *Dig Dis Sci*. 1994;39(4):758-761. doi:10.1007/BF02087419
103. Rhodus NL, Colby S, Moller K, Bereuter J. Quantitative assessment of dysphagia in patients with primary and secondary Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1995;79(3):305-310. doi:10.1016/S1079-2104(05)80224-0
104. Maury CPJ, Törnroth T, Teppo A -M. Atrophic gastritis in Sjögren's syndrome. Morphologic, biochemical, and immunologic findings. *Arthritis Rheum*. 1985;28(4):388-394. doi:10.1002/ART.1780280406
105. Kilpi A, Bergroth V, Konttinen YT, Maury CPJ, Reitamo S, Wegelius O. Lymphocyte infiltrations of the gastric mucosa in Sjögren's syndrome. An immunoperoxidase study using monoclonal antibodies in the avidin-biotin-peroxidase method. *Arthritis Rheum*. 1983;26(10):1196-1200. doi:10.1002/ART.1780261004
106. Nardi N, Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, et al. Circulating auto-antibodies against nuclear and non-nuclear antigens in primary Sjögren's syndrome: prevalence and clinical significance in 335 patients. *Clin Rheumatol*. 2006;25(3):341-346. doi:10.1007/S10067-005-0059-3
107. Szodoray P, Barta Z, Lakos G, Szakáll S, Zeher M. Coeliac disease in Sjögren's syndrome--a study of 111 Hungarian patients. *Rheumatol Int*. 2004;24(5):278-282. doi:10.1007/S00296-003-0360-X
108. Skopouli FN, Barbatis C, Moutsopoulos HM. Liver involvement in primary Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol*. 1994;33(8):745-748. doi:10.1093/RHEUMATOLOGY/33.8.745
109. Characterization and differentiation of autoimmune versus viral liver involvement in patients with Sjögren's syndrome - PubMed. Accessed February 3, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16881116/>
110. Ebert EC. Gastrointestinal and hepatic manifestations of Sjogren syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(1):25-30. doi:10.1097/MCG.0B013E3182329D9C
111. Leppilahti M, Tammela TLJ, Huhtala H, Kiilholma P, Leppilahti K, Auvinen A. Interstitial cystitis-like urinary symptoms among patients with Sjögren's syndrome: A population-based

- study in Finland. *American Journal of Medicine*. 2003;115(1):62-65. doi:10.1016/S0002-9343(03)00257-2
112. Skopouli FN, Papanikolaou S, Malamou-Mitsi V, Papanikolaou N, Moutsopoulos HM. Obstetric and gynaecological profile in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1994;53(9):569-573. doi:10.1136/ARD.53.9.569
 113. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, et al. Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine*. 2004;83(5):280-291. doi:10.1097/01.MD.0000141099.53742.16
 114. Baimpa E, Dahabreh IJ, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Hematologic manifestations and predictors of lymphoma development in primary Sjögren syndrome: clinical and pathophysiological aspects. *Medicine*. 2009;88(5):284-293. doi:10.1097/MD.0B013E3181B76AB5
 115. Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, Mandl T, Manthorpe R, Jacobsson LTH. Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(6):796-803. doi:10.1136/ARD.2005.041186
 116. Ramos-Casals M, Anaya JM, García-Carrasco M, et al. Cutaneous vasculitis in primary Sjögren syndrome: classification and clinical significance of 52 patients. *Medicine*. 2004;83(2):96-106. doi:10.1097/01.MD.0000119465.24818.98
 117. Chapnick SL, Merkel PA. Skin ulcers in a patient with Sjögren's syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(7):1040-1046. doi:10.1002/ACR.20181
 118. Ramos-Casals M, Font J, García-Carrasco M, et al. Primary Sjögren syndrome: hematologic patterns of disease expression. *Medicine*. 2002;81(4):281-292. doi:10.1097/00005792-200207000-00004
 119. Brito-Zerón P, Soria N, Muñoz S, et al. Prevalence and clinical relevance of autoimmune neutropenia in patients with primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;38(5):389-395. doi:10.1016/J.SEMARTHRT.2008.01.014
 120. SJOEGREN'S SYNDROME. A CLINICAL, PATHOLOGICAL, AND SEROLOGICAL STUDY OF SIXTY-TWO CASES - PubMed. Accessed February 5, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14315274/>
 121. Ramos-Casals M, Font J, García-Carrasco M, et al. Primary Sjögren syndrome: hematologic patterns of disease expression. *Medicine*. 2002;81(4):281-292. doi:10.1097/00005792-200207000-00004
 122. Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjögren's Syndrome - PubMed. Accessed February 5, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10446879/>

123. Tanvetyanon T, Leighton JC. Severe anemia and marrow plasmacytosis as presentation of Sjögren's syndrome. *Am J Hematol.* 2002;69(3):233. doi:10.1002/AJH.10038
124. Alexander EL, Arnett FC, Provost TT, Stevens MB. Sjögren's syndrome: association of anti-Ro(SS-A) antibodies with vasculitis, hematologic abnormalities, and serologic hyperreactivity. *Ann Intern Med.* 1983;98(2):155-159. doi:10.7326/0003-4819-98-2-155
125. Brennan MT, Sankar V, Leakan RA, et al. Risk factors for positive minor salivary gland biopsy findings in Sjögren's syndrome and dry mouth patients. *Arthritis Rheum.* 2002;47(2):189-195. doi:10.1002/ART.10219
126. The spectrum of benign to malignant lymphoproliferation in Sjögren's syndrome - PubMed. Accessed February 5, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4625796/>
127. Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Nardi N, et al. Circulating monoclonal immunoglobulins in Sjögren syndrome: prevalence and clinical significance in 237 patients. *Medicine.* 2005;84(2):90-97. doi:10.1097/01.MD.0000157398.37679.47
128. Risselada AP, Kruize AA, Bijlsma JWJ. Clinical features distinguishing lymphoma development in primary Sjögren's Syndrome--a retrospective cohort study. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43(2):171-177. doi:10.1016/J.SEMARTHRT.2013.03.001
129. Ramos-Casals M, Cervera R, Yague J, et al. Cryoglobulinemia in primary Sjögren's syndrome: prevalence and clinical characteristics in a series of 115 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 1998;28(3):200-205. doi:10.1016/S0049-0172(98)80037-1
130. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, et al. Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine.* 2008;87(4):210-219. doi:10.1097/MD.0B013E318181E6AF
131. Hay EM, Freemont AJ, Kay RA, Bernstein RM, Holt PJL, Pumphrey RSH. Selective polyclonal increase of immunoglobulin G1 subclass: a link with Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1990;49(6):373-377. doi:10.1136/ARD.49.6.373
132. Baer AN, Medrano L, McAdams-DeMarco M, Gniadek TJ. Association of Anticentromere Antibodies With More Severe Exocrine Glandular Dysfunction in Sjögren's Syndrome: Analysis of the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68(10):1554-1559. doi:10.1002/ACR.22859
133. Nardi N, Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, et al. Circulating auto-antibodies against nuclear and non-nuclear antigens in primary Sjögren's syndrome: prevalence and clinical significance in 335 patients. *Clin Rheumatol.* 2006;25(3):341-346. doi:10.1007/S10067-005-0059-3
134. Theander E, Jonsson R, Sjöström B, Brokstad K, Olsson P, Henriksson G. Prediction of Sjögren's Syndrome Years Before Diagnosis and Identification of Patients With Early Onset and

- Severe Disease Course by Autoantibody Profiling. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(9):2427-2436. doi:10.1002/ART.39214
135. Stefanski AL, Tomiak C, Pleyer U, Dietrich T, Burmester GR, Dörner T. The Diagnosis and Treatment of Sjögren's Syndrome. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(20). doi:10.3238/ARZTEBL.2017.0354
136. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, et al. Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine.* 2004;83(5):280-291. doi:10.1097/01.MD.0000141099.53742.16
137. Afonso AA, Monroy D, Stern ME, Feuer WJ, Tseng SCG, Pflugfelder SC. Correlation of tear fluorescein clearance and Schirmer test scores with ocular irritation symptoms. *Ophthalmology.* 1999;106(4):803-810. doi:10.1016/S0161-6420(99)90170-7
138. Stefanski AL, Tomiak C, Pleyer U, Dietrich T, Burmester GR, Dörner T. The Diagnosis and Treatment of Sjögren's Syndrome. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(20). doi:10.3238/ARZTEBL.2017.0354
139. Wicheta S, van der Groen T, Faquin WC, August M. Minor Salivary Gland Biopsy-An Important Contributor to the Diagnosis of Sjögren Syndrome. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75(12):2573-2578. doi:10.1016/J.JOMS.2017.05.021
140. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):9-16. doi:10.1136/ANNRHEUMDIS-2016-210571
141. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, et al. 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 Res (Hoboken).* 2012;64(4):475-487. doi:10.1002/ACR.21591
142. R S, SJ B, P BZ, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD Open.* 2015;1(1). doi:10.1136/RMDOPEN-2014-000022
143. Ramos-Casals M, Loustaud-Ratti V, de Vita S, et al. Sjögren syndrome associated with hepatitis C virus: a multicenter analysis of 137 cases. *Medicine.* 2005;84(2):81-89. doi:10.1097/01.MD.0000157397.30055.C9
144. The diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. Clinical and immunogenetic features in 35 patients - PubMed. Accessed February 11, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8728042/>
145. Liu SY, Vlantis AC, Lee WC. Bilateral parotid and submandibular gland enlargement: rare features of Wegener's granulomatosis. *J Laryngol Otol.* 2003;117(2):148-150. doi:10.1258/002221503762624666

146. Vivino F, Bunya VY, Massaro-Giordano G, et al. Sjogren's syndrome: An update on disease pathogenesis, clinical manifestations and treatment. *Clin Immunol.* 2019;203:81-121. doi:10.1016/J.CLIM.2019.04.009
147. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):3-18. doi:10.1136/ANNRHEUMDIS-2019-216114
148. Stefanski AL, Tomiak C, Pleyer U, Dietrich T, Burmester GR, Dörner T. The Diagnosis and Treatment of Sjögren's Syndrome. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(20). doi:10.3238/ARZTEBL.2017.0354
149. Dumic J, Dabelic S, Flögel M. Galectin-3 : an open-ended story. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1760(4):616-635. doi:10.1016/J.BBAGEN.2005.12.020
150. Hughes RC. Secretion of the galectin family of mammalian carbohydrate-binding proteins. *Biochim Biophys Acta.* 1999;1473(1):172-185. doi:10.1016/S0304-4165(99)00177-4
151. Hughes RC. The galectin family of mammalian carbohydrate-binding molecules. *Biochem Soc Trans.* 1997;25(4):1194-1198. doi:10.1042/BST0251194
152. Song L, Tang J wu, Owusu L, Sun MZ, Wu J, Zhang J. Galectin-3 in cancer. *Clin Chim Acta.* 2014;431:185-191. doi:10.1016/J.CCA.2014.01.019
153. Yang H, Lei CX, Zhang W. Human chorionic gonadotropin (hCG) regulation of Galectin-3 expression in endometrial epithelial cells and endometrial stromal cells. *Acta Histochem.* 2013;115(1):3-7. doi:10.1016/J.ACTHIS.2011.05.002
154. Thijssen VL, Heusschen R, Caers J, Griffioen AW. Galectin expression in cancer diagnosis and prognosis: A systematic review. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1855(2):235-247. doi:10.1016/J.BBCAN.2015.03.003
155. Cooper DNW. Galectinomics: Finding themes in complexity. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 2002;1572(2-3):209-231. doi:10.1016/S0304-4165(02)00310-0
156. Dumic J, Dabelic S, Flögel M. Galectin-3 : an open-ended story. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1760(4):616-635. doi:10.1016/J.BBAGEN.2005.12.020
157. Yang RY, Hsu DK, Liu FT. Expression of Galectin-3 modulates T-cell growth and apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(13):6737-6742. doi:10.1073/PNAS.93.13.6737
158. Elad-Sfadia G, Haklai R, Balan E, Kloog Y. Galectin-3 augments K-Ras activation and triggers a Ras signal that attenuates ERK but not phosphoinositide 3-kinase activity. *J Biol Chem.* 2004;279(33):34922-34930. doi:10.1074/JBC.M312697200
159. The NH2 terminus of Galectin-3 governs cellular compartmentalization and functions in cancer cells - PubMed. Accessed February 12, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10626818/>

160. Paron I, Scaloni A, Pines A, et al. Nuclear localization of Galektin-3 in transformed thyroid cells: A role in transcriptional regulation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;302(3):545-553. doi:10.1016/S0006-291X(03)00151-7
161. Shimura T, Takenaka Y, Fukumori T, et al. Implication of Galektin-3 in Wnt signaling. *Cancer Res.* 2005;65(9):3535-3537. doi:10.1158/0008-5472.CAN-05-0104
162. van den Br ule F, Califice S, Castronovo V. Expression of galectins in cancer: a critical review. *Glycoconj J.* 2002;19(7-9):537-542. doi:10.1023/B:GLYC.0000014083.48508.6A
163. Ochieng J, Furtak V, Lukyanov P. Extracellular functions of Galektin-3. *Glycoconj J.* 2002;19(7-9):527-535. doi:10.1023/B:GLYC.0000014082.99675.2F
164. Liu FT, Rabinovich GA. Galectins as modulators of tumour progression. *Nat Rev Cancer.* 2005;5(1):29-41. doi:10.1038/NRC1527
165. Nakahara S, Oka N, Raz A. On the role of Galektin-3 in cancer apoptosis. *Apoptosis.* 2005;10(2):267-275. doi:10.1007/S10495-005-0801-Y
166. Wang Y, Nangia-Makker P, Tait L, et al. Regulation of prostate cancer progression by Galektin-3. *Am J Pathol.* 2009;174(4):1515-1523. doi:10.2353/AJPATH.2009.080816
167. Dong R, Zhang M, Hu Q, et al. Galektin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy (Review). *Int J Mol Med.* 2018;41(2):599-614. doi:10.3892/IJMM.2017.3311
168. S L, Y Y, CD K, Z Z, K S. Galectins in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *J Clin Cell Immunol.* 2013;4(5). doi:10.4172/2155-9899.1000164
169. Shou J, Bull CM, Li L, et al. Identification of blood biomarkers of rheumatoid arthritis by transcript profiling of peripheral blood mononuclear cells from the rat collagen-induced arthritis model. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(1). doi:10.1186/AR1883
170. Forsman H, Islander U, Andr asson E, et al. Galectin 3 aggravates joint inflammation and destruction in antigen-induced arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011;63(2):445-454. doi:10.1002/ART.30118
171. Koca SS, Akbas F, Ozgen M, et al. Serum Galektin-3 level in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2014;33(2):215-220. doi:10.1007/S10067-013-2346-8
172. Theander E, Jacobsson LTH. Relationship of Sj gren's syndrome to other connective tissue and autoimmune disorders. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008;34(4):935-947. doi:10.1016/J.RDC.2008.08.009
173. Birlik M, Akar S, Gurler O, et al. Prevalence of primary Sjogren's syndrome in Turkey: a population-based epidemiological study. *Int J Clin Pract.* 2009;63(6):954-961. doi:10.1111/J.1742-1241.2008.01749.X

174. Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet*. 2005;366(9482):321-331. doi:10.1016/S0140-6736(05)66990-5
175. Chou FC, Chen HY, Kuo CC, Sytwu HK. Role of Galectins in Tumors and in Clinical Immunotherapy. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2). doi:10.3390/IJMS19020430
176. Yang RY, Rabinovich GA, Liu FT. Galectins: structure, function and therapeutic potential. *Expert Rev Mol Med*. 2008;10(17). doi:10.1017/S1462399408000719
177. Regulation of secretion and surface expression of Mac-2, a galactoside-binding protein of macrophages - PubMed. Accessed March 2, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8308013/>
178. Liu FT, Patterson RJ, Wang JL. Intracellular functions of galectins. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2002;1572(2-3):263-273. doi:10.1016/S0304-4165(02)00313-6
179. Almkvist J, Karlsson A. Galectins as inflammatory mediators. *Glycoconj J*. 2002;19(7-9):575-581. doi:10.1023/B:GLYC.0000014088.21242.E0
180. Galectin-3 expression is induced in cirrhotic liver and hepatocellular carcinoma - PubMed. Accessed March 2, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10225438/>
181. de Boer RA, Voors AA, Muntendam P, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Galectin-3 : a novel mediator of heart failure development and progression. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(9):811-817. doi:10.1093/EURJHF/HFP097
182. Henderson NC, Sethi T. The regulation of inflammation by Galectin-3 . *Immunol Rev*. 2009;230(1):160-171. doi:10.1111/J.1600-065X.2009.00794.X
183. Li LC, Li J, Gao J. Functions of Galectin-3 and its role in fibrotic diseases. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014;351(2):336-343. doi:10.1124/JPET.114.218370
184. de Oliveira FL, Gatto M, Bassi N, et al. Galectin-3 in autoimmunity and autoimmune diseases. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2015;240(8):1019-1028. doi:10.1177/1535370215593826
185. McCullough PA. Practical experience using Galectin-3 in heart failure. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(10):1425-1431. doi:10.1515/CCLM-2014-0278
186. de Boer RA, Yu L, van Veldhuisen DJ. Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2010;7(1):1-8. doi:10.1007/S11897-010-0004-X
187. Hrynchyshyn N, Jourdain P, Desnos M, Diebold B, Funck F. Galectin-3 : a new biomarker for the diagnosis, analysis and prognosis of acute and chronic heart failure. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013;106(10):541-546. doi:10.1016/J.ACVD.2013.06.054
188. Nishi Y, Sano H, Kawashima T, et al. Role of Galectin-3 in human pulmonary fibrosis. *Allergol Int*. 2007;56(1):57-65. doi:10.2332/ALLERGOLINT.O-06-449

189. Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, et al. Galektin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(13):5060-5065. doi:10.1073/PNAS.0511167103
190. MacKinnon AC, Gibbons MA, Farnworth SL, et al. Regulation of transforming growth factor- β 1-driven lung fibrosis by Galektin-3. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(5):537-546. doi:10.1164/RCCM.201106-0965OC
191. Roles of Galektin-3 in immune responses - PubMed. Accessed March 2, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16407782/>
192. de Oliveira FL, Gatto M, Bassi N, et al. Galektin-3 in autoimmunity and autoimmune diseases. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2015;240(8):1019-1028. doi:10.1177/1535370215593826
193. Mease P, Hall S, FitzGerald O, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1537-1550. doi:10.1056/NEJMOA1615975
194. Ohshima S, Kuchen S, Seemayer CA, et al. Galectin 3 and its binding protein in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(10):2788-2795. doi:10.1002/ART.11287
195. Ezzat MHM, El-Gammasy TMA, Shaheen KYA, Osman AOY. Elevated production of Galektin-3 is correlated with juvenile idiopathic arthritis disease activity, severity, and progression. *Int J Rheum Dis*. 2011;14(4):345-352. doi:10.1111/J.1756-185X.2011.01632.X
196. Koca SS, Akbas F, Ozgen M, et al. Serum Galektin-3 level in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2014;33(2):215-220. doi:10.1007/S10067-013-2346-8
197. Cao MY, Wang J, Gao XL, Hu Y bin. Serum Galektin-3 concentrations in patients with ankylosing spondylitis. *J Clin Lab Anal*. 2019;33(6). doi:10.1002/JCLA.22914
198. Serum Galektin-3 and Galektin-3 binding protein levels in Behçet's disease and their association with disease activity - PubMed. Accessed March 2, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17949550/>
199. Zhao CN, Mao YM, Liu LN, Wu Q, Dan YL, Pan HF. Plasma Galektin-3 levels do not differ in systemic lupus erythematosus patients. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(10):1820-1824. doi:10.1111/1756-185X.13677
200. Chen PK, Lan JL, Li JP, et al. Elevated plasma Galektin-3 levels and their correlation with disease activity in adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol*. 2020;39(6):1945-1952. doi:10.1007/S10067-020-04946-3
201. Gruszewska E, Cylwik B, Gińdzieńska-Sieśkiewicz E, Kowal-Bielecka O, Mroczko B, Chrostek L. Diagnostic Power of Galektin-3 in Rheumatic Diseases. *J Clin Med*. 2020;9(10):1-9. doi:10.3390/JCM9103312

202. Issa SF, Christensen AF, Lindegaard HM, et al. Galektin-3 is Persistently Increased in Early Rheumatoid Arthritis (RA) and Associates with Anti-CCP Seropositivity and MRI Bone Lesions, While Early Fibrosis Markers Correlate with Disease Activity. *Scand J Immunol.* 2017;86(6):471-478. doi:10.1111/SJI.12619
203. Serum Galektin-3 and Galektin-3 binding protein levels in Behçet's disease and their association with disease activity - PubMed. Accessed March 2, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17949550/>
204. Özden MG, Çaycı YT, Tekin H, et al. Serum Galektin-3 levels in patients with Behçet's disease: association with disease activity over a long-term follow-up. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(10):1168-1173. doi:10.1111/J.1468-3083.2010.03941.X
205. Neidhart M, Zaucke F, von Knoch R, et al. Galektin-3 is induced in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts after adhesion to cartilage oligomeric matrix protein. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(3):419-424.
206. Hayran Y, Allı N, Akpınar Ü, et al. Serum Galektin-3 levels in patients with psoriasis. *Int J Clin Pract.* 2021;75(10). doi:10.1111/IJCP.14545
207. Ramírez Hernández E, Sánchez-Maldonado C, Mayoral Chávez MA, et al. The therapeutic potential of galectin-1 and Galektin-3 in the treatment of neurodegenerative diseases. *Expert Rev Neurother.* 2020;20(5):439-448. doi:10.1080/14737175.2020.1750955
208. Li Y, Chen N, Wu C, et al. Galectin-1 attenuates neurodegeneration in Parkinson's disease model by modulating microglial MAPK/IκB/NFκB axis through its carbohydrate-recognition domain. *Brain Behav Immun.* 2020;83:214-225. doi:10.1016/J.BBI.2019.10.015
209. Frol'ová L, Smetana K, Borovská D, et al. Detection of Galektin-3 in patients with inflammatory bowel diseases: new serum marker of active forms of IBD? *Inflamm Res.* 2009;58(8):503-512. doi:10.1007/S00011-009-0016-8
210. Galektin-3 expression in human atherosclerotic lesions - PubMed. Accessed March 2, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9588889/>
211. Wang A, Zhong C, Zhu Z, et al. Serum Galektin-3 and Poor Outcomes Among Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2018;49(1):211-214. doi:10.1161/STROKEAHA.117.019084
212. Lorenzo-Almorós A, Pello A, Aceña, et al. Galektin-3 Is Associated with Cardiovascular Events in Post-Acute Coronary Syndrome Patients with Type-2 Diabetes. *J Clin Med.* 2020;9(4). doi:10.3390/JCM9041105
213. Stochmal A, Czuwara J, Zaremba M, Rudnicka L. Metabolic mediators determine the association of antinuclear antibody subtypes with specific clinical symptoms in systemic sclerosis. *Adv Med Sci.* 2021;66(1):119-127. doi:10.1016/J.ADVMS.2020.12.007

8. ÖZGEÇMİŞ

1. Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı : Merve GENCER BİRBİLEN
Doğum Yeri ve Tarihi :
Uyruğu : T.C.
İletişim Adresi ve Telefon :
Medeni durumu : Evli
Yabancı Dil : İngilizce

2. Eğitim

SBÜ, Ankara Şehir Hastanesi (2019-2023)
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi (2010-2016)

3. Unvanları

Pratisyen Hekim, 2016

4. Mesleki Deneyimi

Pratisyen Hekim, Elazığ Toplum Sağlığı Merkezi (2016-2017)
Pratisyen Hekim, Elazığ İl Sağlık Müdürlüğü Komuta Kontrol Merkezi (2017-2019)
Asistan Doktor, SBÜ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (2019-2023)