

T.C  
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
MOLEKÜLER BİYOKİMYA VE GENETİK (TIP) ANABİLİM DALI



**SJÖGREN SENDROMUNDA İLERİ BASAMAK ÇÖZÜCÜ  
LİPİD MEDIYATÖRLERİ İLE OKSİDATİF STRES İLİŞKİSİNİN  
İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Müge HİLOOĞLU

**Danışman**

Doç. Dr. Serdar DOĞAN

**Hatay – 2023**

T.C  
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
MOLEKÜLER BİYOKİMYA VE GENETİK (TIP) ANABİLİM DALI

**SJÖGREN SENDROMUNDA İLERİ BASAMAK ÇÖZÜCÜ  
LİPİD MEDIYATÖRLERİ İLE OKSİDATİF STRES İLİŞKİSİNİN  
İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Müge HİLOOĞLU

**Danışman**

Doç. Dr. Serdar DOĞAN

Bu tez, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından  
22.YL.003 no'lu proje olarak desteklenmiştir.

**Hatay – 2023**

T.C  
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
MOLEKÜLER BİYOKİMYA VE GENETİK (TIP) ANABİLİM DALI

**SJÖGREN SENDROMUNDA İLERİ BASAMAK ÇÖZÜCÜ  
LİPİD MEDİYATÖRLERİ İLE OKSİDATİF STRES İLİŞKİSİNİN  
İNCELENMESİ**

Yüksek Lisans Tezi

Müge HİLOOĞLU

Bu tez aşağıda isimleri yazılı tez jürisi tarafından 01/08/2023 günü sözlü olarak yapılan tez savunma sınavında oybirliği ile kabul edilmiştir.

**Tez Jürisi:** Jüri başkanı: Doç. Dr. Oğuzhan ÖZCAN

Üye: Doç. Dr. Serdar DOĞAN

Üye: Doç. Dr. Ertan KÜÇÜKSAYAN

Bu tez, Enstitümüz Moleküler Biyokimya ve Genetik Anabilim Dalı'nda hazırlanmıştır.

Enstitü Müdürü

Prof. Dr. İbrahim Halil ÇERÇİ

## TEŞEKKÜR

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Moleküler Biyokimya ve Genetik Anabilim Dalı'ndaki yüksek lisans eğitimim süresince her konuda desteği ile yanımda olan, bilgi ve deneyimleri ile bana ömür boyu uygulayacağım hayat dersleri katan saygıdeğer hocam, Ana Bilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Abdullah ARPACI'ya,

Yüksek lisans eğitimim boyunca ilk günden itibaren bana her konuda yol gösteren ve hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, çalışma disiplini ve titizliğiyle örnek aldığım, akademik ve sosyal anlamda gelişmemi sağlayan çok değerli tez danışmanım Doç. Dr. Serdar DOĞAN'a,

Yüksek lisans eğitimimde bilgi birikimleri ile tezime katkıda bulunan değerli hocam Doç. Dr. Oğuzhan ÖZCAN'a,

Yüksek lisans tez çalışmamda istatistiksel bilgi ve emeği ile çok büyük katkı sağlayan değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Hamdi OĞUZMAN'a,

Yüksek lisans çalışmam boyunca birlikte çalışmaktan onur duyduğum İç Hastalıkları (Romatoloji) Ana Bilim Dalı Doç. Dr. Üyesi Gezmiş KİMYON'a,

Eğitimim boyunca moleküler biyoloji ve genetiğe olan bilgi birikimime katkıda bulunan Tıbbi Biyoloji A.B.D hocalarımdan sayın Doç. Dr. Meral URHAN KÜÇÜK, Doç. Dr. Gülay GÜLBOL DURAN ve Doç. Dr. Menderes Yusuf TERZİ'ye,

Tüm eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım Moleküler Biyokimya ve Genetik ailesine,

Tez çalışmam boyunca bana sabırla yardımcı olan Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvar ekibine,

Tezimin deneysel çalışmalarını yürütebilmem adına sağladıkları katkılardan dolayı Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne,

Tez çalışmam boyunca tüm zorluklarla benimle birlikte başa çıkan ve hayatımın her anında bana destek olan değerli ailem ve arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay .....	ii
TEŞEKKÜR .....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ .....	ix
ÖZET.....	xii
ABSTRACT .....	xiii
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Sjögren Sendromunun Tanımı.....	3
2.2. Sjögren Sendromunun Epidemiyolojisi .....	3
2.3. Sjögren Sendromunun Patogenezi.....	4
2.3.1. Genetik Eğilim.....	4
2.3.2. Çevresel Faktörler.....	5
2.3.3. Hormonal Faktörler.....	6
2.4. Sjögren Sendromunun Patofizyolojisi .....	6
2.4.1. Epitel Hücrelerin Rolü .....	8
2.4.2. Dentritik Hücrelerin Ve İnterferon-Alfa'nın Rolü .....	8
2.4.3. T Lenfositlerin Rolü.....	8
2.4.4. Sitokinlerin Rolü.....	9
2.4.4.1. İnterlökin-6.....	9
2.4.4.2. Tümör Nekroz Faktör-Alfa .....	10
2.4.5. B Hücre Aktivatör Faktörün (BAFF) Rolü .....	11
2.4.6. Antikorların Rolü.....	11
2.5. Sjögren Sendromunun Ayırıcı Tanısı .....	12
2.6. Sjögren Sendromunun Tanı Kriterleri .....	12
2.7. Sjögren Sendromunun Komplikasyonları .....	15

2.8. Sjögren Sendromunun Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları.....	16
2.9. Sjögren Sendromunun Tedavisi .....	16
2.10. İleri Basamak Çözücü Lipid Mediyatörleri (Spms).....	17
2.10.1. İleri Basamak Çözücü Lipid Mediyatörleri (Spms) Tanımı.....	17
2.10.2. İleri Basamak Çözücü Lipid Mediyatörleri (Spms) Ailesi.....	17
2.10.3. İleri Basamak Çözücü Lipid Mediyatörlerinin İnflamasyonla İlişkisi....	18
2.10.4. İleri Basamak Çözücü Lipit Mediyatörlerinin Etki Mekanizması.....	19
2.10.5. İleri Basamak Çözücü Lipid Mediyatörleri (Spms) Ailesi .....	20
2.10.5.1. Lipoksinler.....	20
2.10.5.2. Resolvinler.....	20
2.10.5.3. Maresinler.....	21
2.10.5.4. Protektinler .....	22
2.11.Sjögren Sendromu ve Oksidatif Stres ilişkisi.....	23
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	26
3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması.....	26
3.2. Etik Kurul Onayı .....	26
3.3. Numunelerin Toplanması Ve Hazırlanması.....	26
3.4. Kullanılan Malzemeler Ve Cihazlar .....	27
3.5. Numunelerin Çalışılması.....	27
3.5.1 Hemogram Parametrelerin Ölçümü .....	27
3.5.2. Serum Total Antioksidan Status (TAS) Ölçümü .....	27
3.5.3. Serum Total Oksidan Status (TOS) Ölçümü .....	28
3.5.4. Oksidatif Stres İndeksinin Hesaplanması.....	28
3.6. ELİSA Yöntemi İle Ölçülen Parametreler .....	29
3.6.1. Serum Protektin D1 Ölçümü .....	29
3.6.2. Serum Tümör Nekroz Faktörü-Alfa Ölçümü .....	29
3.6.3. Serum İnterlökin-6 Ölçümü .....	29
3.7. Malondialdehid Miktarının Uv Spektrofotometre İle Tayini.....	30
3.8. İstatistiksel Analiz .....	33
4. BULGULAR.....	34
4.1. Çalışma Gruplarına Ait Demografik veriler .....	34
4.2. Çalışma Gruplarına Ait Hemogram Test sonuçları.....	34

4.3. Primer Sjögren Sendromu Hastalarına Ait Klinik ve Laboratuvar Verileri...	35
4.4. Çalışma Gruplarına Ait ELİSA Test Sonuçları	35
4.5. Çalışma Gruplarına Ait Oksidatif Stres Parametrelerinin Sonuçları	36
4.6. Çalışma Gruplarına Ait Demografik Veriler ve Hemogram Verileri İle ELİSA Parametreleri Arasındaki Korelasyon Analizleri	37
4.7. Çalışma Gruplarında ELİSA Parametreleri İle Oksidatif Stres Parametreleri Arasındaki Korelasyon Analizleri	37
4.8. Çalışma Gruplarında Demografik Veriler ve Hemogram Verileri İle Oksidatif Stres Parametreleri Arasındaki Korelasyon Analizleri	38
4.9. Çalışma Gruplarına Ait Regresyon Analizi	39
4.10. Çalışma Gruplarına Ait ROC Analizi	40
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ	48
7. KAYNAKLAR	49
EKLER	60
EK-1	60
ÖZGEÇMİŞ	63

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 pSS'nin temelini oluşturduğu varsayılan patofizyolojik süreçlerin şematik gösterimi.....	7
Şekil 2.2 Esansiyel çoklu doymamış yağ asitlerinden biyosentezlenmiş ileri basamak çözücü lipid mediyatör ailesi.....	17
Şekil 2.3 Akut inflamatuvar yanıtta ve inflamasyonun çözünmesinde ileri basamak çözücü lipid mediyatörleri.....	19
Şekil 2.4 ProtektinD1/Nöroprotektin D1 biyosentezi.....	22
Şekil:3.1 MDA'nın TBA ile reaksiyonu ve oluşan renkli TBA-MDA kompleksinin yapısı.....	30

## ÇİZELGELER DİZİNİ

<b>Çizelge 2.1</b> Amerika –Avrupa Uzlaşma Grubu tanı kriterleri.....	13
<b>Çizelge 2.2</b> Amerikan Romatoloji Birliği kriterleri.....	14
<b>Çizelge 2.3</b> ACR/EULAR Sjögren Sendromu tanı kriterleri -2016.....	14
<b>Çizelge 4.1</b> Çalışma gruplarına ait demografik veriler .....	34
<b>Çizelge 4.2</b> Çalışma gruplarına ait hemogram test sonuçları.....	34
<b>Çizelge 4.3</b> Primer Sjögren sendromu hastalarına ait klinik veriler .....	35
<b>Çizelge 4.4</b> Çalışma gruplarına ait ELİSA test sonuçları .....	35
<b>Çizelge 4.5</b> Çalışma gruplarına ait oksidatif stres parametrelerinin sonuçları .....	36
<b>Çizelge 4.6</b> Çalışma gruplarına ait demografik veriler, hemogram verileri ile ELİSA parametreleri arasındaki korelasyon analizleri .....	37
<b>Çizelge 4.7</b> Çalışma gruplarında ELİSA parametreleri ile oksidatif stres parametreleri arasındaki korelasyon analizleri.....	37
<b>Çizelge 4.8</b> Çalışma gruplarında demografik veriler ve hemogram verileri ile oksidatif stres parametreleri arasındaki korelasyon analizleri .....	38
<b>Çizelge 4.9</b> Çalışma gruplarına ait regresyon analizi .....	39
<b>Çizelge 4.10</b> Çalışma gruplarına ait ROC analizi.....	40

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

$\alpha$	:	Alfa
$\alpha$ -LN	:	Alfa Linoleik Asit
AA	:	Araşidonik Asit
ABTS	:	2,2'-azinobis (3-etil-bezotiazolin 6 sulfonat)
ACR	:	Amerikan Romatoloji Birliği
AECG	:	Amerika-Avrupa Konsensus Grubu
ALT	:	Alanin aminotransferaz
ANA	:	Antinükleer Antikor
ANTI-LA/SSB:		Anti Sjögren Sendromu Antikoru B
ANTI-RO/SSA:		Anti Sjögren Sendromu Antikoru A
BAFF	:	B Hücre Aktive Edici Faktör
CD4	:	Yardımcı T Lenfosit Hücreleri
CRP	:	C-reaktif Protein
DHA	:	Dokosaheksaenoik Asit
DNA	:	Deoksiribo Nükleik Asit
EBV	:	Epstein-Barr Virüsü
ELİSA	:	Enzim Bağlı İmmünosorbent Yöntem
EPA	:	Eikosapentaenoik Asit
EULAR	:	Avrupa Romatizma Birliği
HBYS	:	Hastane Bilgi Yönetim Sistemi

HLA	:	İnsan Lökosit Antijeni
IFN- $\alpha$	:	İnterferon-alfa
IFN	:	İnterferon
IL-6	:	İnterlökin-6
IRF	:	İnterferon Regülatör Faktör
LA	:	Linoleik Asit
LX	:	Lipoksin
MDA	:	Malondialdehid
MHC	:	Majör Doku Uygunluk Kompleksi
NPD1/PD1	:	Protektin
OS	:	Oksidatif Stres
OSİ	:	Oksidatif Stres İndeksi
pDC	:	Plazmasitoid Dendritik Hücre
PMN	:	Polimorfonükleer Lökosit
pSS	:	primer Sjögren Sendromu
PUFA	:	Çoklu Doymamış Yağ Asidi
RA	:	Romatoid Artrit
RD	:	Resolvin D
RE	:	Resolvin E
ROS	:	Reaktif Oksijen Türleri
RPM	:	Dakikadaki Devir Sayısı
Rv	:	Resolvin

SLE	:	Sistemik Lupus Eritematozus
SPMs	:	İleri Basamak Çözücü Lipid Mediyatörler
SPSS	:	Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paket Programı
SS	:	Sjögren Sendromu
SSA	:	Sjögren Sendromu İlişkili Antijen A
SSB	:	Sjögren Sendromu İlişkili Antijen B
sSS	:	sekonder Sjögren Sendromu
TACE	:	Tümör Nekroz Faktör Dönüştürücü Enzim
TAS	:	Total Antioksidan Status
TNF	:	Tümör Nekroz Faktör
TNF-alfa	:	Tümör Nekroz Faktörü-Alfa
TNFR	:	Tümör Nekroz Faktör Reseptörü
TOS	:	Total Oksidan Status

## ÖZET

### **Sjögren Sendromunda İleri Basamak Çözücü Lipid Mediyatörleri İle Oksidatif Stres İlişkisinin İncelenmesi**

Sjögren sendromu (SS) tükürük ve lakrimal bezler gibi salgı bezlerini etkileyen sistemik, kronik inflamatuvar, otoimmün bir hastalıktır. İleri basamak çözücü lipid mediyatör (SPMs) ailesinden olan protektinler (NPD1/PD1) inflamasyonunun başlangıcından, homeostaza kadar olan süreçte önemli role sahiptirler.

Bu çalışmada pSS hastalarında PD1, TNF-alfa, IL-6, Total Antioksidan Status (TAS), Total Oksidan Status (TOS) ve Malondialdehid (MDA) düzeylerinin ölçülmesi; bu parametrelerin birbirleriyle ve klinik parametrelerle olan ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları (Romatoloji) Kliniği'nde pSS tanısıyla takip edilen 45 hasta ile bunlarla yaş ve cinsiyet uyumlu 29 sağlıklı birey kontrol grubu olarak dahil edildi. Serum PD1, TNF-alfa, IL-6 düzeyleri ELİSA yöntemiyle, TAS ve TOS düzeyleri kolorimetrik yöntemle ve MDA düzeyleri ise spektrofotometrik yöntemle çalışıldı.

Hasta grubunda TNF-alfa, IL-6, TOS, OSİ ve MDA düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek iken (sırasıyla,  $p=0,028$ ,  $p=0,034$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ) PD1 ve TAS düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur (sırasıyla,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ). Hasta gruplarına ait PD1 seviyeleri ile TAS arasında yüksek düzeyde pozitif yönde korelasyon olduğu ( $p=0,002$ ,  $r=0,361^{**}$ ) bununla birlikte PD1 ile OSİ ve MDA düzeyleri arasında yüksek düzeyde negatif yönde korelasyon olduğu görülmüştür (sırasıyla  $p=0,002$ ,  $r=-0,362^{**}$ ,  $p=0,001$ ,  $r=-0,416^{**}$ ). pSS'de değişen faktörleri belirlemeye yönelik olarak yapılan lojistik regresyon analizi modelinde hasta grupta kontrol grubuna göre OSİ 6.27 kat ( $p=0.006$ ) yüksek bulunurken Protektin D1 1.504 kat ( $p=0.048$ ) düşük bulunmuştur.

Tüm bu sonuçlara göre ileri basamak çözücü lipid mediyatörlerinden biri olan PD1'in oksidatif stres parametreleri ile ters orantılı olarak SS patogenezindeki inflamasyonda hafifletici bir etkisi olduğu söylenebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Sjögren Sendromu, Protektin D1, Oksidatif stres, İnflamasyon

## ABSTRACT

### Investigation of the Relationship of Oxidative Stress and Specialized Pro-resolving Lipid Mediators in Sjogren's Syndrome

Sjögren's syndrome (SS) is a systemic, chronic inflammatory, autoimmune disease that affects secretory glands such as the salivary and lacrimal glands. Protectins (NPD1/PD1), which are from the specialized pro-resolving lipid mediators (SPMs) family, have an important role in the process from the onset of inflammation to homeostasis.

In this study, it was aimed to measure PD1, TNF-alpha, IL-6, Total Antioxidant Status (TAS), Total Oxidant Status (TOS) and Malondialdehyde (MDA) levels in pSS patients to examine the relationship of these parameters with each other and clinical parameters.

The study included 45 patients who were followed up with the diagnosis of pSS at the Internal Medicine (Rheumatology) Clinic of Hatay Mustafa Kemal University Hospital and 29 healthy individuals who were age and gender compatible with them as a control group. Serum PD1, TNF-alpha and IL-6 levels were studied by the ELISA method, TAS and TOS levels the colorimetric method and MDA levels by the spectrophotometric method.

TNF-alpha, IL-6, TOS, OSI and MDA levels were significantly higher in the patient group compared to the control group (respectively,  $p=0.028$ ,  $p=0.034$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ), while PD1 and TAS levels were significantly lower (respectively,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ). There was a high level of positive correlation between PD1 levels and TAS belonging to patient groups ( $p=0.002$ ,  $r=0.361^{**}$ ), however, there was a high level of negative correlation between PD1 and OSI and MDA levels (respectively,  $p=0.002$ ,  $r=-0.362^{**}$ ,  $p=0.001$ ,  $r=-0.416^{**}$ ). In the logistic regression analysis model conducted to determine the changing factors in pSS, OSI was found to be 6.27 times ( $p=0.006$ ) higher in the patient group compared to the control group, while Protectin D1 was found to be 1.504 times ( $p=0.048$ ) lower.

According to all these results, it can be said that PD1, one of which is a specialized pro-resolving lipid mediators, has a mitigating effect on inflammation in the pathogenesis of SS inversely proportional to the parameters of oxidative stress.

**Keywords:** Sjögren's Syndrome, Protectin D1, Oxidative Stress, Inflammation

Sjögren Sendromu (SS), özellikle tükürük ve gözyaşı gibi ekzokrin bezleri etkileyerek fonksiyonel bozukluğa neden olan kronik inflamatuvar otoimmün bir hastalıktır (Espinosa ve ark. 2014). Sjögren sendromu en sık görülen üç otoimmün hastalıktan biridir. Hastalığın tahmini prevalansı %0,5'tir ve kadın erkek oranı 9:1-19:1'dir (Kabasakal ve ark. 2006). Eşlik eden başka bir romatolojik hastalık bulunup bulunmamasına göre primer Sjögren sendromu (pSS) ve sekonder Sjögren sendromu (sSS) olarak sınıflandırılmaktadır. (Dafni ve ark. 1997, Gabriel ve Michaud 2009).

Hastalığın patogenezi büyük ölçüde bilinmemektedir ancak genetiğin, hormonal ve çevresel faktörlerin patofizyoloji üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. SS hastalarının tükürük bezlerinde T ve B lenfositlerinin fokal infiltrasyonunun varlığı kronik bir inflamatuvar süreci gösterir (Vitali ve ark. 2003, Bolstad ve Jonsson 2002). Bu nedenle hastaların çoğu geçmeyen kuru ağız ve kuru göz şikâyetine sahiptir (Delaleu ve ark. 2005).

Sitokinler, salgı bezlerinde inflamasyonun başlamasında ve devam etmesinde merkezi bir rol oynarlar. Pro ve anti-inflamatuvar sitokinlerin dengesizliği, salgı fonksiyonunun azalmasına yol açarak bezlerde hasara neden olur (Humphreys-Beher ve ark. 1999, Tzioufas ve Voulgarelis 2007). İnterlökin-6 (IL-6) ve Tümör Nekroz Faktörü-alfa (TNF-alfa) SS gibi otoimmün inflamatuvar hastalıklarda etkin rolleri olan önemli pro-inflamatuvar sitokinlerdir (Rose-John 2021, Dörner ve ark. 1995).

Oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengesizlik oksidatif stres (OS) olarak tanımlanır. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) konsantrasyonu hücre homeostazında kritik bir role sahiptir. Aşırı ROS üretimi oksidatif strese neden olur. ROS'un SS patofizyojisinde etkin olan inflamasyon sırasında aktive edilmiş granülositler tarafından üretildiği belirtilmiştir. (Kurimoto ve ark. 2007, Barnes ve ark. 2012). SS hastalarının plazma veya tükürük örnekleriyle yapılan çalışmalarda, miyeloperoksidaz ve nitrotirozin gibi OS biyomarkırlarının yüksek olduğu ve bununla birlikte normalden daha düşük glutatyon seviyelerinin olduğu saptanmıştır. Böylelikle OS'in hastalığın patofizyolojisiyle ilişkili olduğuna dair kanıtlar olduğu ortaya konmuştur (Norheim ve ark. 2012, Çay ve ark. 2012, Ryo ve ark. 2006).

İleri basamak çözücü lipid mediyatörler (SPMs), inflamasyon durumunda lokal olarak çoklu doymamış esansiyel yağ asitlerinden sentezlenirler (Romano ve ark. 2007).

SPM'nın inflamasyon kaskadını düzeltmeye yönelik geniş anti-inflamatuvar etkileri vardır. SPM'ler pro-inflamatuvar kimyasal mediyatörleri düzenler, inflamasyonunun şiddetini ve süresini azaltırlar. İnflamatuvar eksüdaların çözülmesi sırasında dokosaheksaenoik asit (DHA)'ten protektinler (NPD1/PD1) sentezlenir. İnflamatuvar bölgeye daha fazla lökosit alımını sınırlar (Serhan 2007, Hong ve ark. 2003). Lökosit aracılı doku hasarını durdurmak için sinyal molekülü olarak hareket ederler (Serhan 2017). Bunların yanı sıra birçok hastalık modelinde güçlü koruyucu etkileri olduğu da belirlenmiştir (Ariel ve ark.2005, Chen ve ark 2009, Serhan ve ark 2006). pSS hastalarında SPM'le ilgili yapılan sınırlı sayıda çalışma vardır (Yellepeddi ve ark. 2021). Ancak pSS hastalarının PD1 seviyelerini araştırıldığı bir çalışma mevcut değildir.

Bu çalışmada amacımız, Sjögren Sendromu hastalarında PD1, TNF-alfa, IL-6 ve oksidatif stres parametrelerinden Total Antioksidan Status (TAS), Total Oksidan Status (TOS) ve Malondialdehid (MDA) düzeylerinin ölçülmesi; bu parametrelerin birbirleriyle ve klinik parametrelerle olan ilişkisini incelemektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Sjögren Sendromunun Tanımı

Sjögren Sendromu, ağır seyreden, sistemik romatizmal ve otoimmün bir hastalık olup kontrol edilemeyen bir inflamasyonla karakterizedir. Ekzokrin bezlere, özellikle tükürük ve gözyaşı bezlerine çeşitli hücrelerin göçü ile kendini gösterir (Bowman 2018, Carsons ve Patel 2022). Klinik olarak SS, solunum, derideki ekzokrin bezler, ürogenital, gastrointestinal yollar dahil olmak üzere çoklu organ sistemlerini etkileyebilmektedir. Ayrıca ekstra glandüler tutulumu neden olabilen geniş bir sistemik belirti yelpazesine sahiptir (Luciano ve ark. 2015, Kaneko 2015).

Sjögren Sendromu, romatizmal hastalıklardan herhangi birinin bulunup bulunmaması durumuna bağlı olarak primer Sjögren Sendromu (pSS) veya sekonder Sjögren Sendromu (sSS) olarak sınıflandırılmaktadır (Fox 2005, Brito-Zerón ve ark. 2018). pSS'ye romatizmal hastalık eşlik etmemektedir. sSS'ye ise eşlik eden romatolojik hastalıklar arasında, romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus (SLE), sistemik skleroz, inflamatuvar miyozit, otoimmün hepatit ve otoimmün tiroid hastalığı bulunmaktadır (Theander ve Jacobsson 2008). İster primer ister sekonder formda olsun azalmış dış salgı bezi fonksiyonu sonucunda hastaların hemen hepsinde göz kuruluğu ve/veya ağız kuruluğu bulunmakta ve hastaların üçte birinde ise tek bulgu olabilmektedir (Dafni ve ark. 1997, Gabriel ve Michaud 2009).

### 2.2. Sjögren Sendromunun Epidemiyolojisi

Kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülen SS, kadın/erkek oranı 9/1-19/1 arasında değişkenlik göstermektedir (Gondran ve ark. 2008). SS yetişkin bireylerde çoğunlukla ortalama 40 yaşından sonra görülmektedir. Sendromun pik yaptığı diğer yaş aralığı 20 ile 40 yaş arasında değişmektedir. Hastalığın birçok semptomu spesifik olmadığından ilk bulgular teşhisten çok önce de görülebilir (Westhoff ve Zink 2008).

İnsidans ve prevalans dünya çapında coğrafik ve etnik kökenlere bağı olarak büyük farklılıklar göstermektedir. Ayrıca kullanılan sınıflandırma kriterlerinin farklı olması da hastalığın etiyojisinin tam olarak belirlenememesine neden olmuştur. Birbirinden bağımsız birçok çalışmanın analizine bakılarak dünya üzerinde SS yaygınlığının 100.000 bireyde 61 olduğu belirlenmiştir. Havuzlanmış insidans oranı 6,92'dir ve SS'in en çok Avrupa'da olduğu bilinmektedir (Patel ve Shahane 2014, Qin ve ark. 2015, Göransson ve ark. 2011, Ayar ve ark. 2020).

Kabasakal ve arkadaşları tarafından 2006 yılında ülkemizde yapılan bölgesel (İzmir) bir çalışmada pSS prevalansı Amerika-Avrupa Konsensus Grubu (AECG) sınıflama kriterlerine göre %0,72, Avrupa kriterlerine göre %1,56 olarak belirlenmiştir (Kabasakal ve ark. 2006). Yine ülkemizde yapılan başka bir çalışmada Avrupa kriterleri kullanılarak pSS prevalansı %0,35 ve revize edilmiş AECG kriterleri kullanılarak %0,21 olarak bulunmuştur (Birlik ve ark. 2009).

### **2.3. Sjögren Sendromunun Patogenezi**

Sendromun patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber, yapılan çalışmalar genetik yatkınlığın, hormonal faktörlerin ve virüslerin patofizyoloji üzerinde etkili olduğu yönünde yoğunlaşmıştır. Genetik yatkınlığı olan bireylerde, çevresel faktörlerin de etkisiyle otoimmünitenin tetiklendiği düşünülmektedir (Bombardieri ve ark. 2020).

#### **2.3.1. Genetik Eğilim**

Literatürdeki mevcut çalışmalar SS patogenezinin kalıtsal olabileceğini göstermiştir. Bu amaçla yapılan çalışmalarda SS hastası olan bireylerin ailesel genetik taramaları yapılmıştır. Çalışma sonucunda aile bireylerinde otoimmün başka hastalıkların da olduğu görülmüştür. Bununla birlikte özellikle aile içindeki rastgele seçilmiş bireylerin yine aile içindeki monozigotik ikiz bireylere göre SS geliştirme riski daha düşüktür (Fox 2001, Yamamoto 2003).

Sjögren Sendromuna genetik yatkınlık, temelde bireylerin lökositlerinde eksprese edilen majör doku uygunluk kompleksi (MHC) sınıf II gen bölgesindeki alellerle, özellikle insan lökosit antijeni (HLA), HLA-DR ve HLA-DQ alelleriyle ilişkilendirilmiştir (Nair ve Singh 2017, Kang ve ark. 1993). Ayrıca etnik kökeni farklı olan hastaların, farklı HLA duyarlılık alelleri taşıdığını gösteren birçok çalışma vardır. HLA sınıf II genlerinin, hastalığa özgü spesifik otoantikoların üretilmesiyle bağlantılı olduğu belirlenmiştir (Miyagawa ve ark. 1998, 22. Brito-Zerón ve ark. 2023)

### 2.3.2. Çevresel Faktörler

Farklı enfeksiyöz ajanlar, özellikle virüsler, SS'in potansiyel patojenik tetikleyicileri olarak kabul görmüşlerdir (Brito-Zerón ve ark. 2016). SS patogeneğinde etkili olduğu düşünülen en az dört virüs bilinmektedir. Herpes tipi virüs olan Epstein-Barr virüsünün (EBV), hastalığın şiddeti ve ekstraplandüler belirtileri ile ilişkili olduğu ve bunlar arasında bir kolerasyon olduğunu savunan çalışmalar mevcuttur (Fox ve ark. 1986, Negrini ve ark. 2022). Ayrıca gözyaşı bezi biyopsileri ile tükürük ya da tükürük bezi örneklerinde de EBV bulunmuştur. Bu patojenin epitel hücre apoptozunda rolü olduğu var sayılmaktadır. EBV 'nin moleküler taklit mekanizmaları yoluyla ribonükleoprotein kompleksleri olan Ro/SSA ve La/SSB gibi otoantikoların salınımını desteklediği de öne sürülmüştür (Nossent ve ark. 2012). EBV, doğuştan gelen bağışıklık tepkisini aktive ederek, endozomal Toll benzeri reseptörleri ((TLR'ler), (3, 7 ve 9)) ile etkileşime girip interferon (IFN) ekspresyonunu arttırdığı da birçok çalışmayla desteklenmiştir (Deshmukh ve ark. 2009, Iwakiri ve ark. 2009, Zheng 2010). Bu bulgular doğrultusunda; T hücreleri ile güçlü bağışıklık tepkilerinin indüklenmesi ve otoreaktif B hücrelerinin lokal proliferasyonu desteklemede EBV'nin etkin rolü olduğu da söylenebilir. EBV'nin B hücreleri ile etkileşebildiği bilinmektedir. Bununla birlikte B hücrelerinde gerçekleşen kronik lenfoproliferasyonu desteklediği gösterilmiştir (Pflugfelder 1993, Marson ve ark. 2015).

Fakat bugüne kadar SS'in viral enfeksiyonlarla (EBV, hepatit C virüsü ve İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü) oluştuğuna dair açık bir ilişki bulunamamıştır (Gottenberg 2009). Bazı çalışmalar, virüsler hastalığın başlangıcında saptanmasalar bile, hastalığa

genetik olarak yatkınlığı bulunan kişilerde, bunların potansiyel tetikleyiciler olarak hareket edebileceğini göstermektedir (Ou ve ark. 2008).

### **2.3.3. Hormonal Faktörler**

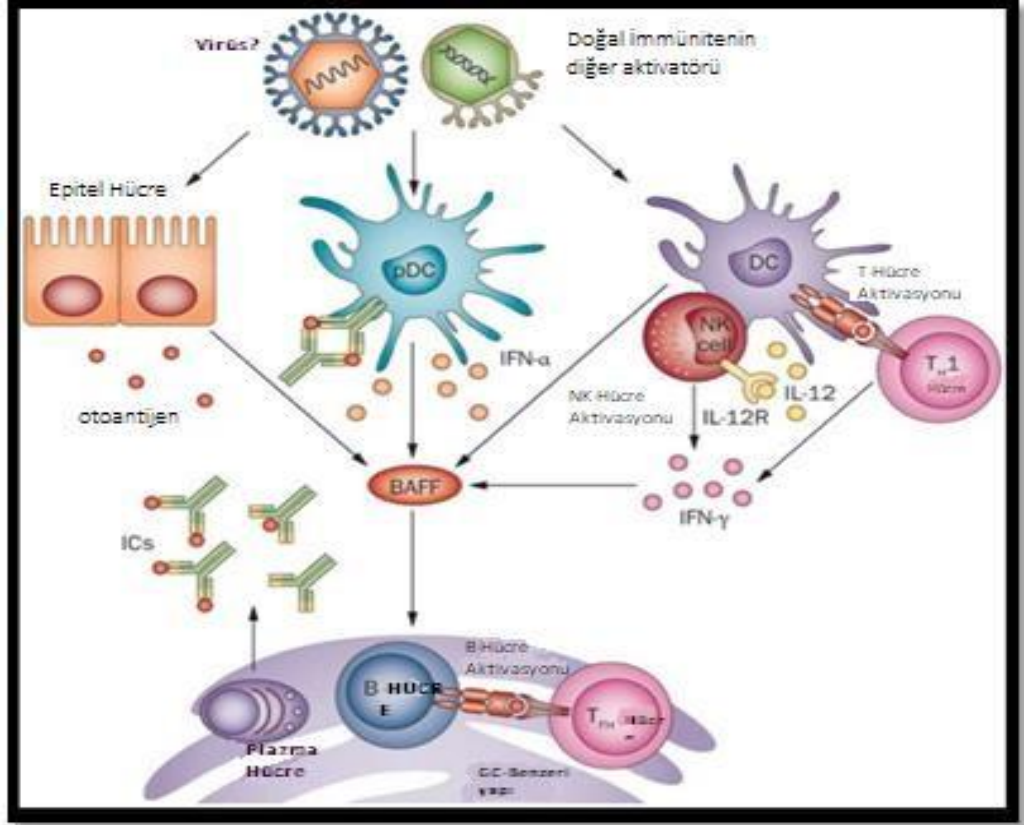
Sjögren Sendromunun kadınlarda erkeklere oranla daha fazla görülmesi, bu sendromun hormonal değişiklikler ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (Cutolo ve ark. 1995). Östrojen ve progesteronun immün yanıtı düzenleyici rolü olduğu varsayılmaktadır (McMurray 2001, Da Silva 1995). Bu durumla ilgili yapılan hayvan çalışmalarında azalmış östrojen seviyelerinin, SS ve SS benzeri semptomlarla ilişkili olduğunu göstermektedir. Aromataz genleri bloklanarak, östrojen sentezi baskılanan farelerde SS'e benzer otoimmünite belirtileri geliştirdiği belirlenmiştir (Ishimaru ve ark. 2003).

### **2.4. Sjögren Sendromunun Patofizyolojisi**

Sjögren sendromunun nedeni tam olarak bilinmemektedir (Nair ve Singh 2017). Yapılan çalışmalar, genetik olarak duyarlı bireylerde belirli çevresel etkilere maruziyetin SS'in patofizyolojisinde önemli rol oynayabileceği ve bunun etkisiyle bağışıklık sisteminde fonksiyon bozukluğuna neden olarak hastalık patogenezine katkı sağlayabileceğini öne sürmektedir (Tabbara KF ve Vera-Cristo 2000, Srinivasan ve Slomovi 2007).

Daha spesifik olarak bakıldığında, doğal bağışıklıktan gelen savunma bariyerlerindeki herhangi bir düzensizlik, IFN yolunu barındıran bir mekanizmayla, özellikle SS'in erken evrelerindeki patofizyolojisinde önemli bir role sahiptir (Voulgarelis ve Tzioufas 2010).

Adaptif bağışıklık sistemi, hastalığın gelişiminde oldukça önemlidir. B hücre aktivasyonu ile birlikte, T hücre proliferasyonu, hastalığın ilerlemesine katkı sağlar (Bombardieri ve ark. 2020).



**Şekil 2.1** pSS'nin temelini oluşturduğu varsayılan patofizyolojik süreçlerin şematik gösterimi (Nocturne ve Mariette 2013) tarafımızca türkçeleştirilmiştir. Kısaltmalar: BAFF: B hücre aktive edici faktör, DC: dendritik hücre, GC: germinal merkez, IL-12R: IL-12 reseptörü, NK, doğal katil hücre, pDC: plazmasitoid dendritik hücre, pSS: primer Sjögren sendromu, T<sub>HH</sub>: foliküler yardımcı T hücre, T<sub>H1</sub>: T yardımcı hücre 1.

Temel olarak, SS'in patofizyolojisinde etkili olduğu varsayılan genetik yatkınlık, çevresel veya hormonal bir tetikleyici, glandüler epitel hücrelerin fonksiyonunun bozulmasına bu nedenle kemokin ve adezyon moleküllerinin salınmasına neden olur. Hastalık patofizyolojisinde etkili olan bu faktörler, dendritik hücrelerin, T ve B lenfositlerinin salgı bezlerine göçünü tetikler. Ayrıca dokularda lenfositlerin daha çok tutulmalarına ve aşırı aktivasyonlarına neden olurlar. Salgı bezlerindeki dendritik hücreler yüksek seviyede IFN üretirler. Epitel hücreleri, dendritik hücreler, IFN ve T hücreleri, B hücre aktive edici faktör (BAFF) üretimini uyarır. Bu da B hücresi olgunlaşmasını sağlar (Nocturne ve Mariette 2013). BAFF, otoimmün B hücrelerinin üretilmesine neden olur. Bu hücreler ise otoantikorları salgılayıcıdır. Bununla birlikte BAFF düzensiz B hücresi matürasyonuna da neden olur (Şekil 2.1) (Nocturne ve Mariette 2013, Chivasso ve ark. 2021, Goules ve ark. 2017).

### **2.4.1. Epitel Hücrelerin Rolü**

Tükürük ve lakrimal bezlerin epitel hücreleri pSS hastalarındaki inflamatuvar süreçte kritik bir rol almaktadır (Selmi ve Gershwin 2017). Bu hücreler SS hastalarında antijen sunan hücreler olarak hareket edebilmektedir. Bu durum, pSS hastalarındaki epitel hücrelerinin intrinsik aktivasyonunu ve hastalığın patofizyolojisindeki etkisini ifade eder (Barrera ve ark. 2013).

### **2.4.2. Dendritik Hücrelerin ve İnterferon-Alfa'nın Rolü**

Plazmasitoid dendritik hücrelerin (pDC) ve interferon-alfa'nın (IFN-alfa) SS patogenezi etkilediği görülmektedir (Emamian ve ark. 2009, Steinman ve Hemmi 2006). SS'li hastaların tükürük bezlerinde artmış pDC seviyeleri ve IFN indüklenebilir genlerin up-regülasyonu tespit edilmiştir. pDC'ler kandan tükürük bezlerine alınır ve burada artmış seviyede IFN-alfa salgırlar. Bu da salgı bezlerinde lenfositlerin daha uzun süre bulunmalarına ve daha sonra aktivasyonlarına neden olur (Swiecki ve Colonna 2010, Båve ve ark. 2005, Hjelmervik ve ark. 2005).

### **2.4.3. T Lenfositlerin Rolü**

Salgı bezlerine lökositlerin ve lenfositlerin yoğunlaşması, epitel hücrelerde hasara yol açar. Epitel hücrelerdeki hasara bağlı olarak mononükleer hücreler glandüler dokunun yerine geçer. Salgı bezi dokularına en çok göç eden hücre grubu yardımcı T lenfositlerdir. Bu hücreler iki ana yolak ile epitel hücrelere zarar verir. Bunlar apoptoz ve sitotoksik T hücreleri tarafından salgılanan perforin-granzim enzim sekresyonudur (Deshmukh ve Nandula 2009, Li ve ark. 1995).

#### **2.4.4. Sitokinlerin Rolü**

Salgı bezlerine göç eden T lenfositler çeşitli sitokinler salgılar. Salgılanan sitokinler hastalığın gelişiminde önemli bir rol oynar (Roescher ve ark. 2009). Bu sitokinler arasında interferon-gama (IFN-  $\gamma$ ), interlökin-2 (IL-2), interlökin-10 (IL-10), interlökin-6 (IL-6) ve transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF-  $\beta$ ) gibi yardımcı T (TH) hücrelerinden salınan sitokinler bulunur (Roescher ve ark. 2010). Mitsias ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma immün yanıtın TH hücrelerinin ürettiği sitokinler arasındaki denge ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Yardımcı T hücreleri 2 (TH2) tarafından üretilen sitokinler SS'in erken döneminde baskın iken, Yardımcı T hücreleri 1 (TH1) sitokinleri bu hastalığın sonraki aşamaları ile ilişkilidir (Mitsias ve ark. 2002).

##### **2.4.4.1. İnterlökin-6**

İnterlökin-6, monositler, fibroblastlar, keratinositler, endotel hücreleri, mezengial hücreleri, bağışıklık (T ve B hücreleri) ve bazı tümör hücreleri gibi çeşitli lenfoid olan ve lenfoid olmayan hücreler tarafından üretilir (Narazaki ve ark. 2017, Arai 1990). IL-6 çok çeşitli biyolojik etkileri olan inflamatuvar bir sitokindir (Zhou ve ark. 2016). IL-6, enfeksiyon ve inflamasyon sırasında rejeneratif ve koruyucu olabilir. Ayrıca bağışıklık ve sinir sisteminin düzenlenmesinde işlevleri vardır (Rose-John 2012). IL-6'nın bulaşıcı hastalıklarda ve otoimmün bozukluklar da dahil olmak üzere çeşitli inflamatuvar hastalıklarda mediyatör görevi vardır (Rose-John 2021). IL-6 çoğunlukla pro-inflamatuvar sitokin olarak değerlendirilmesine karşın, pek çok rejeneratif veya anti-inflamatuvar aktiviteye de sahip olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle klinik müdahale için önemli bir hedef olarak değerlendirilmektedir (Scheller ve ark. 2011, Hirano ve ark. 1990). Otoimmün hastalıkların patogenezi (pSS, RA, SLE gibi) artmış serum pro-inflamatuvar sitokin seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur (Hwang ve ark. 2014, Boras ve ark.2004, Nguyen ve ark. 2008, Wakamatsu ve ark. 2006).

#### 2.4.4.2. Tümör Nekroz Faktör-Alfa

Tümör nekroz faktör-alfa, bir sitokin ailesi üyesidir. TNF ailesi, alfa ve beta formlarında 19 ligand, 29 reseptör içerir. TNF-alfa, fibrozis ve inflamasyon ile ilgili; makrofajlar tarafından sentezlenir (Hotamisligil ve ark. 1995, Willrich ve ark. 2015, Matsuno ve ark. 2002).

Tümör nekroz faktör-alfa iki formda bulunur; transmembran (mTNF-alfa) ve çözünür form (sTNF-alfa)'dur. mTNF-alfa ve sTNF-alfa formları, TNF reseptörü-1 (TNFR) ile bağlanır ve çeşitli sinyal yollarını etkinleştirir; birçok dokuda bulunabilen TNFR-1, TNF-alfa reseptör tiplerinden ilkidir; bu reseptörün sinyali pro-inflamatuvar ve apoptotik etkiler göstermektedir. TNF-alfa reseptörlerinden bir diğeri olan TNF reseptörü-2 (TNFR-2) ise yalnız bağışıklık sistemi ile endotel hücrelerde bulunmaktadır. TNFR-2 sinyali antiinflamatuvar etkili olmakta ve hücre proliferasyonunu düzenlemektedir (Li ve ark. 2008).

TNF-alfa aktivasyonu; TNF-alfa dönüştürücü enzim (TACE) tarafından sağlanmaktadır. TNF-alfa'nın birçok görevi vardır fakat özellikle proliferasyon, proinflamasyon ve apoptoziste kritik rol oynar (Willrich ve ark. 2015). TNF-alfa dönüştürücü enzim adaptif immün yanıtta gelen pro-inflamatuvar sitokinleri etkileyerek otoimmüniteye katkı sağlar (Mease 2002). Salgı bezlerinden salınan sitokinler inflamasyonun tetiklenmesinde önemli role sahiptir. Salınan sitokinler, salgı bezlerinde kümülatif hasara yol açarlar ve salgı fonksiyonunun bozulmasına neden olurlar (Zhou ve ark. 2017, Kamachi ve ark. 2002).

Yapılan çalışmalarda SS hastalarında oluşan doku hasarı sonucu TNF-alfa'nın hızla üretildiği gözlenmiştir. SS hastalarının, serum ve tükürük bezinde yüksek TNF-alfa ekspresyonun, pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimini ve immün hücrelerin dokulara alınmasını, doku hasarını teşvik ettiği bilinmektedir. Ayrıca SS hastalarının TNF-alfa seviyelerindeki bu artış, TACE aktivitesinin de artışına neden olur. Ek olarak, TACE'nin atılması ve aktivasyonu yoluyla anti-Ro/SSA, aktif TNF-alfa pro-inflamatuvar sitokinlerin (örneğin; IL-6 IL-8) salgılaması için salgı bezlerini uyarır (Dörner ve ark. 1995).

#### **2.4.5. B Hücre Aktivatör Faktörün (BAFF) Rolü**

Sjögren Sendromunda yaygın olarak görülen B hücresi fonksiyon bozukluğuna BAFF neden olur. SS hastalarının serumlarındaki BAFF seviyelerinin sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu görülmüştür (Daridon ve ark. 2007). Ayrıca SS hastalarındaki plazma BAFF seviyelerinin, anti-SSA / SSB dahil olmak üzere yüksek otoantikor seviyeleri ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (Mariette ve ark. 2003, Groom ve ark. 2002).

#### **2.4.6. Antikorların Rolü**

Anti nükleer antikorlar (ANA), genelde otoimmün hastalıkların teşhisinde kullanılan geniş bir otoantikor grubunu içermektedir. Bu antikorlar, hücrenin nükleer ve sitoplazmik bileşenlerine özgü oluşan otoantikorlardır. (Bagnasco ve ark, 2007). ANA'lar, SS tanılı hastalarda (%90'ında) en sık saptanan otoantikorlardır (Klareskog ve ark. 2010).

Sjögren Sendromu hastalarında spesifik olmayan otoantikorlar bulunamaktadır (Scofield 2004). Bu otoantikorlar anti-Ro /SSA ve anti-La /SSB' dir. Anti-SSA / Ro temelde bir otoantijen olan Ro52 kD, Ro52 proteini ve 60 kD, Ro60 proteinini tanıır (Schulte-Pelkum ve ark. 2009). Bununla birlikte, bu otoantikorların SS patogenezindeki kesin rolü tam olarak belirlenememiştir. Ro52 (interferon ile indüklenbilir bir protein), birçok interferon regülatör faktör (IRF) transkripsiyon faktörü ailesinin ubikutin ekleme işlemine ve daha sonra sitokin üretimini düzenlemesine yardımcı olur (Ambrosi ve Wahren-Herlenius 2012). Ro52, IRF aktivitesinin negatif regülatörüdür, dolayısıyla inflamatuvar sitokinlerin üretimini engeller. Sjögren sendromlu hastalarda anti-Ro52 varlığında, Ro52'nin ubikutinizasyonu otoantikor tarafından engellenir. Bu durum, IRF tarafından düzenlenen pro-inflamatuvar sitokinlerin artmasına neden olur. Böylece SS patogenezinde katkı sağlar (Yang ve ark. 2012, Quartuccio ve ark. 2015, Baer ve ark. 2015). Ro60 proteini, TROVE2 olarak da bilinir. hYRNA olarak bilinen küçük sitoplazmik RNA gruplarını bağlar. Hatalı RNA transkriptlerinin temizlenmesinde rol oynar. Ro60 proteini endojen inflamatuvar gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynamaktadır (Hung ve ark. 2015, Szczerba ve ark. 2016). Bu antikorlar, yeni sentezlenen RNA polimeraz III transkriptleriyle ilişkili 47 kD

fosfoproteinini tanır. Anti-La / SSB otoantikörlerinin SS'deki patojenik rolü henüz tam açık değildir (Troster ve ark. 1994, Kovacs 2005, Rivera ve ark. 2009).

Anti-Ro / SSA ve anti-La / SSB antikörleri, SS'nin temel serolojik belirteçleri olarak kabul edilirler. SS hastalarının yaklaşık olarak %33-74'ünde anti-Ro / SSA ve %23-52'de anti-La / SSB antikörleri bulunabilir (Retamozo ve ark. 2012, Brito-Zerón ve ark. 2016). Farklı çalışmalarda, bu otoantikörlerin pozitifliğinin hastalık tanısından yıllar önce ortaya çıktıklarını, hastalık süresini uzattıklarını ve daha şiddetli glandüler tutulumla neden olduklarını göstermiştir. Anti-SSA/Ro antikörleri genellikle tek başına veya anti-SSB / La ile birlikte saptanabilir (Quartuccio ve ark. 2015, Baer ve ark. 2014, Risselada ve ark. 2014).

## **2.5. Sjögren Sendromunun Ayırıcı Tanısı**

Sjögren sendromunun birçok nedeni olduğu için kesin tanısı sadece kuruluk semptomlarıyla değil, aynı zamanda göz ve ağız kuruluğunun objektif testlerle ve otoimmünitinin analitik olarak ölçülmesiyle konur (Baimpa 2009, Brito-Zeron 2007).

## **2.6. Sjögren Sendromunun Tanı Kriterleri**

Sjögren sendromu tanısında en yaygın kullanılan tanı kriterleri Amerikan Romatoloji Birliği (ACR)-2012 ile Amerika–Avrupa Uzlaşma Grubu (ACR/EULAR)' nun 2016 yılında revize ettikleri tanı kriterleridir (Vitali ve ark. 2002, Shiboski ve ark. 2017, Shiboski ve ark. 2012).

Sjögren sendromu dışlama kriterleri de göz önünde bulundurularak Çizelge 2.1'de bulunan kriterlerden dört tanesinin var oluşu (histoloji veya serolojide mutlaka bir pozitiflik olacak şekilde) veya III; IV; V ve VI maddelerinden herhangi üçünün pozitif olması durumunda primer Sjögren sendromu tanısı konulmaktadır. Tanı konulmuş başka bir romatizmal hastalık varlığında; I veya II numaralı kriterlerin olması ve ek olarak III, IV, V numaralı kriterlerden ikisinin varlığı sekonder Sjögren sendromu tanısını koymaya yardımcı olur. Hepatit C enfeksiyonu, sarkoidoz, graft-versus- host hastalığı (GVHD) hastalığı varlığı,

lenfoma, akkizimmün yetmezlik sendromu (AIDS), baş veya boyuna radyoterapi uygulanması, antikolinergik ilaç kullanılması durumunda kriterler belirleyici değildir (Shiboski ve ark. 2017, André ve Böckle 2022).

### Çizelge 2.1 Amerika –Avrupa Uzlaşma Grubu tanı kriterleri

<b>Oküler belirtiler</b>	<b>Aşağıdaki sorulardan en az birine olumlu yanıt:</b> 1. En az üç aydır, günlük, inatçı, sıkıntılı kuru göz şikayetiniz var mı? 2. Gözlerde tekrarlayan kum kaçmış hissi var mı? 3. Günde en az 3 kez yapay gözyaşı kullanıyor musunuz?
<b>Oral belirtiler</b>	<b>Aşağıdaki sorulardan en az birine olumlu yanıt:</b> 1. En az üç aydır, hergün olan ağız kuruluğu hissi var mı? 2. Tekrarlayan ve inatçı tükürük bezi şişliği var mı? 3. Kuru gıdaları yutarken sık sık sıvı tüketmeniz gerekiyor mu?
<b>Oküler belirtiler</b>	<b>Göz tutulumu nesnel kanıtı olarak aşağıdaki iki testten en az biri için pozitif sonuç bulunması:</b> 1. Anestezi olmadan yapılan Schirmer testi sonucu, (5 dakika $\leq$ 5 mm) 2. Rose Bengal testi puanı veya diğer göz boya testleri skoru ( $\geq$ 4 Van Bijsterveld puanlama sistemine göre)
<b>Histopatoloji</b>	Minör tükürük bezlerinde fokal lenfositik sialadenit, Fokus skoru $\geq$ 1 (fokus skoru= 4 mm <sup>2</sup> 'lik glanduler dokuda minimum 50 mononükleer hücre birikimi bulunan odak sayısı. (Deneyimli bir uzman tarafından değerlendirilmeli)
<b>Tükürük bezi tutulumu</b>	<b>Aşağıdaki testlerden en az 1 tanesi pozitif olmalı</b> Uyarılmamış tükürük salgısı ( $\leq$ 1,5 ml/15 dk) Parotis sialografisi ile diffüz sialektazi (obstrüksiyon olmadığı kanıtlanır) Parotis sintigrafisi (gecikmiş uptake, azalmış konsantrasyon)
<b>Otoantikolar</b>	<b>Aşağıdaki otoantikoların serumda pozitifliği</b> Serumda anti-Ro /SSA veya anti-La /SSB'nin biri veya her ikisinin pozitifliği

**Çizelge 2.2** Amerikan Romatoloji Birliği kriterleri

<b>Objektif Özellikler</b>	<b>Aşağıdaki özelliklerden az 2'sinin bulunması;</b> 1. Pozitif serum anti-SSA/Ro ve/veya anti-SSB/La veya pozitif romatoid faktör ve ANA titresi >1:320 2. Tükürük bezi biyopsisinde fokal lenfositik siyaladenit saptanması. Fokus skoru > 1 fokus/4 mm <sup>2</sup> 3. Oküler boyanma skorunun* > 3 olması (*Oküler boyanma skoru: lizamin yeşili ve floresan kullanılarak korneal ve konjonktival hasarın saptandığı; RoseBengal, Schirmer ve göz yaşı kırılma zamanı (BUT) testlerinin alternatifi olarak geliştirilmiş testtir.)
<b>Dışlanan Koşullar</b>	Baş ve boyun bölgesine radyasyon almış olmak Hepatit C enfeksiyonu AIDS Sarkoidoz Amiloidoz Graft-versus-host hastalığı (GVHD) hastalığı IgG4-ilişkili hastalık

**Çizelge 2.3** ACR/EULAR Sjögren sendromu tanı kriterleri -2016

<b>Dahil Etme Kriterleri</b>	<b>Dışlama Kriterleri</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Gözlerinizde yineleyen kum kaçma hissi var mı?</li><li>• Günde 3 kereden fazla yapay göz yaşı kullanır mısınız?</li><li>• En az 3 aydır ağız kuruluğunuz var mı?</li><li>• Kuru gıdaları yutarken su içme gereksinimi olur mu?</li><li>• EULAR Sjögren Sendromu Hastalık Aktivite İndeksi anketi sorularından en az birinin pozitif olması</li><li>• Gözlerinizde yineleyen kum kaçma hissi var mı?</li><li>• Günde 3 kereden fazla yapay göz yaşı kullanır mısınız?</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Baş-Boyun radyasyonu</li><li>• Hepatit C enfeksiyonu</li><li>• AIDS</li><li>• Sarkoidoz</li><li>• Amiloidoz</li><li>• Greft versus host hastalığı</li><li>• Ig G4 ilişkili hastalık</li></ul>

Faktör	Skor
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Tükürük bezi biyopsisi</b> Dudak tükürük bezi biopsisi focus skoru <math>\geq 1</math> focus /4 mm<sup>2</sup> fokal lenfositik sialodent</li></ul>	3
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Laboratuvar</b> Anti –SSA/Ro pozitifliği</li></ul>	3
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Oküler boyanma skoru</b> Oküler boyama skoru <math>\geq 5</math> (veya en az bir günde Van bijsterveld skoru <math>\geq 4</math>)</li></ul>	1
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Schirmer Testi</b> Schirmer test <math>\leq 5</math> mm / 5 dk (en az bir gözde)</li></ul>	1
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Tükürük akım hızı</b> Stimüle edilmemiş tükürük akım hızı <math>\leq 0,1</math> mL/dk</li></ul>	1

Ağız veya göz kuruluşuna ait semptom ve bulgu var ise bu kriterlere başvurulur. Skor 4 ve üzeri ise Sjögren sendromu olarak kabul edilir.

## 2.7. Sjögren Sendromunun Komplikasyonları

Sjögren Sendromu genellikle ağır ilerler. Tükürük fonksiyonlarında veya kuruluk semptomlarında ani değişiklikler görülmez. Sjögren Sendromunda akciğer tutulumları çok sık görülür (Stojan ve ark. 2013). Genellikle üst solunum yollarının kuruması ile kronik öksürük gelişebilir (Yazısız ve ark. 2010). Eforla nefes darlığı ve az görülsede akut pnömoni ortaya çıkabilir. Solunum yollarında kuruluk ve tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlarına nedeniyle bronşiyolit hastalığı da oluşur (Papisris ve Maniati 1999).

Sendromun ana komplikasyonu Hodgkin dışı B hücreli lenfomadır. Lenfoma gelişimi SS vakalarında %5-7 olup genelde tanıdan sonraki 10 yıl içinde ortaya çıkabilir (Saraux ve ark. 2016).

Sjögren Sendromu hastalarında ağız ve gözlerde çeşitli komplikasyonlar görülür. Bu komplikasyonlardan bazıları bir anda ortaya çıkan diş çürüğü, diş kaybı, bunlara bağlı kilo kaybı, oral mantar enfeksiyonu, gözde kornea erimesi, ülseri, perforasyonu, görme kaybı ve bakteriyel konjonktivittir (Soto-Rojas ve Kraus 2002, André ve Böckle 2022).

## 2.8. Sjögren Sendromunun Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları

Hastalığın tanısı temelde klinik ve laboratuvar bulgularına dayanmaktadır. Ağız ve göz kuruluşunun tespit edilmesinde; göz yaşı miktarı Schirmer ve Rose-Bengal testleri, tükürük akımı uyarılarak ve/veya uyarılmadan sialometri yöntemi kullanılır (Seror ve ark. 2011). Parotis bezindeki değişiklikleri değerlendirmek için ise sintigrafi, siyalografi ve ultrasonografisi kullanılabilir. Minör tükürük bezi biyopsisi, hastalık şüphesi taşıyan hastalarda tanı koyma ve Sjögren olmayan kuru göz hastalarını ayırt etmek için önemli bir testtir (Jonsson 2022).

Serolojik ve hematolojik analizlerle, SS'lu hastaların serumlarında ANA (Antinükleer antikor) pozitifliği, anti-Ro /SSA, anti-La /SSB, anti-asetilkolin, anti-alfafodrin, antikorları ve romatoid faktör (RF) pozitifliği saptanabilir. Bununla birlikte pSS hastalarında yaygın olarak sitopeni, artmış eritrosit sedimantasyon, hafif anemi, lenfositopeni ve trombositopeni gelişebilir (Ramos-Casals ve ark. 2008). Hastaların yaklaşık olarak %30 - %40'da hipergammaglobulinemi görülür. Sitopeni, immünolojik belirteçleri pozitif olan hastalarda yaygındır ve genellikle asemptomatiktir (Kassan ve Moutsopoulos 2004). pSS'li hastaların yaklaşık %20 'sinde dolaşan monoklonal immünoglobulinler saptanabilir ve bunların içinde en sık olarak monoklonal IgG tespit edilir (Fiche ve ark. 2017). Uygun klinik özellikleri bulunan hastalara teşhis koymak için laboratuvar testlerinden yararlanılır ancak hiç birisi tek başına tanı koymak için yeterli değildir (Baimpa ve ark. 2009). Ayrıca laboratuvar testleri SS ile ilişkili komplikasyonların belirlenmesinde de kullanılabilir (Ramos-Casals ve ark. 2005).

## 2.9. Sjögren Sendromunun Tedavisi

Sjögren Sendromu için özel bir tedavi yoktur. Hastalık durumu tedavi edilmemiş ağız ve göz kuruluşundan, iç organlarda oluşan bulgulardan ve lenfomadan kaynaklanır. Bu yüzden tedavinin ana hedefleri bulguların hafifletilmesini, komplikasyonların önlenmesini, dış salgı bezlerinin belirtilerin tedavisini ve hastalığın seyri, yaygınlığı ve ciddiyetine bağlı immünosupresif tedavi (bağışıklık sisteminin baskılanmasını sağlayan) için hastaların seçilmesini içerir (Ramos-Casals ve ark. 2020).

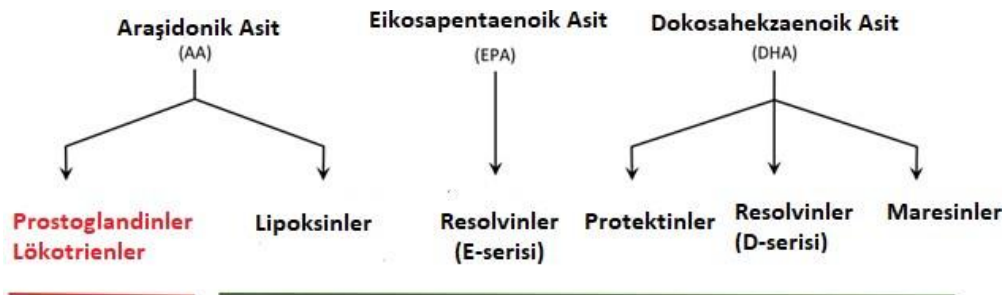
## 2.10. İleri Basamak Çözücü Lipid Mediyatörleri (SPMs)

### 2.10.1. İleri Basamak Çözücü Lipid Mediyatörleri (SPMs) Tanımı

İleri basamak çözücü lipid mediyatörleri (SPMs), inflamasyon durumunda lokal olarak çoklu doymamış esansiyel yağ asitlerinden (omega-3 ve omega-6) enzimatik yollarla sentezlenen anti-inflamatuvar etki gösteren lipid aganositleridir (Serhan 2014, Arita ve ark. 205).

### 2.10.2. İleri Basamak Çözücü Lipid Mediyatörleri (SPMs) Ailesi

Lipoksinler (LX)  $\omega$ -6 esansiyel yağ asidinin metabolize olmasıyla araşidonik asit (AA)'dan oluşan inflamasyonun çözünmesine aracılık eden tanımlanmış ilk lipid aracılı biyomoleküllerdir (Serhan 2005, Serhan ve ark. 1984). Yeni tanımlanmış, anti-inflamatuvar ve güçlü imminore solvent etkileri olan SPM'ler,  $\omega$ -3 yağ asitlerinin metabolizi sonucu oluşan eikozapentaenoik asit (EPA) ve dokosahekzaenoik asit (DHA)' dan sentezlenirler. EPA ve DHA, bu yapısal ve kimyasal olarak birbirinden farklı çözücü lipid aracı ailesinin biyosentezinden sorumludur. EPA'dan E-serisi çözücüler (ERv), DHA' dan da D-serisi çözücüler, protektinler (PD) ve maresinler (MaR), enzimatik yollarla sentezlenirler. Kısa süreli lokal etki gösteren bu lipid türevi biyomoleküller, intrasellüler ve ekstrasellüler sinyal yollarını aktive ederek inflamasyon ve hemostaz gibi biyolojik olaylarda rol oynarlar (Serhan ve ark. 2015, Serhan ve ark. 2008).



**Şekil 2.2** Esansiyel çoklu doymamış yağ asitlerinden biyosentezlenmiş ileri basamak çözücü lipid mediyatör ailesi (Serhan ve ark. 2015) Tarafımızca türkçeleştirilmiştir.

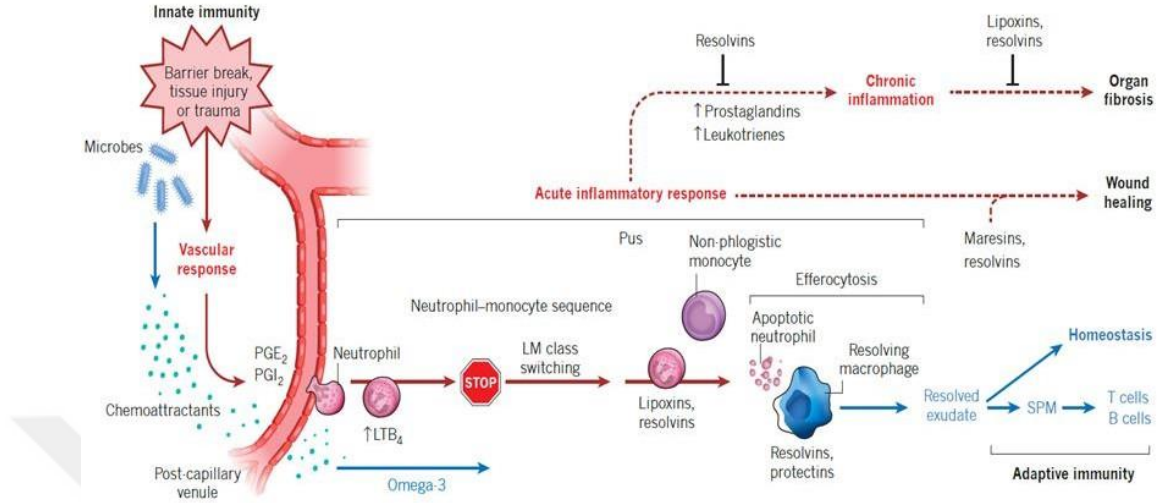
### 2.10.3. İleri Basamak Çözücü Lipid Mediyatörlerinin İnflamasyonla İlişkisi

İnflamasyon, konağın hücrel olaylara, patojenlere veya konak dokuların yaralanmalara karşı verdiği uyarıcı ve koruyucu bir biyolojik yanıttır. (Kohli ve Levy 2009). Akut inflamasyon, konak savunması ve doku homeostazını sürdürmek için vaskülarize dokularda meydana gelen fizyolojik yanıttır. Akut inflamatuvar yanıt koruyucu olmasına rağmen, nötrofiller tarafından üretilen ve inflamasyonun şiddetlenmesine neden olan molekülerin, fagositoz yoluyla uzaklaştırılmaması, apoptotik inflamatuvar hücrelerin temizlenememesi ve apoptozun gecikmesi, kronik ve patolojik lezyonu karakterize eder. Bu durumda inflamasyon bölgesi çözülmez, birçok hastalığa ve doku yıkımına yol açabilir (Nathan 2002, Van Dyke ve Serhan 2003). Böylelikle nötrofil aracılı doku tahtıbatı ve dokuyu homeostaza döndürmede başarısızlık kronik inflamasyon ile sonuçlanır (Van Dyke 2000, Bannenberg ve ark. 2005).

Lipid mediyatörler inflamasyonunun başlangıcından rezolusyona kadar vasküler yanıtta ve lökosit trafiğinde önemli role sahiptirler. İleri basamak çözücü lipid mediyatörleri olarak adlandırılan lipoksinler, resolvinler, protektinler ve maresinler kendi kendini sınırlandıran immün yanıtta geçici olarak stereospesifik biyosentez yoluyla üretilirler (Levy ve ark. 2001, Hong ve ark. 2003, Serhan 2007). SPM'nin geniş anti-inflamatuvar etkileri vardır. Ayrıca hücrelerde, hem transkripsiyonel hem de translasyonel düzeyde etkileri vardır. Bununla birlikte;

- Polimorfonükleer lökosit (PMN) infiltrasyonunu durdurarak; daha fazla PMN alımını sınırlamak ve buna bağlı oluşan doku hasarını durdurmak için sinyal olarak görev yaparlar.
- İnflamasyon bölgesine apoptotik PMN alımını uyararak, hücrel enkaz ve bakterilerin makrofaj fagositozunu desteklerler.
- İnflamasyon süresini kısaltıp, endojen rezolasyon programlarını etkinleştirirler (Serhan 2017, Serhan ve ark. 2000).

## 2.10.4. İleri Basamak Çözücü Lipid Mediyatörlerinin Etki Mekanizması



**Şekil 2.3** Akut inflamatuvar yanıtta ve inflamasyonun çözünmesinde ileri basamak çözücü lipid mediyatörleri (Serhan 2014).

Akut inflamasyon sırasında, lökositler dolaşımdan hasarlı bölgeye doğru göç ederler. Prostaglandinler (PGE<sub>2</sub> ve PGI<sub>2</sub>) ve Lökötrien B<sub>4</sub> nötrofillerin dokuya göçünü uyarır (Flower 2006, Malawista ve ark. 2008). Nötrofil-monosit dizisinden kaynaklı olarak eikozonoidlerden ileri basamak çözücü lipid mediyatörleri ürünleri oluşur. Oluşan bu ürünler bölgeye daha fazla lökosit alımına 'dur' sinyalini verir ve akut inflamatuvar yanıtın sonunu başlatır (Serhan 2014). Lipoksinler ve resolinler bölgeye monositlerin toplanmasını uyarır. İleri basamak çözücü lipid mediyatörlerin etkisiyle, makrofajlar efferositoz denilen bir prosesle apoptotik nötrofilleri temizler. Bu proses resolin ve protektinler tarafından uyarılır. Tüm bunlardan sonra homeostazı yeniden sağlanabilir. Rezolüsyonun işaretleri pro-inflamatuvar sitokinlerin ayrılması, nötrofillerin epitalyal yüzeylerden temizlenmesi ve inflamatuvar kalıntıların ve mikrobiyal ajanların ortadan kaldırılmasıdır (Arita ve ark. 2005, Serhan 2014). SPM'ler pro-inflamatuvar kimyasal mediyatörleri düzenler, inflamasyonunun şiddetini ve süresini azaltır ve model organizmalarda doku onarımını yara iyileşmesini ve doku rejenerasyonunu sağlarlar. SPM'ler efferositozisi artırır, rezolüsyonun belirtilerini uyarır ve adaptif immün yanıtta sinyal gönderir ayrıca konakçı savunmasını bakteriyel ve viral enfeksiyonlara karşı korur, ağrıyı azaltıp, yara iyileşmesini ve doku yenilenmesi desteklerler (Serhan ve ark. 2008, Serhan ve Savill 2005) (Şekil 2.3).

## **2.10.5. İleri Basamak Çözücü Lipid Mediyatörleri (SPMs) Ailesi**

### **2.10.5.1. Lipoksinler**

Lipoksinler (LXA<sub>4</sub> ve LXB<sub>4</sub>), akut inflamasyonun çözülmesinde rol alan ve tanımlanan ilk İleri basamak çözücü lipid araçlarıdır (Godson ve ark. 2023). Lipoksinler, inflamasyon sırasında araşidonik asitten (AA) enzimatik olarak üretilirler (Das 2021). Lipoksinler, karbon 15 pozisyonundaki LX epimerleri (15-epi-LX'ler), lipoksigenaz (5-LO) enzim aktivitesiyle sentezlenirler. Stabil LX ve aspirinle tetiklenmiş lipoksin (ATL) analogları ile yapılan çalışmalarda, bu eikosanoid ürünlerinin güçlü anti-inflamatuvar etkilere sahip olduğu belirlenmiştir (Romano 2010).

İnflamasyon sırasında, konak savunmasının ilk adımı olan nötrofillerin infiltrasyonunu sağlayıp, hücrelere apoptoz sinyali gönderirler. Çözünürlüğün bir parçası olarak, LX makrofajlara bu hücrelerin kalıntılarının temizlenmesini artırmak için sinyal gönderir (Godson 2023, Serhan 2007). LX, insan dokuları ve hayvan hastalığı modellerinde pikogramdan nanograma kadar olan miktarlarda oluşan ve etki gösteren oldukça güçlü anti-inflamatuvar araçlardır. LX'ler, inflamasyon bölgesine lökosit alımını ve yapışmasını sınırlamak için belirli çözücü etkilere sahiptir. Bunlar esas olarak lökosit aracılı doku hasarını önlemek için frenleme/durdurma sinyalleridir (Gobbetti ve ark. 1014, Serhanve Samuelsson 1988)

### **2.10.5.2. Resolvinler**

Resolvinler dokuda oluşan inflamasyon sıvısının çözülme aşamasında tanımlandıklarından Resolvinler (Rv) veya çözünürlük-faz etkileşim ürünleri olarak adlandırılmışlardır. Başlıca omega-3 yağ asitleri eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asitten (DHA) endojen olarak biyosentezlenen biyoaktif moleküllerdir. E (RvE) ve D serisi (RvD) resolvinler olarak iki gruba ayrılırlar (Serhan ve ark. 2002).

Resolvinler ayrıca aspirinle tetiklenen formlarını COX-2'ye bağılı bir yolla veya mikrobiyal sitokrom P450 yoluyla transselüler olarak nötrofillerden biyosentezlenirler (Serhan ve ark. 2006). Özellikle E serisi (RvE) Resolvinler; RvE1, RvE2, RvE3, D serisi (RvD) resolvinler; RvD1, RvD2, RvD3, RvD4, RvD5, RvD6 olarak alt sınıflara ayrılmışlardır (Serhan ve Savill 2005).

Resolvin D, aspirinle tetiklenen (AT)-RvD ile RvE'nin stereokimyası ve güçlü stereoselektif özellikleri olduğu belirlenmiştir. Rv'ler, pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimini bloke ederek lökosit trafiğini düzenlerler (Sun ve ark. 2007). Ayrıca güçlü anti-inflamatuvar ve immün düzenleyici eylemlere sahip olduğu belirlenmiştir. Resolvinler PMN infiltrasyonunu ve göçü durdurur. Spesifik olarak E serisi resolvinler; nötrofil ve makrofajlar tarafından fizyolojik hipokside sentezlenirler. Bu resolvin sınıfı yaşlanmış eritrositlerin (sRBC'ler) ve apoptotik nötrofillerin eferositozunu uyarırlar. D serisi resolvinlerin ise güçlü organ koruyucu etkilerinin yanı sıra bakteri inflamasyonunda da etkili olduğu ve PMN aracılı reperfüzyon organ hasarından koruduğu belirlenmiştir (Serhan 2017, Hong ve ark. 2003).

### **2.10.5.3. Maresinler**

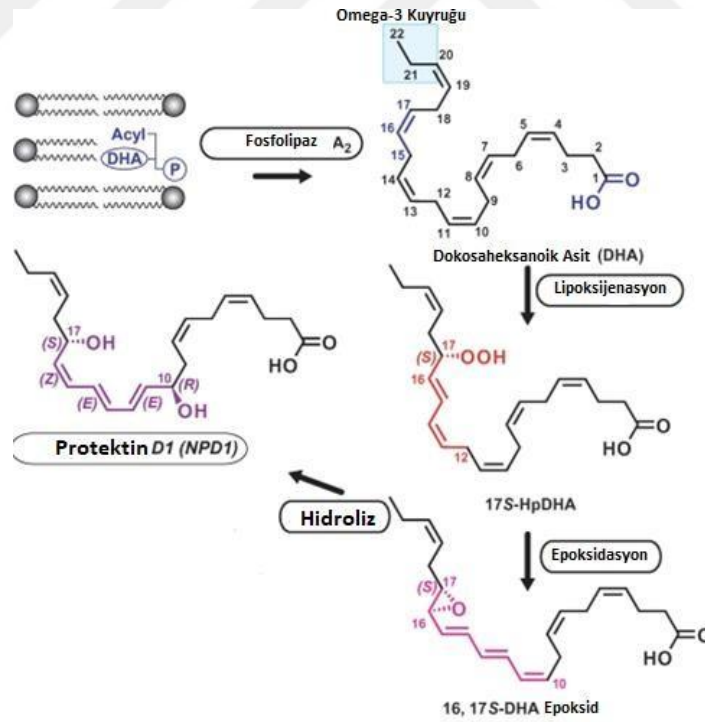
Maresinler (Maresin 1, Maresin2 (MCTR)), omega-3 yağ asidi DHA'dan lipoksijenasyon yoluyla makrofajlar tarafından üretilir ve dokuda maresin aile üyelerine enzimatik olarak dönüştürülen bir 13S,14S-epoksit-maresin ara maddesinden maresin konjugatına dönüştürülürler (MCTR) (Spite ve ark. 2014, Saito-Sasaki ve ark. 2022).

Maresinler inflamasyon durumunda anti-inflamatuvar etki göstererek lökositlerin inflamasyon bölgesine daha fazla alımını sınırlarlar. Ayrıca nötrofil infiltrasyonunu engelleyip, mononükleer hücre salınımını uyardığı doğrulanmıştır (Hwang ve ark. 2019). İnflamasyon bölgesinde, makrofaj fagositozunu ve eferositozu artırarak rezolüsyonu desteklerler. Pro-inflamatuvar (IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF alfa gibi) sitokin salınımını azaltıp ve doku yenilenmesini desteklerler (Saito-Sasaki ve ark. 2022, Bi ve ark. 2019). Ayrıca transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kappa B (NF-  $\kappa$ B) düzenlerler (Wang ve ark. 2020).

#### 2.10.5.4. Protektinler

İnflamatuvar eksüdaların çözülmesi sırasında DHA'dan lipoksigenaz enzim aktivitesi yoluyla Protektin D1/ Nöroprotektin D1 (PD1/NPD1) biyosentezlenir. PD1/NPD1 insanlarda bağışıklık hücrelerinde, beyin dokularında ve murin eksüdalarında 15-LOXenzim aktivitesiyle başlatılan bir mekanizma ile 16S, 17S-epoksit ara ürününe dönüştürülür. Bu ara ürün enzimatik hidroliz aracılığıyla PD1'e dönüştürülür. NPD1/PD1, güçlü anti-inflamatuvar ve modülatör eylemlere sahip olan, stereokimyasal olarak tanımlanmış bir 10,17- dihidroksidokosaheksanoik asit (10,17- diHDHA) molekülüdür (Tsai ve ark. 2021).

İlk olarak insan retinal pigment epitel hücrelerinde kendini gösteren biyoaktivitesinin yanı sıra, nöral ve nöral ektoderm hücreleri tarafından spesifik olarak biyosentezlendiği ve güçlü koruyucu etkileri olduğu için 'nöro' öneki alarak nöroprotektin (NPD1) olarak da adlandırılır. Hem nöral hem de bağışıklık sistemlerinde aktif olarak sentezlenen NPD1/PD1 lokal koruyucu etki gösterir (Petasis ve ark. 2012, Bazan 2009).



Şekil.2.4 Protektin D1/ Nöroprotektin D1 biyosentezi (Bazan 2009). Tarafımızca Türkçeleştirilmiştir.

Dokosaheksaenoil zinciri içeren bir membran fosfolipidi, fosfolipaz A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) enzimiyle hidroliz edilerek serbest (esterleşmemiş) DHA üretilir. Lipooksijenasyonun ardından epoksidasyon ve hidroliz gerçekleşerek NPD1 oluşur (Şekil 2.4) (Bazan 2009).

Farklı hastalık modellerinde, insan ve hayvan deneylerinde PD1'in etkileri araştırılmış ve aşağıdaki etkilerinin olduğu da belirlenmiştir.

- Doku ve yara iyileşmesini hızlandırır ve güçlü koruyucu etkileri vardır.
- Lökosit infiltrasyonunu düzenler.
- Anti-inflamatuvar etkiler göstererek, nötrofil ve T hücre infiltrasyonunu düzenler (Ariel ve ark.2005).
- Makrofaj fagositozunu artırarak efferositozdan sonra enflamasyon bölgesinden lenfatik sisteme geçişleri artırarak inflamasyonun kısa sürede çözülmesini destekler.
- Kornea sinir bölgesini korur ve nöral hücre sağkalımını artırır (Cortina ve ark. 2013).
- Beyni ve retinayı hücre hasarına bağlı oksidatif strese karşı korur (Marcheselli ve ark. 2010).
- Retina ve beyin gibi dokularda güçlü koruyucu etkileri gözlemlenmiştir (Kenchegowda ve ark 2013).
- Ayrıca ağrıyı azaltır.
- Çocuklarda kemik hasarını azaltırlar.
- IL-6 ve TNF-alfa gibi pro-inflamatuvar sitokin salınımını düzenler.
- Doku yenilenmesini destekler.
- Pro-inflamatuvar gen ekspresyonunu down regüle eder.
- Homeostazı destekler.
- Virüs ve bakteri replikasyonunu durdurur (Chen ve ark. 2009, Serhan ve ark. 2006).

## **2.11. Sjögren Sendromu ve Oksidatif Stres İlişkisi**

Vücuttaki metabolik olaylar, reaktif oksijen türleri (ROS) veya oksidanlar olarak adlandırılan reaktif metabolitler ve serbest radikallerin üretimine neden olur. Oluşan bu

ürünlere karşı antioksidanlar (redoks durumu) olarak adlandırılan koruyucu mekanizmalar devreye girer (Van ve ark 2019). Oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengesizlik oksidatif stres olarak tanımlanır. ROS'un düşük konsantrasyonu hücre homeostazında kritik bir role sahiptir. Ancak aşırı ROS üretimi oksidatif strese neden olur. Bu durum hücrelerin işlev bozukluğuna, lipid ve protein peroksidasyonuna, DNA hasarına neden olur. Sonuç olarak geri dönüşümsüz hücre hasarı ve hücre ölümüne yol açar (Özcan ve ark. 2015).

Serbest radikaller elektron sayıları eksik olan ve bu nedenle kararsız durumda olan moleküllerdir. Bu durum serbest radikallerin diğer moleküllerle kolayca reaksiyona girmesine neden olur (Reuter ve ark. 2010). Oksidatif stres bu serbest radikallere karşı süpürücü etkiye sahip olan antioksidanlar arasında dengesizlik olduğunda ortaya çıkar. Denge sağlandığında vücudunuz hastalık yapıcı maddeler olarak nitelendirdiğimiz patojenlere karşı korunur. Vücut fonksiyonlarınızın devamı ve oksidatif hasara karşı korunması için antioksidanlar büyük öneme sahiptir. Antioksidanlar serbest radikallere elektron vererek serbest radikallerin kararsız yapılarını önler (Jabs 1999). Oksidatif stres vücudumuzdaki oksidan seviyesinin antioksidan seviyesinden yüksek olduğu durumlarda ortaya çıkar. Bu durum hücresel bozukluklar ile inflamasyon başta olmak üzere birçok olumsuz durumu beraberinde getirir. Böylece serbest radikallerin stabilize olmasına ve vücutta oluşabilecek oksidasyona engel olur (Jones 2008, Ğuračková 2010).

Malondialdehid, çoklu doymamış yağ asidi (PUFA) peroksidasyonu ve araşidonik asit (AA) metabolizmasının yan ürünü olarak üretilir. MDA, bu peroksidasyon sırasında oluşan oldukça reaktif, üç karbonlu bir dialdehittir (Roede ve ark. 2010).

Malondialdehid hücre membran geçirgenliğini arttırarak membran iyon alışverişine etki eder ve hücre içi iyon dengesini bozar. Böylelikle enzim aktivitesinin bozulmasına, DNA yapısında kırılmalara ve baz değişimlerine neden olduğu bilinmektedir (Wang ve ark 2022). Daha çok enol formunda bulunan MDA oksidatif stres için biyolojik bir belirteçdir. İnflamasyon ve çevresel uyaranların neden olduğu oksidatif stres sırasında, ROS, membran lipidlerinin peroksidasyonunu tetikleyerek MDA oluşumuna neden olur. Bu metabolitlerden oluşan MDA, peroksidasyonun şiddetini belirler (Jerónimo ve Alves2022). Malondialdehid, en çok linoleik asit, arasidonik asit, dokosaheksaenoik asit gibi ikiden fazla çift bağı olan doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu ile oluşur, fakat bazen eikazonoidlerin enzimatik metabolizması sırasında da ortaya çıkabilir (Marnett 2002).

Enfeksiyon durumu veya otoimmün hastalıklara bağlı olarak gelişen kronik inflamasyon, redoks dengesini bozabilir. pSS'deki gibi pro-inflamatuvar otoimmün hastalıklarda (SLE, romatoid artrit (RA), multipl skleroz vb.) uzun süreli ve artmış oksidatif stres durumu bildirilmiştir (Miyata ve ark. 1998, Janero 1990). İnflamatuvar sürecin artması reaktif oksijen radikallerinin de artmasına neden olur (Mukhopadhyay ve ark. 2007). Özellikle kronik inflamasyon esnasındaki oksidatif stres, temelde aktif fagositlerce üretilen ROS'tan kaynaklanmaktadır (Yılmaz ve ark. 2021). Sjögren Sendromundaki oksidatif stresin salgı bezlerin yıkımını arttırdığı düşünülmektedir. Bu nedenle SS patofizyolojinde oksidatif stresin etkin bir rolü olduğu düşünülmektedir (Wakamatsu ve ark. 2013).



### **3. GEREC ve YÖNTEM**

#### **3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması**

Çalışmamıza Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları (Romatoloji) Kliniği'ne, pSS tanısıyla başvuran hastalar ile bunlarla yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı bireyler dahil edildi. Mevcut çalışma için iki grup oluşturuldu. Birinci gruba kalp hastalığı, diyabet, hipertansiyon, romatolojik hastalık, nörolojik hastalık gibi kronik hastalıkları olmayan, aktif/kronik enfeksiyonu bulunmayan pSS tanısıyla takip edilen 45 hasta, ikinci gruba ise 29 sağlıklı birey kontrol grubu olarak dahil edildi. Çalışmaya 18 yaş altı ve gebe hastalar dahil edilmedi.

#### **3.2. Etik Kurul Onayı**

Çalışmaya dahil edilen tüm bireyler çalışmanın içeriği ile ilgili yazılı ve sözlü olarak bilgilendirildi ve katılımcılardan aydınlatılmış onam formu alındı.

Çalışmaya Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan 20.01.2022 tarih ve 18 numaralı karar ile etik onay alınarak başlandı.

#### **3.3. Numunelerin Toplanması ve Hazırlanması**

Çalışmaya katılan tüm kişilerden jelli sarı kapaklı biyokimya tüplerine 8 mL kan örneği alındı. Alınan kanlar pıhtılaşma için 20 dakika bekletildikten sonra 4000 devir/dakika'da 10 dakika süreyle santrifüj edildi ve süpernatantları ayrılıp eppendorf tüplere aktararak analizler için çalışma gününe kadar -80 °C' de saklandı. Hastalardan poliklinik muayenesi sırasında istenen otoantikörler SSA, SSB ve hemogram değerleri ile yaş ve cinsiyet gibi demografik verilerle birlikte hastalara ait klinik bilgiler hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) üzerinden kayıt altına alındı.

### **3.4. Kullanılan Malzemeler ve Cihazlar**

Kullanılan malzemeler; numunelerin alınması için jelli biyokimya tüpü (BD Vacutainer SST II Advance); kullanılan cihazlar; numunelerden serum eldesi için soğutmalı santrifüj (Thermo Scientific SL 16 R, UK), serum örneklerinin eppendorflara porsiyonlanması için kalibre edilmiş otomatik pipet (Axygen, single-channel digital pipettor, Warszawa, POLAND), serum örneklerinin saklanması için derin dondurucu (New Brunswick Scientific U570) kullanıldı. ELİSA yönteminde spektrofotometrik ölçüm için Thermo Fisher Scientific/Multiskan Go (Finland) cihazı, mikrolaka yıkaması için mikrolaka yıkayıcı (Thermo Scientific Wellwash Cat No: 5165000) kullanıldı. TAS ve TOS ölçümü için otoanalizör (Advia 2400, Siemens Healthineers, Almanya), hemogram parametrelerin ölçümü için Mindray BC6800 hemogram cihazı (Shenzen, Çin) kullanıldı. Ayrıca serum otoantikör düzeyleri ölçümü için mikroelisa analizörü (Allegría) kullanıldı.

### **3.5. Numunelerin Çalışılması**

#### **3.5.1 Hemogram Parametrelerin Ölçümü**

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı Tıbbi Biyokimya Birimi'nde bulunan BC-6800 cihazında (Mindray, Çin) hemogram parametreleri çalışıldı.

#### **3.5.2. Serum Total Antioksidan Status (TAS) Ölçümü**

Serum TAS ölçümü Erel tarafından geliştirilen REL ASSAY marka kit (Lot: MS22128A) ile Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı Tıbbi Biyokimya biriminde bulunan otoanalizörde (Advia 2400, Siemens Healthineers, Almanya) kolorimetrik yöntemle ölçüldü. 2,2'-azinobis (3-etil-bezotiazolin 6 sulfonat) (ABTS) reaktifi tampon çözelti varlığında ortamın pH değerini sabit tutarak hidrojen peroksit ile radikal hale getirilir. Radikal katyonunun oluşturduğu karakteristik renk (koyu yeşil-lacivert arası bir

renk) ortama ilave edilen numunedeki antioksidanların mevcut ABTS radikallerini nötralize etmesiyle açılmaktadır. Dolayısıyla serumda bulunan total antioksidan miktarı ile çözeltinin renk şiddeti orantılıdır (Erel 2004).

TAS mmol Trolox/L olarak ifade edildi.

### 3.5.3. Serum Total Oksidan Status (TOS) Ölçümü

Serum TOS ölçümü Erel tarafından geliştirilen REL ASSAY marka kit (Lot: MS221420) ile Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı Tıbbi Biyokimya biriminde bulunan otoanalizörde (Advia 2400, Siemens Healthineers, Almanya) kolorimetrik yöntemle ölçüldü. Örnekteki oksidatif türler  $Fe_2SO_4$  bileşimini suda çözdüğünde  $Fe^{2+}$  açığa çıkarır. Serumda mevcut oksidanlar  $Fe^{2+}$  'nin  $Fe^{3+}$  'e yükseltgenmesini sağlar. Ferik iyonu asidik ortamda X-orange reaktifi ile renkli, kompleks oluşturur. Spektrofotometrik olarak ölçülen rengin şiddeti örnekte bulunan oksidan moleküllerin total miktarı ile orantılıdır (Erel 2005).

TOS  $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 /\text{L}$  olarak ifade edildi.

### 3.5.4. Oksidatif Stres İndeksinin Hesaplanması

Oksidatif yükün göstergesi olan oksidatif stres indeksi (OSİ) aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$\text{Oksidatif stres indeksi} = (\text{TOS } (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 /\text{L}) / (\text{TAS (mmol Trolox/L)} * 100)$$

### **3.6. ELİSA Yöntemi ile Ölçülen Parametreler**

Elde edilen serum örnekleri Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.B.D. ELİSA Laboratuvarı'nda sandviç ELİSA yöntemiyle çalışıldı.

#### **3.6.1. Serum Protektin D1 Ölçümü**

Protektin D1 tayini için sandviç ELİSA yöntemi ile çalışan (BT LAB, Human Protectin D1 ELİSA Kit, Cat. No: E4789Hu) ticari kit kullanıldı. Optik dansite 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Konsantrasyonlar 4P-logic kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplandı. Sonuçlar ng/mL olarak ifade edildi. Analiz aralığı 0,05-10 ng/mL ve hassasiyet 0,019 ng/mL'dir. Presizyon, intra-assay CV< % 8 ve inter-assay için CV< % 10'dur.

#### **3.6.2. Serum Tümör Nekroz Faktörü-Alfa Ölçümü**

Tümör nekroz faktörü alfa tayini için sandviç ELİSA yöntemi ile çalışan (BT LAB, Human Tumor necrosis factor  $\alpha$  ELİSA Kit, Cat. No: E0082Hu) ticari kit kullanıldı. Optik dansite 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Konsantrasyonlar 4P-logic kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplandı. Sonuç ng/L olarak ifade edildi. Analiz aralığı 3-900 ng/L ve hassasiyet 1,52 ng/L'dir. Presizyon, intra-assay CV< % 8 ve inter-assay için CV< % 10'dur.

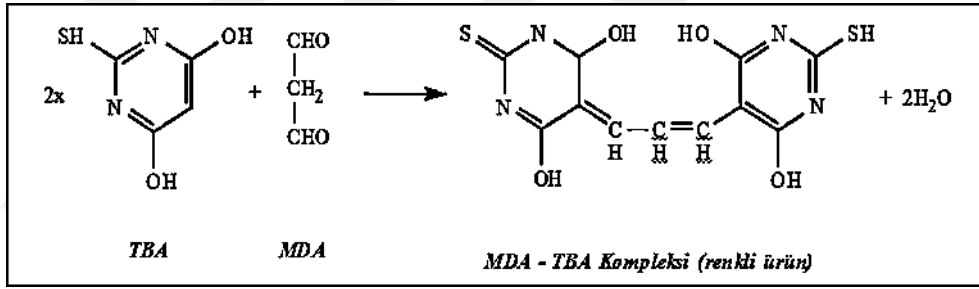
#### **3.6.3. Serum İnterlökin-6 Ölçümü**

İnterlökin-6 tayini için sandviç ELİSA yöntemi ile çalışan (BT LAB, Human Interleukin 6 ELİSA Kit, Cat. No: E0090Hu) ticari kit kullanıldı. Optik dansite 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Konsantrasyonlar 4P-logic kalibrasyon

eğrisi kullanılarak hesaplandı. Sonuç ng/L olarak ifade edildi. Analiz aralığı 2-600 ng/L ve hassasiyet 1,03 ng/L'dir. Presizyon, intra-assay CV < % 8 ve inter-assay için CV < % 10'dur.

### 3.7. Malondialdehid Miktarının UV Spektrofotometre ile Tayini

Malondialdehid tayini Hammode ve Arkadaşları'nın modifiye ettiği, çift kaynatma esasına dayalı yöntem ile çalışıldı. İlk kaynatmada proteinlere bağlı olan MDA'nın serbestleşmesi için proteinler çöktürülür; ikinci kaynatmada total MDA, tiobarbitürik asit (TBA) ile sıcak ve asidik ortamda reaksiyona girer ve renkli kompleks oluşturur. TBA-MDA'nın oluşturduğu (Şekil 4) renkli kompleks, 532 nm dalga boyunda MDA konsantrasyonuyla doğru orantılı olarak absorbans verir.



Şekil:3.1 MDA'nın TBA ile reaksiyonu ve oluşan renkli TBA-MDA kompleksinin yapısı (Grotto ve ark. 2009) tarafımızca Türkçeleştirilmiştir.

#### Kullanılan reaktifler:

#### TCA' nın hazırlanması

10g %10'luk trikloroasetikasit (TCA) alındı 100 mL distile suya tamamlandı.

#### TBA'nın hazırlanması

0,675g %0,675'lik tiobarbitürik asit (TBA) alındı 100 mL distile suya tamamlandı.

#### Çalışma protokolü

MDA tayini yapmadan önce vidalı cam tüplere grup isimleri ve numaraları yazıldı; tüpler 90 °C benmaride 15 dakika inkübasyona maruz kalacağı için yazılar su buharı nedeniyle silinmeyecek şekilde yazıldı.

1. MDA tayini için kör tüpüne 500 µL distile su, numune tüpüne ise 500 µL numune (serum) eklendi.

2. Daha sonra her bir numunenin üzerine önceden hazırlanmış olan TCA çözeltisinden 2500 µL eklendi ve vortekslendi. Vorteksin ardından hemen ağzı vidalandı ve daha önce hazırlanmış 90°C benmariye yerleştirilerek, 15 dakika inkübasyon yapıldı.

3. İnkübasyonun ardından tüpler soğuk suyla soğutuldu. Tüpler soğuduktan sonra kapaklar çıkartılarak; tüplerin ağzı parafillenerek 3000xg'de 10 dakika +4°C'de santrifüj edildi.

4. Santrifüj aşaması bittikten hemen sonra tüpler sarsılmayacak şekilde çıkartılıp parafilmle açıldı.

5. Daha sonra herbir numune için önceden hazırlanmış diğer vidalı tüplere ekstrakt edilmiş tüplerden çökeleğe dokunmadan süpernatant kısmından 2 mL pipetlenip aktarıldı.

6. Daha sonra kör ve numune tüplerine 1'er mL önceden hazırlanmış olan TBA'dan eklendi.

7. Eklemeden sonra tüm tüpler hızlıca vortekslenip tekrar 90 °C benmaride 15 dakika inkübe edildi, inkübasyon esnasında numunelerin hafif turuncu; inkübasyon sonunda ise yavruağzı rengine döndüğü izlendi. Ardından tüpler benmariden çıkartılıp soğutuldu, Son olarak spektrofotometre ile 532 nm dalga boyunda fotometrik ölçüm yapıldı. Körden başlamak suretiyle yapılan ölçümde körün absorbanı sıfırlanıp kör tüpü spektrofotometreden çıkarıldı ve diğer tüplere sırasıyla fotometrik ölçüm yapıldı, çıkan absorban değerleri kaydedildi.

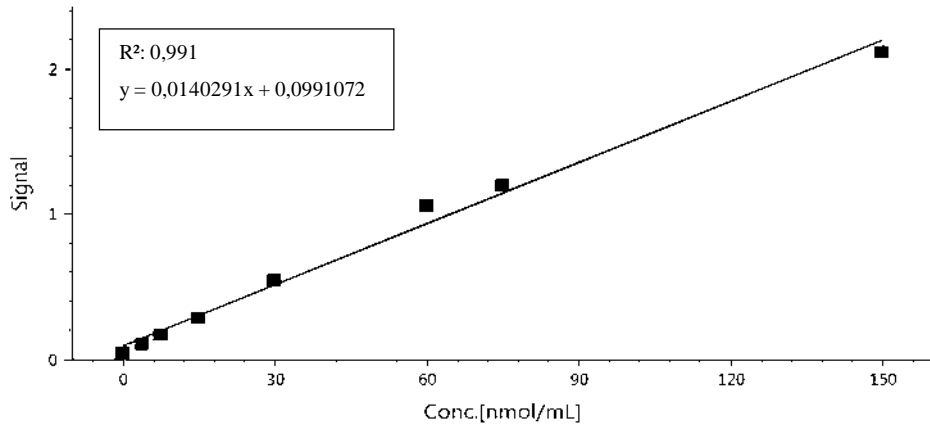
10 mL'lik vidalı-kap cam tüp	Kör tüpü	Numune tüpü
%10'luk TCA (mL)	2500 µL	2500 µL
Numune (mL) Serum	-	500 µL
Distile su (mL)	500 µL	-

3-5 sn vortekslenildi. Tüpün ağzı kapatılarak 90 °C’de 15 dakika benmaride inkübe edilir. Soğuk çeşme suyu ile soğutulur. 3000xg’de 10 dakika santrifüj edildi (süpernatant).

10 mL’lik vidalı-kap cam tüp	Kör tüpü	Numune tüpü
Süpernatant (mL)	2000 µL	2000 µL
%0.675’lik TBA (mL)	1000 µL	1000 µL

Vortekslenildi. Tüpün ağzı kapatılarak 90 °C’de 15 dakika tekrar benmaride inkübe edilir. Soğuk çeşme suyu ile soğutulur. 532 nm’de köre karşı okundu.

**Hesaplama:** TBA-MDA kompleksinin ekstinksiyon katsayısından ( $1.56 \times 10^5 \text{ cm}^{-1} \text{ M}^{-1}$ ) yararlanılarak nmol / mL cinsinden MDA değerleri hesaplandı.



**Grafik 1:** MDA standart grafiği. Deneyin standart grafiği, 2 adet MDA molekülünün birleşmesinden oluşan 1,1,3,3-tetramethoxypropane ile hazırlandı. Değişik konsantrasyonlarda hazırlanan standartlar numuneler ile aynı şartlarda çalışıldı ve spektrofotometrede okunmalarından elde edilen birimler (arbitrary unit) ile standart grafiği çizildi. Bu grafikten elde edilen eğim sabiti numunelere uygulanarak MDA miktarı mL başına nmol olarak hesaplandı.

### 3.8. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda elde edilen veriler SPSS (Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paket Programı) versiyon 22.0 (IBM, Armonk, NY, USA) ile yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama (Ort),  $\pm$  standart sapma (Ss); kategorik veriler sayı ve yüzde şeklinde ifade edildi. Kategorik verilerin karşılaştırmaları Ki-Kare Testi ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin normallik analizleri Shapiro-Wilk Testi ile yapıldı. Normal dağılıma uyan gruplar arasındaki karşılaştırmalar için Mann Whitney U Testi, uymayanlar için student-t testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki doğrusal ilişki Spearman ve Pearson Korelasyon Testi ile analiz edildi. pSS hastaları için bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi ve OSİ ile PD1 için Odds ratio (OR; %95 CI) hesaplanması amacıyla binary lojistik regresyon analizi yapıldı. Modelede yaş, cinsiyet ve hemoglobin değerlerine göre ayarlama yapıldıktan sonra Odds ratio sunuldu. pSS hastalarında kesim noktası belirlemeye yönelik olarak TAS, TOS, OSİ, PD1, MDA ve lökosit parametrelerinde Alıcı İşletim Karakteristiği (Receiver Operating Characteristic, ROC) analizi uygulanarak eğri altındaki alan, duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplandı. EAA'nın 0.800'den fazla olması, pSS'yi mükemmel özgüllük ve duyarlılıkla teşhis etme yeteneğine sahip olarak kabul edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak ele alındı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Çalışma Gruplarına Ait Demografik Veriler

Çalışma gruplarına ait demografik veriler çizelge 4.1’de gösterilmiştir. Yaş aralıklarının dağılımı her iki grupta da 33-63 yaş aralığında değişmektedir. Kontrol grubunun yaş ortalaması 50 (43-57) yıl, pSS hasta grubunun yaş ortalaması 51 (44-57) yıl olarak saptanmıştır ( $p>0,05$ ). Çalışmaya dâhil edilen kontrol ve hasta grupları arasında cinsiyet ve yaş bakımından istatistiksel anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir ( $p >0,05$ ).

**Çizelge 4.1** Çalışma gruplarına ait demografik veriler

Parametre	Kontrol grubu n=29	pSS hasta grubu n=45	p değeri
Yaş (yıl)	50 (43-57)	51 (44-57)	>0,05
Cinsiyet (K/E)	28/1	43/2	>0,05

pSS: Primer Sjögren Sendromu, K: Kadın, E: Erkek. Ki-Kare Testi ile yapıldı.

### 4.2. Çalışma Gruplarına Ait Hemogram Test Sonuçları

Çalışma gruplarına ait hemogram test sonuçları çizelge 4.2’de gösterilmiştir. Lökosit ve Lenfosit sayısı kontrol grubunda hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p= 0,036$ ,  $p=0,031$ ). Trombosit sayısı, kontrol ve hasta grupları arasında anlamlı bir fark göstermemiştir. Hemoglobinin konsantrasyonu hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p=0,02$ ).

**Çizelge 4.2.** Çalışma gruplarına ait hemogram test sonuçları

Parametre	Kontrol grubu (Ort±Ss), n=29	pSS hasta grubu (Ort±Ss), n=45	p değeri
Lökosit ( $10^3/uL$ )	7,32±1,54	6,51±1,63	0,036
Lenfosit ( $10^3/uL$ )	2,28±0,47	1,99±0,32	0,031
Trombosit ( $10^3/uL$ )	263,6±57,7	273,04±85,9	0,605
Hemoglobin (g/dL)	13,51±1,61	12,67±1,43	0,02

pSS: Primer Sjögren Sendromu. Normal dağılıma uyan gruplar arasındaki karşılaştırmalar için Mann Whitney U Testi, uymayanlar için student-t testi kullanıldı.

### 4.3. Primer Sjögren Sendromu Hastalarına Ait Klinikve Laboratuvar Verileri

Primer Sjögren sendromu hastalarına ait klinik ve laboratuvar verileri çizelge 4.3'te gösterilmiştir. pSS tanısıyla takip edilen hastalarda ANA pozitifliği oranı %89, SSA pozitifliği %58, SSB pozitifliği %51, RF pozitifliği %45, Biyopsi pozitifliği %56, Sikka %100, Parotit %25, Artrit %87 olarak belirlendi. Ayrıca çalışmaya eklenen pSS hastaları hidroksiklorokin/non-steroidal anti-inflamatuvar ilaç tedavisi kullanmaktaydı.

Çizelge 4.3 Primer Sjögren sendromu hastalarına ait klinik ve laboratuvar verileri

Parametre	pSS hasta grubu (n=45,%)
ANA pozitifliği	40, %89
SSA pozitifliği	26, %58
SSB pozitifliği	23, %51
RF pozitifliği	20, %45
Biyopsi pozitifliği	25, %56
Sikka	45, %100
Parotit	11, %25
Artrit	39, %87

pSS: Primer Sjögren Sendromu, ANA: Anti Nükleer Antikor, SSA: Sjögren Sendromu İlişkili Antijen A SSB: Sjögren Sendromu İlişkili Antijen B, RF: Romatoid Faktö., Ki-Kare Testi ile yapıldı.

### 4.4. Çalışma Gruplarına Ait ELİSA Test Sonuçları

Çalışma gruplarına ait ELİSA test sonuçları çizelge 4.4'te verilmiştir. TNF-alfa ve IL-6 düzeyleri pSS hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,028$ ,  $p=0,034$ ). Diğer yandan Protektin D1 düzeyleri ise pSS hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu. ( $p<0,001$ ).

Çizelge 4.4. Çalışma gruplarına ait ELİSA test sonuçları

Parametre	Kontrol grubu n=29	pSS hasta grubu n= 45	p değeri
TNF-alfa(ng/mL) (Ort±Ss)	55,25± 24,75	75,89±56,28	0,028
IL-6(ng/L) (Ort±Ss)	66,25±29,33	112,15±71,25	0,034
Protektin D1(ng/mL) Ortanca (min-max)	2,70 (1,69-4,47)	1,26 (1,15-1,46)	<0,001

pSS: Primer Sjögren Sendromu, TNF-alfa: Tümör nekroz faktör-alfa, IL-6: İnterlökin-6. Normal dağılıma uyan gruplar arasındaki karşılaştırmaları için Mann Whitney U Testi, uymayanlar için student-t testi kullanıldı.

#### 4.5. Çalışma Gruplarına Ait Oksidatif Stres Parametrelerinin Sonuçları

Çalışma gruplarına ait oksidatif stres parametrelerinin sonuçları çizelge 4.5'te gösterilmiştir. TAS düzeyi kontrol grubunda pSS hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek iken MDA, TOS ve OSİ düzeyleri sağlıklı bireylerde pSS hasta grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu.

**Çizelge 4.5.** Çalışma gruplarına ait oksidatif stres parametrelerinin sonuçları

Parametre	Kontrol grubu n=29	pSS hasta grubu n=45	p değeri
MDA (nmol/mL) Ortanca (min-max)	0,44 (0,38-0,52)	3,00 (1,54-3,00)	<0,001
TAS (mmol Trolox/L) Ortanca (min-max)	1,32 (1,18-1,45)	0,80 (0,70-1,05)	<0,001
TOS (µmol H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /L) Ortanca (min-max)	4,96 (4,11-6,42)	6,75 (5,66-7,91)	<0,001
OSİ (Ort±Ss)	0,43 ±0,20	0,91±0,39	<0,001

pSS: Primer Sjögren Sendromu, MDA: Malondialdehid, TAS: Total Antioksidan Status, TOS: Total Oksidan Status, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi. Normal dağılıma uyan gruplar arasındaki karşılaştırmaları için Mann Whitney U Testi, uymayanlar için student-t testi kullanıldı.

#### 4.6. Çalışma Gruplarına Ait Demografik Veriler ve Hemogram Verileri İle ELİSA Parametreleri Arasındaki Korelasyon Analizleri

Çalışma gruplarına ait demografik veriler ve hemogram verileri ile ELİSA parametreleri arasındaki korelasyon analizleri çizelge 4.6'da gösterilmiştir. Çalışmamıza ait gruplarda IL-6 düzeyleri ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf düzeyde negatif yönde korelasyon olduğu görüldü. Ayrıca PD1 düzeyleri ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı orta düzeyde negatif yönde korelasyon, PD1 ile hemoglobin ve lökosit düzeyleri arasında ise zayıf düzeyde pozitif yönde korelasyon olduğu görüldü.

**Çizelge 4.6** Çalışma gruplarına ait demografik veriler, hemogram verileri ile ELİSA parametreleri arasındaki korelasyon analizleri

		<b>IL-6</b>	<b>TNF-alfa</b>	<b>Protektin D1</b>
<b>Yaş</b>	r	<b>-0,344**</b>	-0,128	<b>-0,561**</b>
	p	0,004	0,286	<0,001
<b>Tam süresi</b>	r	-0,13	0,147	-0,095
	p	0,423	0,354	0,546
<b>Hemogloblin</b>	r	0,133	0,006	<b>0,254*</b>
	p	0,274	0,962	0,032
<b>Platelet</b>	r	0,105	-0,117	0,008
	p	0,389	0,333	0,949
<b>Lökosit</b>	r	0,129	0,001	<b>0,245*</b>
	p	0,289	0,993	0,038
<b>Lenfosit</b>	r	0,153	-0,125	0,06
	p	0,208	0,3	0,616

IL-6: interlökin 6, TNF-alfa: Tümör nekroz faktör-alfa. Spearman korelasyon analizi \*\*Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır. \*Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır.

#### 4.7. Çalışma Gruplarında ELİSA Parametreleri İle Oksidatif Stres Parametreleri Arasındaki Korelasyon Analizleri

Çalışma gruplarında ELİSA parametreleri ile oksidatif stres parametreleri arasındaki korelasyon analizleri çizelge 4.7’de verilmiştir. Hasta gruplarına ait PD1 seviyeleri ile TAS arasında yüksek düzeyde pozitif yönde korelasyon olduğu bununla birlikte OSİ ve MDA düzeyleri arasında yüksek düzeyde negatif yönde korelasyon olduğu görüldü.

**Çizelge 4.7** Çalışma gruplarında ELİSA parametreleri ile oksidatif stres parametreleri arasındaki korelasyon analizleri

		<b>TAS</b>	<b>TOS</b>	<b>OSİ</b>	<b>MDA</b>
<b>IL-6(ng/L)</b>	r	0,165	-0,107	-0,15	-0,233
	p	0,176	0,383	0,218	0,075
<b>TNF-alfa(ng/mL)</b>	r	0,074	0,034	-0,023	0,089
	p	0,539	0,78	0,847	0,494
<b>ProtektinD1(ng/mL)</b>	r	<b>0,361**</b>	-0,217	<b>-0,362**</b>	<b>-0,416**</b>
	p	<b>0,002</b>	0,069	<b>0,002</b>	<b>0,001</b>

IL-6: interlökin 6, TNF-alfa: Tümör nekroz faktör-alfa, MDA: Malondialdehid, TAS: Total Antioksidan Status, TOS: Total Oksidan Status, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi. Spearman korelasyon analizi \*\*Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır. \*Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır.

#### 4.8. Çalışma Gruplarında Demografik Veriler ve Hemogram Verileri İle Oksidatif Stres Parametreleri Arasındaki Korelasyon Analizleri

Çalışma gruplarında demografik veriler ve hemogram verileri ile oksidatif stres parametreleri arasındaki korelasyon analizleri çizelge 4.8’de gösterilmiştir. Hasta gruplarında TAS düzeyleri ile yaş arasında orta düzeyde negatif yönde korelasyon, OSİ ve MDA düzeyleri ile yaş arasında ise orta düzeyde negatif yönde korelasyon olduğu görüldü. TAS düzeyleri ile hemoglobin ve lökosit düzeyleri arasında zayıf düzeyde pozitif yönde korelasyon olduğu görüldü. Ayrıca lenfosit düzeyleri ile TOS ve OSİ düzeyleri arasında zayıf düzeyde negatif yönde korelasyon olduğu belirlendi.

**Çizelge 4.8** Çalışma gruplarında demografik veriler ve hemogram verileri ile oksidatif stres parametreleri arasındaki korelasyon analizleri

		TAS	TOS	OSİ	MDA
<b>Yaş</b>	r	<b>-0,471**</b>	0,216	<b>0,439**</b>	<b>0,406**</b>
	p	<b>&lt;0,001</b>	0,066	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>
<b>Tam Süresi</b>	r	0,138	-0,095	-0,088	-0,115
	p	0,367	0,541	0,563	0,475
<b>Hemoglobin</b>	r	<b>0,335**</b>	-0,04	-0,108	-0,135
	p	<b>0,003</b>	0,736	0,36	0,286
<b>Platelet</b>	r	-0,008	0,002	-0,074	-0,015
	p	0,944	0,987	0,529	0,904
<b>Lökosit</b>	r	<b>0,266*</b>	-0,143	-0,22	-0,162
	p	<b>0,022</b>	0,226	0,06	0,201
<b>Lenfosit</b>	r	0,148	<b>-0,285*</b>	<b>-0,271*</b>	-0,104
	p	0,207	<b>0,015</b>	<b>0,02</b>	0,412

MDA: Malondialdehid, TAS: Total Antioksidan Status, TOS: Total Oksidan Status, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi. Spearman korelasyon analizi \*\*Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır. \*Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır.

#### 4.9. Çalışma Gruplarına Ait Regresyon Analizi

Çalışma gruplarına ait regresyon analizi çizelge 4.9’da verilmiştir. Lojistik regresyon modelinde (yaş, cinsiyet ve hemoglobine göre ayarlanmış), pSS varlığını bağımsız olarak öngören temel özellik OSİ idi (OR 528.4, %95 GA 6–46485). Muhtemel diğer değişkenler hesaba katıldığında, PD1 seviyesinin pSS hastalarında, hasta olmayanlara kıyasla anlamlı

derecede daha yüksekti (OR 0.22, %95 GA 0.05-0.989). Buna göre hastalık ile OSİ değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde bir ilişki vardır (B=6,27,  $p=0,006$ ). Hastalık ile PD1 seviyeleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ve negatif yönde bir ilişki vardır (B=-1,504,  $p=0,048$ ).

**Çizelge 4.9.** Çalışma gruplarına ait regresyon analizi

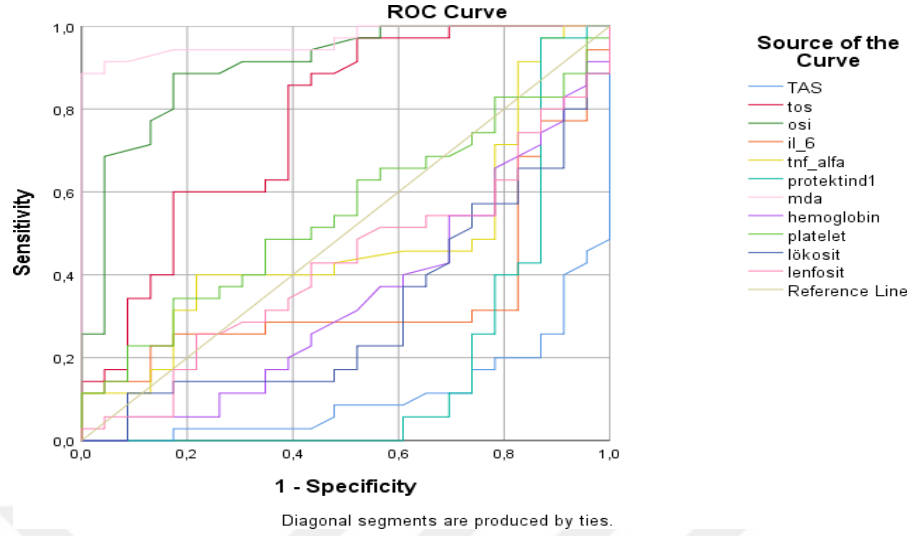
	<b>B REGRESYON KATSAYISI</b>	<b>S.E.</b>	<b>p</b>	<b>odds ratio</b>
<b>Yaş</b>	0,091	0,053	0,088	1,1 (0,99-1,21)
<b>Cinsiyet (Kadın)</b>	-0,449	1,742	0,797	0,64 (0,021-19,41)
<b>OSİ</b>	<b>6,27</b>	2,284	<b>0,006</b>	528,4 (6-46485)
<b>Protectin D1</b>	<b>-1,504</b>	0,762	<b>0,048</b>	0,22 (0,05-0,989)
<b>Hemoglobin</b>	-0,201	0,515	0,696	0,82 (0,30-2,25)
<b>Constant</b>	1,632	5,574	0,77	

OSİ: Oksidatif Stres İndeksi. binary lojistik regresyon analizi yapıldı.

#### 4.10. Çalışma Gruplarına Ait ROC Analizi

Lökosit TAS, TOS, OSİ, PD1 ve MDA parametrelerinin pSS için tanısal etkinliğini tahmin etmek amacıyla ROC analizi yapıldı. EAA'nın 0.800'den fazla olması, pSS'yi mükemmel özgüllük ve duyarlılıkla teşhis etme yeteneğine sahip olarak kabul edildi. ROC analizi çizelge 4.10'da gösterildi. Eğrinin altında kalan alan (EAA); TAS için 0.109, TOS için 0.766, OSİ için 0.902, PD1 için 0.185, MDA için 0.966 son olarak da lökosit için 0.317 olarak bulundu. Ayrıca ROC analizine ait kesim değeri, duyarlılık ve özgüllük Çizelge 4.10'da belirtildi. MDA parametresi 0.67 kesim değeri için %91 duyarlılık ve %96 özgüllük ile pSS hastalarını sağlıklı bireylerden ayırabildi. PD1'in ise 0.89 kesim değerinde pSS hastalarını tanısında yüksek duyarlılığa (%97) sahip olduğu ancak sağlıklı kişilerin hastalardan ayrılmasında düşük özgüllük değerine (%13) sahip olduğu görüldü.

**Çizelge 4.10** Çalışma gruplarına ait ROC analizi



Area Under the Curve Test Result Variable(s)	Area	p değeri	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
TAS	<b>0,109</b>	<b>0</b>	0,028	0,191
TOS	<b>0,766</b>	<b>0,001</b>	0,636	0,896
OSİ	<b>0,902</b>	<b>0</b>	0,819	0,984
IL-6	0,349	0,053	0,2	0,498
TNF-alfa	0,479	0,787	0,323	0,634
PROTEKTİN D1	<b>0,185</b>	<b>0</b>	0,046	0,324
MDA	<b>0,966</b>	<b>0</b>	0,924	1
Hemoglobin	0,345	0,047	0,2	0,489
Platelet	0,548	0,535	0,4	0,697
Lökosit	0,317	0,019	0,176	0,458
Lenfosit	0,424	0,332	0,276	0,573

Alıcı İşletim Karakteristiği (Receiver Operating Characteristic, ROC) analiz

Kesim Değeri	EAA (%95 GA)	p değeri	Cut-off	Duyarlılık	Özgüllük
TOS	0,766 (0,636-0,896)	0,001	4,99	0,86	0,61
OSİ	0,902 (0,819-0,984)	<0,001	0,51	0,89	0,83
PROTEKTİN D1	0,185 (0,046-0,324)	<0,001	0,89	0,97	0,13
MDA	0,966 (0,924-1)	<0,001	0,67	0,91	0,96

MDA: Malondialdehid, TOS: Total Oksidan Status, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi. Alıcı İşletim Karakteristiği (Receiver Operating Characteristic, ROC) analizi

## 5. TARTIŞMA

Sjögren sendromu, bağışıklık sistemi tarafından vücudun tükürük bezleri ve gözyaşı bezleri gibi salgı bezlerini hedef alan otoimmün bir hastalıktır (Qin ve ark. 2015; Negrini ve ark. 2022). Literatürde yapılan çalışmalar incelendiğinde hastalığın patogenezi ile ilgili çeşitli nedenler ortaya konmuştur. Ancak hastalığın ortaya çıkış nedeni tam olarak belirlenememiştir (Bombardieri ve ark. 2020).

Bu çalışmada amacımız pSS tanısıyla takip edilen hastalardan elde edilen serum örneklerinde PD1, TNF-alfa, IL-6 ve oksidatif stres parametrelerinden TAS, TOS ve MDA düzeylerinin ölçülmesi; bu parametrelerin birbirleriyle, hastalık şiddetiyle ve klinik parametrelerle olan ilişkisini incelemektir.

Birçok otoimmün hastalıkta görüldüğü gibi, bu hastalık da kadınlarda daha çok ortaya çıkmaktadır. Araştırmalara bağlı olarak, kadın erkek oranı 9:1 ile 19:1 arasında değişmektedir (Alamanos ve ark. 2006, Mavragani ve Moutsopoulos 2010). Ayrıca kadınlarda çoğunlukla 50'li (4-5. dekat) yaşlarda görüldüğü bilinmektedir (Patel ve Shahane 2014). Mevcut çalışmada hasta grubunda 43'ü kadın olmak üzere 45 pSS hastası bulunmaktadır. Avrupa kriterlerine göre pSS tanısı alan hastaların ise ortalama yaşı 51 (44-57) yıl olarak hesaplanmıştır. Hasta grubunda hem kadın/erkek oranı hem de hastalığın görülme yaşı aralığı literatür ile uyumlu bulunmuştur (Çizelge 4.1).

Sjögren Sendromunda B hücrelerinin aşırı aktivasyonu ve plazma hücrelerinin uzun süre boyunca hayatta kalması geniş bir antikör spektrumunun ortaya çıkmasına neden olur. Antikorlar pSS'de önemli serolojik belirteçlerdir. Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi bu antikorların çoğu hastalığın klinik belirtilerini önceden belirleyebilir (Scofield 2004). En sık bulunan otoantikörler ANA, RF, anti-Ro/SSA ve anti-La/SSB'dir. SS'te otoimmün belirteçlerden ANA %59-85, Romatoid faktör %36-74, SS-A %33-74, SS-B %23-52 pozitif saptanmıştır (Ingegnoli ve ark. 2013, Baldini ve ark. 2013, Lim ve ark. 2015). Yine benzer şekilde Limon ve arkadaşları tarafından ülkemizde yapılan bir çalışmada ANA pozitifliği %77.75, RO52 pozitifliği %27.5, RF pozitifliği %27.5, SSA pozitifliği %25, SSB pozitifliği %10 olarak bulunmuştur (Limon ve ark. 2019). Mevcut çalışmada pSS tanılı olan hastaların ANA pozitifliği oranı %89, SSA pozitifliği %58, SSB pozitifliği %51, RF pozitifliği %45,

biyopsi pozitifliği %56, Sikka %100, Parotit %25, Artrit %87 olarak belirlendi. Otoantikör test pozitiflik oranları ile klinik ve laboratuvar bulgularının literatürde daha önce yapılmış olan çalışmalara benzer şekilde olduğu görüldü.

Sjögren Sendromu hastalarında görülen hematolojik belirtiler arasında yaygın olarak sitopeni bulunmaktadır. Özellikle hafif anemi ve lökopeni SS hastalarında dikkat çekmektedir. Literatürde pSS hastalarında lökosit, lenfosit ve trombosit sayısının azaldığını gösteren birçok çalışma mevcuttur (Manganelli ve ark. 2006; Toprak 2012). pSS tanısı almış 41 hasta ile 96 kontrol grubunu içeren bir çalışmada pSS hastalarının lökosit ve lenfosit seviyelerinin kontrol grubuna göre azaldığı saptanmıştır (Yıldız ve Gökmen 2021). Sandıkçı ve Özişler tarafından 2020 yılında yapılan bir çalışmada 55 pSS hastası ve 45 sağlıklı kontrol grubunun hematolojik değerleri karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda hemoglobin ve lenfosit değerleri kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda daha düşük bulunmuştur. Bununla birlikte aynı çalışmada trombosit sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Sandıkçı ve Özişler 2020). Bizim çalışmamızda çalışma gruplarına ait hemogram test sonuçları değerlendirildiğinde lökosit ( $p=0,036$ ) ve lenfosit ( $p=0,031$ ) sayısı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunurken trombosit sayısında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p=0,605$ ). Çalışma gruplarının hemoglobin sayısı karşılaştırıldığında ise hasta grubunun kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu ( $p=0,02$ ) (Çizelge 4.2). Mevcut çalışmada daha önce yapılmış olan çalışmalara benzer sonuçlar bulundu. Özellikle SS'teki inflamasyona sekonder olarak lökosit ve lenfosit sayılarının azaldığı ayrıca kronik hastalık anemisi nedeniyle hemoglobin düzeylerinin azalma ortaya çıkmış olabileceği söylenebilir.

Sitokinler, doğal ve adaptif immün sisteminin düzenlenmesinde görev almaktadır. İnterlökin-6 ve tümör nekroz faktör-alfa gibi sitokinler, bağışıklık sistemi ve inflamasyon sürecinde önemli rol oynayan, hastalığın patofizyolojisinde ve belirtileri üzerinde etkili olan pro-inflamatuvar sitokinlerdir (Ogawa ve ark. 1995). Literatürde SS hastalarında IL-6 ve TNF-alfa değerlerinin arttığını gösteren birçok çalışma mevcuttur (Austen ve ark. 2001, Garcı́c-Carrasco ve ark. 2001). Yeni tanı almış 32 pSS hastası ile 20 sağlıklı kontrolün dahil edildiği bir çalışmada; TNF-alfa ve IL-6 düzeylerinin, pSS hastalarında sağlıklı kontrollere göre önemli ölçüde yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Szodoray ve ark. 2009). Bir başka çalışmada serum IL-6 ve TNF-alfa seviyeleri, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında pSS

hastalarında önemli ölçüde yükseldiği gözlenmiştir (Chen ve ark 2020). Szodoray ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı bir çalışmada IL-6 ve TNF-alfa pSS hastalarında incelenmiştir ve bu seviyelerin hasta grubunda kontrole göre yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bu sitokinlerin lökosit trafiğinin düzenlenmesi, inflamasyonda ve immün yanıtın düzenlenmesinde etkili oldukları ve SS hastalarındaki artışının beklenen bir bulgu olduğu belirtilmiştir (Szodoray ve ark.2005). Bu çalışmada da TNF-alfa ve IL-6 düzeyleri pSS hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0,028$ ,  $p=0,034$ ) ve literatürü desteklemektedir (Çizelge 4.4). Literatürde IL-6 ve TNF-alfa, düzeylerinin, bağışıklık sistemi hücrelerinin aktivasyonunu artırarak inflamasyonu tetikleyip doku hasarına yol açabildiği ve seviyelerindeki artışın hastalık şiddeti ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (Grisius ve ark.1997, Szodoray ve ark. 2004). Mevcut çalışmada bu parametrelerin pSS hastalarında yüksek seviyede saptanmasının nedeni bu hastalardaki inflamasyon durumu ile ilişkili olduğu söylenebilir.

Lipid mediyatörler, vücudun inflamasyon sürecini düzenlemeye yardımcı olan biyolojik olarak aktif lipid bileşiklerdir. SPM'ler, inflamatuvar yanıtının kontrolünü sağlar, doku hasarını azaltır ve iyileşme sürecini teşvik eder. Bu mediyatörler lipoksinler, resolvinler, protektinler ve maresinler olarak sınıflandırılmaktadır. Literatürde SS hastalarında SPM'le ilgili yapılan sınırlı çalışma mevcuttur (Yellepeddi ve ark. 2021). Sjögren Sendromu hastalarında Resolvin D1 ve AT-RvD1 gibi mediyatörlerle ilgili çalışmalar mevcutken, Protektin D1 düzeylerinin araştırıldığı bir çalışma mevcut değildir.

Resolvinler, pro-inflamatuvar mediatörlerin üretimini bloke edip, PMN infiltrasyonunu ve göçünü durdurabilmektedir. Literatürde yapılan çalışmalarda SPM'ler daha çok terapötik moleküller olarak değerlendirilmiştir (Perretti ve Norling 2017, Sousa ve ark 2020). Yapılan bir çalışmada resolvin D1 ve AT-RD1 lipid mediyatörleri SS fare modellerinde çalışılmış, Resolvin D1'in bu farelerde tükürük bezi epitel bütünlüğünün TNF-alfa aracılı bozulmasını önlediği gösterilmiştir (Nelson ve ark. 2014). Resolvin D1 ile ilgili yapılan başka bir çalışma bu mediyatörün TNF-alfa'nın neden olduğu tükürük bezi epiteli hasarını önlediği desteklenmiştir (Odusanwo ve ark. 2012). Yine başka bir çalışmada SPM ailelerinden LXA4, RvD1 ve RvE1 molekülleri RA'da incelenmiştir. Çalışmaya 32 aktif RA, 32 inaktif RA ve 20 kontrol dahil edilmiştir. Çalışma sonucunda Aktif RA'lı hastalarda LXA4, RvD1, RvE1 düzeylerinin inaktif RA'lı ve sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak

düşük olduğu bulunmuştur. Bu parametrelerin RA'lı hastalarda sağlıklı bireylere göre daha düşük bulunması RA'lı hastalarda bu moleküllerin sentezindeki bir bozuklukla ya da bu moleküllerin yıkılma hızının sağlıklı bireylere göre daha fazla olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (Özdemir ve ark. 2020). Protektin D1 doku hasarını azaltarak koruyucu etki gösteren ve inflamasyonun kısa sürede çözülmesini destekleyen bir lipid mediyatördür. SS hastalarında PD1 ile ilgili bir çalışma olmamasına rağmen, bir çalışmada PD1 ile aynı etkiye sahip olan ve PD1'in izomeri olan PDX molekülü RA hastalarında incelenmiştir. Serum PDX seviyesinin inaktif RA vakalarında arttığı ve aktif RA vakalarında kontrol gruba kıyasla azaldığı saptanmıştır. Çalışma sonuçlarına göre PDX'in, inflamatuvar yanıtı hafiflettiği ve T hücre dengesini yeniden sağladığı gösterilmiştir (Jin ve ark. 2021; Chen ve ark. 2009). Mevcut çalışmada literatürde ilk defa SS hastalarında PD1 düzeyleri çalışılmış ve pSS hastalarında PD1 seviyesinin kontrol grubuna göre azaldığı gözlemlendi (Çizelge 4.4) ( $p < 0,001$ ). Lipid mediyatörlerin akut inflamasyonda arttığı ancak kronik inflamasyonda azaldığı bilinmektedir. Sjögren Sendromu hastalarında var olan kronik inflamasyona bağlı olarak, PD1 seviyesinin SS hastalarında azalmış olabileceği ve buna bağlı olarak da anti-inflamatuvar etkilerinin yeterli düzeyde olmadığı söylenebilir.

Bununla birlikte mevcut çalışmada PD1 ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı orta düzeyde negatif yönde korelasyon gözlemlendi (Çizelge 4.6) ( $p = < 0,001$ ,  $r = -0,561$ ). Literatürde bu parametreler arasındaki korelasyonu inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamız PD1 ile yaş arasındaki korelasyonu analiz eden ilk çalışmadır. Yaş ile birlikte otoimmün hastalıkların arttığı ancak PD1 seviyelerinin ise kronik otoimmün hastalıklarda düştüğü bilinmektedir (Marchalonis ve ark. 1993). Bu nedenle SS hastalarında yaş arttıkça PD1 seviyesinin düşmesi ya da tam tersi bir durumun oluşması beklenen bir bulgu olarak kabul edilebilir. Bu korelasyonun kesinliği daha kapsamlı çalışmalarla desteklenmelidir. Ayrıca PD1 ile hemoglobin ve lökosit düzeyleri arasında ise zayıf düzeyde pozitif yönde korelasyon olduğu görüldü (Çizelge 4.6). Sjögren Sendromu hastalarında ortaya çıkan sitopenik bulguların PD1 düzeylerindeki azalma ile ilişkili olabileceği söylenebilir. Bununla birlikte çalışılan ELİSA parametrelerinden PD1 ile TNF-alfa ve IL-6 değerleri arasındaki korelasyon incelendiğinde, PD1 ve bu pro-inflamatuvar sitokinler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır.

Oksidatif stres, oksidan ve antioksidan sistemleri arasındaki bir dengesizlikle kendini gösterir. Bağışıklık sisteminin aktivasyonu ve inflamasyon ile karakterize edilen durumlarda sıklıkla ortaya çıkar. Sjögren Sendromu ise kontrol edilemeyen bir inflamasyon durumu ile tanımlanır. Bu nedenle oksidatif stres SS patogenezinde önemli faktörlerden biri olarak bilinmektedir (Lee ve ark.2022; Wakamatsu ve ark. 2013). Literatürde SS hastalarında oksidatif stres düzeylerinin incelendiği çeşitli çalışmalar vardır. Yapılan bir çalışmada SS hastalarının serumlarında TAS, TOS ve OSİ değerleri incelenmiştir. Çalışmaya 85 SS hastası, bunlarla yaş ve cinsiyet uyumlu 65 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Buna göre SS hastalarında TAS seviyelerinin kontrol gruba göre azaldığı TOS seviyelerinin ise kontrol gruba göre arttığı saptanmıştır. Ancak OSİ değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu parametreler arasındaki dengesizliğin SS patogenezinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (Dogan ve ark. 2020). Bazı çalışmalarda ise SS hastalarında tükürükte oksidatif stres belirteçlerinin aşırı derecede arttığı konjunktival epitel hücreler ve paratiroid bezi dokusunda antioksidan belirteçlerin ekspresyonunun azaldığı bildirilmiştir (Dogru ve ark. 2018). Mevcut çalışmada SS hastalarında TAS değerlerinin kontrol gruba göre anlamlı derecede azaldığı ( $p = <0,001$ ), TOS ( $p = <0,001$ ) ve OSİ ( $p <0,001$ ) seviyelerinin ise anlamlı olarak arttığı saptandı (Çizelge 4.5). Salgı bezlerine kronik lenfositik hücre göçünün ve antioksidan/oksidan dengesizliğinin SS patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Literatürde yapılan daha önceki çalışma sonuçlarına benzer şekilde hastalık patogenezinde oksidatif hasarın rol oynadığı söylenebilir.

Yapılan bir çalışmada SS hastalarının gözyaşı örneklerinde MDA yıkım ürünlerinden 4HNE ve HEL molekülleri araştırılmıştır. HNE,  $\omega$ -6 çoklu doymamış yağ asitlerine serbest radikallerin saldırmasıyla üretilir. Ayrıca büyük ve toksik bir aldehittir. Serbest oksijen radikallerinin toksik habercisi olarak kabul edilir. Lipid peroksidasyonundan üretilen en sitotoksik ürünün 4HNE olduğu gösterilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre SS hastalarında MDA'nın bu yıkım ürünleri kontrol gruba göre arttığı gözlemlenmiştir. Kuru gözde ROS üretimi, lipid peroksidasyonu ile ilişkili membran hasarı ve inflamatuvar süreçler arasında yakın bir ilişki olabileceği ileri sürülmüştür (Wakamatsu ve ark. 2013). SS olmayan kuru göz hastalarında yapılan bir çalışmada hastaların gözyaşı örneklerinde lipid peroksidasyon belirteçlerinden MDA incelenmiştir. Çalışmaya 44 hasta ve 33 kontrol dahil edilmiştir. Buna göre MDA seviyesinin kuru göz hastalarında kontrol gruba göre arttığı gözlemlenmiştir. Bununla birlikte MDA'nın bu hastalığın şiddetini yansıtabileceği

düşünülmüştür (Choi ve ark. 2016). Mevcut çalışmada SS hastalarında MDA düzeyleri ölçüldü ve MDA seviyesinin SS hastalarında kontrol gruba göre anlamlı derecede arttığı gözlemlendi (Çizelge 4.5) ( $p < 0,001$ ). Oksidatif stres inflamasyonu arttırarak otoimmün hastalıklarda önemli bir role sahiptir (Kumagai ve ark. 2003). MDA seviyelerinin SS gibi otoimmün bir hastalıkta artmış olması beklenen bir bulgu olarak değerlendirildi. Ayrıca SS hastalarında lipid peroksidasyonu ile ilişkili olarak ortaya çıkan membran hasarının hastalık patogenezinde etkili olabileceği söylenebilir.

Mevcut çalışmada TAS düzeyleri ile yaş arasında orta düzeyde negatif yönde korelasyon ( $p < 0,001$ ,  $r = -0,471$ ), OSİ ( $p < 0,001$ ,  $r = 0,439$ ) ve MDA düzeyleri ( $p = 0,001$ ,  $r = 0,406$ ) ile yaş arasında ise orta düzeyde negatif yönde korelasyon olduğu görüldü (Çizelge 4.7). Yaşla birlikte oksidatif hasarın artışı beklenen bir bulgu olarak kabul edildi. Ayrıca Hasta gruplarında TAS düzeyleri ile hemoglobin ( $p = 0,003$ ,  $r = 0,335$ ) ve lökosit düzeyleri ( $p = 0,022$ ,  $r = 0,266$ ) arasında zayıf düzeyde pozitif yönde korelasyon olduğu görüldü. Ayrıca lenfosit düzeyleri ile TOS ( $p = 0,015$ ,  $r = -0,285$ ) ve OSİ düzeyleri ( $p = 0,02$ ,  $r = -0,271$ ) arasında zayıf düzeyde negatif yönde korelasyon olduğu belirlendi (Çizelge 4.8). Özellikle hastalığın klinik bulguları arasında yer alan sitopeni üzerine oksidan hasarın da etkili olduğu söylenebilir.

Oksidatif stres yaşlanma, otoimmün ve çeşitli hastalıkların gelişmesi ve ilerlemesinde önemli bir faktördür. Çoklu doymamış yağ asitlerinden endojen türetilen SPM'ler inflamasyonun çözülmesi, doku hasarı onarımını teşvik etme gibi etkileri ortaya konmuştur. SPM'lerin bu etkilerinin yanı sıra oksidatif stres üzerindeki rolü de kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır (Wang ve ark. 2020, Spite ve ark. 2009, Mukherjee ve ark. 2004, Bazan 2005). Hasta gruplarına ait PD1 seviyeleri ile TAS arasında yüksek düzeyde pozitif yönde korelasyon ( $p = 0,002$ ,  $r = 0,361$ ) olduğu bununla birlikte OSİ ve MDA düzeyleri arasında yüksek düzeyde negatif yönde korelasyon ( $p = 0,002$ ,  $r = -0,362$ ) ( $p = 0,001$ ,  $r = -0,416$ ) olduğu görüldü (Çizelge 4.7). Tüm bu sonuçlar beraber değerlendirildiğinde PD1 ile oksidatif stres parametreleri arasında güçlü bir korelasyon olduğu görüldü. Bütün bu sonuçlara göre SS patogenezinde oksidan hasarın rol oynadığı ve oksidan hasarın PD1 düzeylerinde görülen azalma ile ilişkili olduğu söylenebilir.

Lojistik regresyon modelinde (yaş, cinsiyet ve hemoglobine göre ayarlanmış), pSS varlığını bağımsız olarak öngören temel özellik OSİ idi. Muhtemel diğer değişkenler hesaba

katıldığında, PD1 seviyesinin pSS hastalarında, hasta olmayanlara kıyasla anlamlı derecede daha yüksekti. Buna göre hastalık ile OSİ değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde bir ilişki vardır (B=6,27, p=0,006). Hastalık ile PD1 seviyeleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ve negatif yönde bir ilişki vardır. Çizelgedeki regresyon katsayılarına bakıldığında, hastalarda yüksek seyreden OSİ'nin, hastalığın ortaya çıkma riskini 6.27 kat arttırabileceği buna karşılık hastalarda azalan PD1 seviyesinin ise 1.5 kat azaltabileceği yönünde bulguların elde edildiğini ancak bunların çok daha kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Bazı parametrelerin pSS için tanısıl etkinliğini tahmin etmek amacıyla ROC analizi yapıldı. Bu analiz değerlendirildiğinde ise TAS, TOS, OSİ, PD1, MDA ve lökosit parametreleri arasından OSİ ve MDA'nın bu amaçla kullanılabilmesi düşünülmüştür. MDA parametresi 0.67 kesim değeri için %91 duyarlılık ve %96 özgüllük ile pSS hastalarını sağlıklı bireylerden ayırabildi. PD1'in ise 0.89 kesim değerinde pSS hastalarını tanısında yüksek duyarlılığa (%97) sahip olduğu ancak sağlıklı kişilerin hastalardan ayrılmasında düşük özgüllük değerine (%13) sahip olduğu görüldü.

Bütün bu verilerin ışığında SS patogenezinde oksidatif hasarın etkiliği olduğu söylenebilir. Oksidatif hasarın ileri basamak çözücü lipid mediyatörlerinden biri olan PD1 düzeylerinde ortaya çıkan azalma ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. PD1 molekülünün pSS patofizyolojisindeki rolünün daha iyi anlaşılabilmesi için daha geniş hasta gruplarında yapılacak olan serum, gözyaşı ve doku örneklerinin dahil edileceği yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇ

1. Mevcut çalışmada literatürde ilk defa pSS hastalarında ileri basamak çözücü lipid mediyatörlerinden biri olan PD1 düzeyleri çalışıldı.
2. Primer Sjögren Sendromu hastalarında PD1 düzeylerinin sağlıklı bireylere göre anlamlı şekilde azalmış olduğu görüldü.
3. Primer Sjögren Sendromu hastalarında serum TOS, OSİ ve MDA düzeyleri sağlıklı bireylere göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuş iken, TAS düzeyleri anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Ayrıca PD1 ile TAS, OSİ ve MDA arasında orta düzeyde korelasyon olduğu görüldü.
4. Mevcut çalışmada SS patogenezinde oksidan hasarın önemli bir rol oynadığı ve oksidan hasarın PD1 düzeylerinde görülen azalma ile ilişkili olabileceği söylenebilir.
5. Primer Sjögren Sendromu hastalarında lökosit, lenfosit ve hemogloblin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu saptandı. Ortaya çıkan bu azalmanın oksidatif stres ve PD1 düzeylerindeki azalma ile ilişkili olabileceği düşünüldü.
6. Mevcut çalışmada OSİ, pSS varlığını bağımsız olarak öngören temel özellik olarak değerlendirildi.
7. Çalışmamıza ait parametrelerden olan MDA ve OSİ'nin pSS için mükemmel özgüllük ve duyarlılıkla pSS'yi teşhis etmede kullanılabilecek parametreler olabileceği düşünüldü.
8. Protektin D1, pSS hastalarının tanısında yüksek duyarlılığa sahip olduğu ancak sağlıklı kişilerin hastalardan ayrılmasında düşük özgüllük değerine sahip olduğu söylenebilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. **Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Siozos C ve ark.** Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in north-west Greece, 1982–2003. *Rheumatology*, **2006**, 45: s. 187–191
2. **Ambrosi A, Wahren-Herlenius M.** Congenital heart block: evidence for a pathogenic role of maternal autoantibodies. *Arthritis research and therapy*, **2012**, 14(2): s. 208.
3. **André F, Böckle BC.** Sjögren's syndrome. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology: JDDG*, **2022**, 20(7): s. 980-1002.
4. **Arai KI, Lee F, Miyajima A, Miyatake S, Arai N, ve ark.** Cytokines: coordinators of immune and inflammatory responses. *Annual review of biochemistry*, **1990**, 59(1): s. 783-836.
5. **Ariel A, Li PL, Wang W, Tang WX, Fredman G ve ark.** The docosatriene protectin D1 is produced by TH2 skewing and promotes human T cell apoptosis via lipid raft clustering. *The Journal of biological chemistry*, **2005**, 280(52): s. 43079-86.
6. **Arita M, Bianchini F, Aliberti J, Sher A, Chiang N ve ark.** Stereochemical assignment, antiinflammatory properties, and receptor for the omega-3 lipid mediator resolvin E1. *The Journal of experimental medicine*, **2005**, 201(5): s. 713-22.
7. **Austen KF, Pine J, Reter RE, Martin SP.** Samter's immunologic diseases (No. s 1041). Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins. **2001**.
8. **Ayar K, Tunç R, Pekel H, Esen HH, Küçük A ve ark.** Prevalence of sicca symptoms and Sjögren's syndrome in coeliac patients and healthy controls. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, **2020**, 49(3): s. 233-238,
9. **Baer AN, McAdams DeMarco M, Shiboski SC, Lam MY, Challacombe S ve ark.** Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) Research Groups. The SSB-positive/SSA-negative antibody profile is not associated with key phenotypic features of Sjögren's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*, **2015**, 74(8): s. 1557-61.
10. **Baimpa E, Dahabreh IJ, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM.** Hematologic manifestations and predictors of lymphoma development in primary Sjögren syndrome: clinical and pathophysiologic aspects. *Medicine (Baltimore)*, **2009**, 88(5): s. 284-293.
11. **Baimpa E, Dahabreh IJ, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM.** Hematologic manifestations and predictors of lymphoma development in primary Sjögren syndrome: clinical and patho physiologic aspects. *Medicine (Baltimore)*, **2009**, 88(5): s. 284-293.
12. **Baldini C, Pepe P, Quartuccio L, Priori R, Bartoloni E ve ark.** Primary Sjögren's syndrome as a multi-organ disease: impact of the serological profile on the clinical presentation of the disease in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology*, **2013**, 53(5): s. 839-44.
13. **Bannenberg GL, Chiang N, Ariel A, Arita M, Tjonahen E ve ark.** Molecular circuits of resolution: formation and actions of resolvins and protectins. *Journal of immunology*, **2005**, 174(7): s. 4345-55.
14. **Barnes TC, Anderson ME, Edwards SW, Moots RJ.** Neutrophil-derived reactive oxygen species in SSc. *Rheumatology (Oxford, England)*, **2012**, 51(7): s. 1166–1169.
15. **Barrera MJ, Bahamondes V, Sepúlveda D, Quest AF, Castro I ve ark.** Sjögren's syndrome and the epithelial target: a comprehensive review. *Journal of autoimmunity*, **2013**, 42: s. 7-18.
16. **Båve U, Nordmark G, Lövgren T, Rönnelid J, Cajander S ve ark.** Activation of the type I interferon system in primary Sjögren's syndrome: a possible etiopathogenic mechanism. *Arthritis and rheumatism*, **2005**, 52(4): s. 1185-95.
17. **Bazan NG.** Neuroprotectin D1 (NPD1): a DHA-derived mediator that protects brain and retina against cell injury-induced oxidative stress. *Brain Pathology*, **2005**, 15(2): s. 159–166.
18. **Bazan NG.** Neuroprotectin D1-mediated anti-inflammatory and survival signaling in stroke, retinal degenerations, and Alzheimer's disease. *Journal of lipid research*, **2009**, 50: s. 400–405.
19. **Bhaskar N, Kazuo M, Masashi H.** Physiological effects of eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA)—a review. *Food Reviews International*, **2006**, 22: s. 291-307.
20. **Bi Y, Chen J, Hu F, Liu J, Li M, Zhao L.** M2 Macrophages as a Potential Target for Antiatherosclerosis Treatment. *Neural Plasticity*, **2019**, 2019: s. 6724903.
21. **Birlik M, Akar S, Gurler O, Sari I, Birlik B ve ark.** Prevalence of primary Sjögren's syndrome in Turkey: a population-based epidemiological study. *International journal of clinical practice*, **2009**, 63: s. 954–961.
22. **Bolstad AI, Jonsson R.** Genetic aspects of Sjögren's syndrome. *Arthritis research*, **2002**, 4(6): s. 353–359.

23. **Bombardieri M, Argyropoulou OD, Ferro F, Coleby R, Pontarini E ve ark.** One year in review 2020: pathogenesis of primary Sjogren's syndrome. *Clinical and experimental rheumatology*, **2020**, 126(4): s. 3–9.
24. **Boras VV, Cikes N, Lukac J, Cekić-Arambasin A, Virag M ve ark.** The significance of salivary and serum interleukin 6 and basic fibroblast growth factor levels in patients with Sjögren's syndrome. *Collegium Antropologicum*, **2004**;28(2): s. 305-9.
25. **Bournia V-K, Vlachoyiannopoulos PG.** Subgroups of Sjögren syndrome patients according to serological profiles. *Journal of autoimmunity*, **2012**, 39(1-2): s. 15-26.
26. **Bowman S.** Primary Sjögren's Syndrome. *Lupus*, **2018**, 27: s. 32-35.
27. **Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R ve ark.** Sjögren syndrome. *Nature reviews. Disease primers*, **2016**, 7(2): s. 16047.
28. **Brito-Zerón P, Retamozo S, Ramos-Casals M.** Phenotyping Sjögren's syndrome: towards a personalised management of the disease. *Clinical and experimental rheumatology*, **2018**, 112(3): s. 198-209.
29. **Brito-Zerón P, Retamozo S, Ramos-Casals M.** Sjögren syndrome. *Medicina clinica*, **2023**, 160(4): s. 163-171.
30. **Canbulat Z, Özcan T.** Süt ürünlerinin eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) ile zenginleştirilmesi. *Türkiye*, **2008**, 10: s. 713-716.
31. **Carsons SE, Patel BC.** Sjogren Syndrome. Apr 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; **2023** Jan–. PMID: 28613703.
32. **Cay HF, Sezer I, Dogan S, Felek R, Aslan M.** (2012). Polymorphism in the TNF-alpha gene promoter at position -1031 is associated with increased circulating levels of TNF-alpha, myeloperoxidase and nitrotyrosine in primary Sjögren's syndrome. *Clinical and experimental rheumatology*, **2012**, 30(6): s. 843–849.
33. **Champey J, Corruble E, Gottenberg JE, Buhl C, Meyer T ve ark.** Quality of life and psychological status in patients with primary Sjögren's syndrome and sicca symptoms without autoimmune features. *Arthritis and rheumatism*, **2006**, 55(3): s. 451-7.
34. **Chen C, Liang Y, Zhang Z, Zhang Z, Yang Z.** Relationships between increased circulating YKL-40, IL-6 and TNF- $\alpha$  levels and phenotypes and disease activity of primary Sjögren's syndrome. *International Immunopharmacology*, **2020**, 88: s. 106878.
35. **Chen P, Fenet B, Michaud S, Tomczyk N, Véricel E ve ark.** Full characterization of PDX, a neuroprotectin/protectin D1 isomer, which inhibits blood platelet aggregation. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, **2009**, 583(21): s. 3478-84.
36. **Chivasso C, Sarrand J, Perret J, Delporte C, Soyfoo MS.** The Involvement of Innate and Adaptive Immunity in the Initiation and Perpetuation of Sjögren's Syndrome. *International journal of molecular sciences*, **2021**, 22(2): s. 658.
37. **Choi W, Lian C, Ying L, Kim GE, You IC, ve ark.** Expression of Lipid Peroxidation Markers in the Tear Film and Ocular Surface of Patients with Non-Sjogren Syndrome: Potential Biomarkers for Dry Eye Disease. *Current Eye Research*, **2016**, 41(9), 1143–1149.
38. **Cortina MS, He J, Russ T, Bazan NG, Bazan HE.** Neuroprotectin D1 restores corneal nerve integrity and function after damage from experimental surgery. *Investigative ophthalmology & visual science*, **2013**, 54(6): s. 4109-4116.
39. **Cutolo M, Sulli A, Serio B, Accardo S, Masi AT.** Estrogens, the immune response and autoimmunity. *Clinical and experimental rheumatology*, **1995**, 13(2): s. 217-226.
40. **Da Silva JA.** Sex hormones, glucocorticoids and autoimmunity: facts and hypotheses. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **1995**, 54(1): s. 6-16.
41. **Dafni UG, Tzioufas AG, Staikos P, Skopouli FN, Moutsopoulos HM.** Prevalence of Sjögren's syndrome in a closed rural community. *Annals Of Rheumatic Disease*, **1997**, 56(9): s. 521-5
42. **Daridon C, Devauchelle V, Hutin P, Berre RL, Martins-Carvalho C ve ark.** Aberrant expression of BAFF by B lymphocytes infiltrating the salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis and rheumatism*, **2007**, 56: s. 1134– 1144.
43. **Das UN.** Essential Fatty Acids and Their Metabolites in the Pathobiology of Inflammation and Its Resolution. *Biomolecules*, **2021**, 11(12): s. 1873.
44. **Delaleu N, Jonsson R, Koller MM.** Sjögren's syndrome. *European journal of oral sciences*, **2005**, 113(2): s. 101–113.
45. **Deshmukh US, Nandula SR, Thimmalapura PR, Scindia YM, Bagavant H.** Activation of innate immune responses through Toll-like receptor 3 causes a rapid loss of salivary gland function. *Journal*

- of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, **2009**, 38(1): s. 42-7.
46. **Deshmukh US, Nandula SR, Thimmalapura PR, Scindia YM, Bagavant H.** Activation of innate immune responses through Toll-like receptor 3 causes a rapid loss of salivary gland function. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, **2009**, 38: s. 42–7.
  47. **Dogan İ, Erten S, Sahin A, Isikoglu S, Neselioglu S ve ark.** (2020). Comparison of Oxidant and Antioxidant Parameters in Patients with Sjögren's Syndrome and Healthy Subjects. *Aktuelle Rheumatologie*, **2020**, 45(06): s. 577-582.
  48. **Dogru M, Kojima T, Simsek C, Tsubota K.** Potential Role of Oxidative Stress in Ocular Surface Inflammation and Dry Eye Disease. *Investigative ophthalmology & visual science*, **2018**, 59: s.163–168.
  49. **Dörner T, Hucko M, Mayet WJ, Trefzer U, Burmester GR, ve ark.** Enhanced membrane expression of the 52 kDa Ro(SS-A) and La(SS-B) antigens by human keratinocytes induced by TNF alpha. *Annals of the rheumatic diseases*, **1995**, 54(11): s. 904–909.
  50. **Duračková Z.** Some current insights into oxidative stress. *Physiological research*, **2010**, 59(4): s. 459–469.
  51. **Emamian ES, Leon JM, Lessard CJ, Grandits M, Baechler EC ve ark.** Peripheral blood gene expression profiling in Sjögren's syndrome. *Genes and immunity*, **2009**, 10(4): s. 285-96.
  52. Erel O. (2005). A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical biochemistry*, 38(12), 1103–1111.
  53. **Espinosa G, Ramos M, Hernández-Rodríguez J, Cid MC.** Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. *Diagnostico ve Tratamiento. Madrid, İspanya: Editoriyal Médica Panamericana.* **2014**, 1–27.
  54. **Fiche A, Menezes AV, Valerio CS, Horta MCR, Manzi FR.** Clinical, Imaging, and Laboratory Findings in Sjögren's Syndrome. *Compendium of continuing education in dentistry*, **2017**, 38(8): s. 520-525.
  55. **Flower RJ.** Prostaglandins, bioassay and inflammation. *British journal of pharmacology*, **2006**, 147: s.182–192.
  56. **Fox R.** Pathogenesis of Sjögren's syndrome. In: R Rich S Fleisher, B Kotzin, eds. *Clinical Immunology: Principles and Practice*. London: Harcourt Brace, **2001**, 89.1 –89.32.
  57. **Fox RI, Pearson G, Vaughan JH.** Detection of Epstein-Barr virus-associated antigens and DNA in salivary gland biopsies from patients with Sjögren's syndrome. *Journal of immunology*, **1986**, 137(10): s. 3162–3168.
  58. **Fox RI.** Sjögren's syndrome. *The Lancet*, **2005**, 366: s. 321–31.
  59. **Gabriel SE, Michaud K.** Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis research & therapy*, **2009**, 11(3): s. 229.
  60. **García-Carrasco M, Font J, Filella X, Cervera R, Ramos-Casals M ve ark.** Circulating levels of Th1/Th2 cytokines in patients with primary Sjögren's syndrome: correlation with clinical and immunological features. *Clinical and experimental rheumatology*, **2001**, 19(4): s. 411–415.
  61. **Gobbetti T, Ducheix S, le Faouder P, Perez T, Riols F ve ark.** Protective effects of n-6 fatty acids-enriched diet on intestinal ischaemia/reperfusion injury involve lipoxin A4 and its receptor. *British journal of pharmacology*, **2015**, 172(3): s. 910-23.
  62. **Godson C, Guiry P, Brennan E.** Lipoxin Mimetics and the Resolution of Inflammation. *Annual review of pharmacology and toxicology*, **2023**, 63: s. 429-448.
  63. **Gogus U, Smith C.** n-3 Omega fatty acids: a review of current knowledge. *International Journal of Food Science and Technology*, **2010**, 45(3): s. 417-436.
  64. **Gondran G, Fauchais A, Lambert M, Ly K, Launay D. ve ark.** Primary Sjögren's syndrome in men. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, **2008**, 37(4): s. 300-5.
  65. **Gøransson LG, Haldorsen K, Brun JG, Harboe E, Jonsson MV ve ark.** The point prevalence of clinically relevant primary Sjögren's syndrome in two Norwegian counties. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, **2011**, 40(3): s. 221-224.
  66. **Gottenberg JE.** Primary Sjögren's syndrome: pathophysiological, clinical and therapeutic advances. *Joint bone spine*, **2009**, 76(6): s. 591–594.
  67. **Goules AV, Kapsogeorgou EK, Tzioufas AG.** Insight into pathogenesis of Sjögren's syndrome: Dissection on autoimmune infiltrates and epithelial cells. *Clinical immunology*, **2017**, 182: s. 30–40.
  68. **Grisius MM, Bermudez DK, Fox PC.** Salivary and serum interleukin 6 in primary Sjögren's syndrome. *The Journal of rheumatology*, **1997**, 24(6): s.1089–1091.

69. **Groom J, Kalled SL, Cutler AH, Olson C, Woodcock SA ve ark.** Association of BAFF/BLyS overexpression and altered B cell differentiation with Sjogren's syndrome. *The Journal of Clinical Investigation*, **2002**, 109: s. 59–68.
70. **Hartamacı Yılmaz A.** Balık yağı içeren takviye ile multivitamin şurup kullanan çocuk hastalarda hastalık sıklığının karşılaştırılması (Master's thesis, İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü), **2019**.
71. **Hirano T, Akira S, Taga T, Kishimoto T.** Biological and clinical aspects of interleukin 6. *Immunology today*, **1990**, 11: s. 443-449.
72. **Hjelmervik TO, Petersen K, Jonassen I, Jonsson R, Bolstad AI.** Gene expression profiling of minor salivary glands clearly distinguishes primary Sjogren's syndrome patients from healthy control subjects. *Arthritis and rheumatism*, **2005**, 52: s. 1534–44.
73. **Hong S, Gronert K, Devchand P, Moussignac R-L, Serhan CN.** Novel docosatrienes and 17S-resolvins generated from docosahexaenoic acid in murine brain, human blood and glial cells: autacoids in anti-inflammation. *Journal of Biological Chemistry*, **2003**, 278: s.14677– 87.
74. **Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM.** Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation*, **1995**, 95(5): s. 2409-2415
75. **Humphreys-Beher G, Brayer J, Yamachika S, Peck AB, Jonsson R.** An alternative perspective to the immune response in autoimmune exocrinopathy: induction of functional quiescence rather than destructive autoaggression. *Scandinavian journal of immunology*, **1999**, 49(1): s. 7–10.
76. **Hung T, Pratt GA, Sundararaman B, Townsend MJ, Chaivorapol C ve ark.** The Ro60 autoantigen binds endogenous retroelements and regulates inflammatory gene expression. *Science (New York, NY)*, **2015**, 350(6259): s. 455-9.
77. **Hwang J, Chung SH, Jeon S, Kwok SK, Park SH ve ark.** Comparison of clinical efficacies of autologous serum eye drops in patients with primary and secondary Sjögren syndrome. *Cornea*. **2014**, 33(7): s. 663-7.
78. **Hwang S-M, Chung G, Kim YH, Park C-K.** The Role of Maresins in Inflammatory Pain: Function of Macrophages in Wound Regeneration. *International Journal of Molecular Sciences*, **2019**, 20(23): s. 5849.
79. **Ingegnoli F, Castelli R, Gualtierotti R.** (2013). Rheumatoid factors: clinical applications. *Disease markers*, **2013**, 35(6): s. 727–734.
80. **Ishimaru N, Arakaki R, Watanabe M, Kobayashi M, Miyazaki K ve ark.** Development of autoimmune exocrinopathy resembling Sjögren's syndrome in estrogen-deficient mice of healthy background. *The American journal of pathology*, **2003**, 163(4): s. 1481-90.
81. **Iwakiri D, Zhou L, Samanta M, Matsumoto M, Ebihara T ve ark.** Epstein-Barr virus (EBV)-encoded small RNA is released from EBV-infected cells and activates signaling from Toll-like receptor 3. *The Journal of experimental medicine*, **2009**, 28;206(10): s. 2091-9.
82. **Jabs T.** Reactive oxygen intermediates as mediators of programmed cell death in plants and animals. *Biochemical pharmacology*, **1999**, 57(3): s. 231–245.
83. **Janero DR.** Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury. *Free radical biology and medicine*, **1990**, 9(6): s. 515-540.
84. **Jerónimo E, Susana AP.** "Lipid-derived oxidation products." *Food Lipids*. Academic Press, **2022**. s. 231-253.
85. **Jin S, Sun S, Ling H, Ma J, Zhang X ve ark.** Protectin DX restores Treg/Th17 cell balance in rheumatoid arthritis by inhibiting NLRP3 inflammasome via miR-20a. *Cell death & disease*, **2021**, 12(3): s. 280.
86. **Jones DP.** Radical-free biology of oxidative stress. *American journal of physiology. Cell physiology*, **2008**, 295(4): s. C849–C868.
87. **Jonsson R.** Disease mechanisms in Sjögren's syndrome: What do we know? *Scandinavian journal of immunology*, **2022**, 95(3): s. e13145.
88. **Kabasakal Y, Kitapcioglu G, Turk T, Oder G, Durusoy R ve ark.** The prevalence of Sjögren's syndrome in adult women. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, **2006**, 35(5): s. 379-83.
89. **Kamachi M, Kawakami A, Yamasaki S, Hida A, Nakashima T ve ark.** Regulation of apoptotic cell death by cytokines in a human salivary gland cell line: distinct and synergistic mechanisms in apoptosis induced by tumor necrosis factor alpha and interferon gamma. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, **2002**, 139(1): s. 13-9.
90. **Kaneko N, Chen H, Perugino CA, Maehara T, Munemura R ve ark.** Cytotoxic CD8+ T cells may be drivers of tissue destruction in Sjögren's syndrome. *Scientific reports*, **2022**, 12(1), s. 15427.

91. **Kang HI, Fei HM, Saito I, Sawada S, Chen SL ve ark.** Comparison of HLA class II genes in Caucasoid, Chinese, and Japanese patients with primary Sjögren's syndrome. *The Journal of Immunology*, **1993**, 150: s. 3615-23.
92. **Kassan SS, Moutsopoulos HM.** Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Archives of internal medicine*, **2004**, 164(12): s. 1275-84.
93. **Kenchegowda S, He J, Bazan HEP.** Involvement of pigment epithelium-derived factor, docosahexaenoic acid and neuroprotectin D1 in corneal inflammation and nerve integrity after refractive surgery. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, **2013**, 88(1): s. 27-31.
94. **Klareskog L, Gregersen PK, Huizinga TW.** Prevention of autoimmune rheumatic disease: state of the art and future perspectives. *Annals of the rheumatic diseases*, **2010**, 69(12): s. 2062-6.
95. **Kohli P, Levy BD.** Resolvins and protectins: mediating solutions to inflammation. *British journal of pharmacology*, **2009**, 158(4): s. 960-71.
96. **Kovacs L, Marczinovits I, Gyorgy A, Toth GK, Dorgai L ve ark.** Clinical associations of autoantibodies to human muscarinic acetylcholine receptor 3(213-228) in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology* (Oxford, England), **2005**, 44(8): s. 1021-5.
97. **Kumagai S, Jikimoto T, Saegusa J.** Pathological roles of oxidative stress in autoimmune diseases. *Rinsho Byori*. **2003**, 51(2): s. 126-32.
98. **Kurimoto C, Kawano S, Tsuji G, Hatachi S, Jikimoto T ve ark.** Thioredoxin may exert a protective effect against tissue damage caused by oxidative stress in salivary glands of patients with Sjögren's syndrome. *The Journal of rheumatology*, **2007**, 34(10): s. 2035-2043.
99. **Lai Z, Yin H, Cabrera-Pérez J, Guimaro MC, Afione S ve ark.** Aquaporin gene therapy corrects Sjögren's syndrome phenotype in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2016**, 113(20): s. 5694-9.
100. **Lee YJ, Lin YC, Liao CC, Chang YS, Huang YH ve ark.** Using anti-malondialdehyde-modified peptide adduct autoantibodies in serum of taiwanese women to diagnose primary Sjögren's syndrome. *Clinical Biochemistry*, **2022**, 108: s. 27-41.
101. **Lehninger AL.** Biochemistry, Sec Ed, Worth Pub Inc, 444 Park Avenue South Newyork, **1975**, 10016.
102. **Levy BD, Bonnans C, Silverman ES, Palmer LJ, Marigowda G ve ark.** Severe Asthma Research Program, National Heart, Lung, and Blood Institute. Diminished lipoxin biosynthesis in severe asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*, **2005**, 172(7): s. 824-830.
103. **Levy BD, Clish CB, Schmidt B, Gronert K, Serhan CN.** Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution. *Nature immunology*, **2001**, 2(7): s. 612-9.
104. **Li R, Xie J, Kantor C, Koistinen V, Altieri DC ve ark.** A peptide derived from the intercellular adhesion molecule-2 regulates the avidity of the leukocyte integrins CD11b/CD18 and CD11c/CD18. *The Journal of cell biology*, **1995**, 129(4): s. 1143-53.
105. **Li X, Magenheimer BS, Xia S, Johnson T, Wallace DP ve ark.** A tumor necrosis factor- $\alpha$  mediated pathway promoting autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nature Medicine*, **2008**, 14(8): s. 863-868.
106. **Lim SA, Nam S, Kwok S-K, Park S-H, Chung S-H.** Serologic markers are associated with ocular staining score in primary Sjögren syndrome. *Cornea*, **2015**, 34(11): s. 1466-70.
107. **Limon M, Tezcan D, Gülcemal S, Yılmaz S, Akdam N.** Primer Sjögren sendromunda serolojik tetkiklerin tükrük bezi biyopsi derecesi ve klinik ilişkisinin değerlendirilmesi. *Journal of Contemporary Medicine*, **2019**, 9(4): s. 391-394.
108. **Luciano N, Valentini V, Calabrò A, Elefante E, Vitale A ve ark.** One year in review 2015: Sjögren's syndrome. *Clinical and experimental rheumatology*, **2015**, 33(2): s. 259-271.
109. **Malawista SE, de Boisfleury Chevance A, van Damme J, Serhan CN.** Tonic inhibition of chemotaxis in human plasma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2008**, 105(46): s. 17949-54.
110. **Manganelli P, Fietta P, Quaini F.** Hematologic manifestations of primary Sjögren's syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology*, **2006**, 24(4): s. 438-48.
111. **Marchalonis JJ, Schluter SF, Wilson L, Yocum DE, Boyer JT ve ark.** (1993). Natural human antibodies to synthetic peptide autoantigens: correlations with age and autoimmune disease. *Gerontology*, **1993**, 39(2): s. 65-79.
112. **Marcheselli VL, Mukherjee PK, Arita M, Hong S, Antony R ve ark.** Neuroprotectin D1/protectin D1 stereoselective and specific binding with human retinal pigment epithelial cells and neutrophils. *Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids*, **2010**, 82(1): s. 27-34.

113. **Mariette X, Roux S, Zhang J, Bengoufa D, Lavie F ve ark.** The level of BLYS (BAFF) correlates with the titre of autoantibodies in human Sjogren's syndrome. *Annals of Rheumatic Diseases*, **2003**, 62: s. 168–171
114. **Mariette X.** Lymphomas in patients with Sjögren's syndrome: review of the literature and pathophysiological hypothesis. *Leukemia and lymphoma*, **1999**, 33(1-2): s. 93–99.
115. **Marnett LJ.** Oxy radicals, lipid peroxidation and DNA damage. *Toxicology*, **2002**, 181: s. 219-222.
116. **Marson A, Housley WJ, Hafler DA.** Genetic basis of autoimmunity. *The Journal of clinical investigation*, **2015**, 125(6): s. 2234-41.
117. **Matsuno H, Yudoh K, Katayama R, Nakazawa F, Uzuki M, Sawai T ve ark.** The role of TNF-alpha in the pathogenesis of inflammation and joint destruction in rheumatoid arthritis (RA): a study using a human RA/SCID mouse chimera. *Rheumatology*, **2002**, 41(3): s. 329–337.
118. **Mavragani CP, Moutsopoulos HM.** The geoeidemiology of Sjogren's syndrome. *Autoimmunity Reviews*, **2010**, 9(5): s. A305–A310.
119. **McMurray RW.** Estrogen, prolactin, and autoimmunity: actions and interactions. *International immunopharmacology*, **2001**, 1(6): s. 995-1008.
120. **Mease PJ.** Tumour necrosis factor (TNF) in psoriatic arthritis: pathophysiology and treatment with TNF inhibitors. *Annals of the rheumatic diseases*, **2002**, 61(4): s. 298–304.
121. **Mitsias DI, Tzioufas AG, Veiopoulou C, Zintzaras E, Tassios IK ve ark.** The Th1/Th2 cytokine balance changes with the progress of the immunopathological lesion of Sjogren's syndrome. *Clinical and experimental immunology*, **2002**, 128(3): s. 562-8.
122. **Miyagawa S, Shinohara K, Nakajima M, Kidoguchi K, Fujita T ve ark.** Polymorphisms of HLA class II genes and autoimmune responses to Ro/SS-A-La/SS-B among Japanese subjects. *Arthritis and rheumatism*, **1998**, 41(5): s. 927–934.
123. **Miyata T, Ishiguro N, Yasuda Y, Ito T, Nangaku M ve ark.** Increased pentosidine, an advanced glycation end product, in plasma and synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and its relation with inflammatory markers. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **1998**, 244(1): s. 45-9.
124. **Mukherjee PK, Marcheselli VL, Serhan CN, Bazan NG.** Neuroprotectin D1: a docosahexaenoic acid-derived docosatriene protects human retinal pigment epithelial cells from oxidative stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **2004**, 101(22): s. 8491–8496.
125. **Mukhopadhyay S, Sen S, Majhi B, Das KP, Kar M.** Methyl glyoxal elevation is associated with oxidative stress in rheumatoid arthritis. *Free Radical Research*, **2007**, 41(5): s. 507-14.
126. **Nair JJ, Singh TP.** Sjogren's syndrome: Review of the aetiology, Pathophysiology & Potential therapeutic interventions. *Journal of clinical and experimental dentistry*, **2017**, 9(4): s. e584-e589.
127. **Narazaki M, Tanaka T, Kishimoto T.** The role and therapeutic targeting of IL-6 in rheumatoid arthritis. *Expert review of clinical immunology*, **2017**, 13(6): s. 535-551.
128. **Nathan C.** Points of control in inflammation. *Nature*, **2002**, 420(6917): s. 846–852.
129. **Negrini S, Emmi G, Greco M, Borro M, Sardanelli F ve ark.** Sjögren's syndrome: a systemic autoimmune disease. *Clinical and experimental medicine*, **2022**, 22(1): s. 9–25.
130. **Nelson JW, Leigh NJ, Mellas RE, McCall AD, Aguirre A ve ark.** ALX/FPR2 receptor for RvD1 is expressed and functional in salivary glands. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* **2014**, 306: s. C178–C185.
131. **Nguyen CQ, Hu MH, Li Y, Stewart C, Peck AB.** Salivary gland tissue expression of interleukin-23 and interleukin-17 in Sjögren's syndrome: findings in humans and mice. *Arthritis & Rheumatology*, **2008** 58(3): s. 734-43.
132. **Nizamhoğlu, M.** Lipidler “Biyokimya” Birinci Baskı. Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınevi Ünitesi, **1998**, s. 216-264.
133. **Nocturne G, Mariette X.** Advances in understanding the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome. *Nature reviews. Rheumatology*, **2013**, 9(9): s. 544–556.
134. **Norheim KB, Jonsson G, Harboe E, Hanasand M, Gøransson L ve ark.** Oxidative stress, as measured by protein oxidation, is increased in primary Sjögren's syndrome. *Free radical research*, **2012**, 46(2): s. 141–146.
135. **Nossent JC, Rischmueller M, Lester S.** Low copy number of the Fc-γ receptor 3B gene FCGR3B is a risk factor for primary Sjogren's syndrome. *The Journal of rheumatology*, **2012**, 39(11): s. 2142-2147.
136. **Odusanwo O, Chinthamani S, McCall A, Duffey ME, Baker OJ.** Resolvin D1 prevents TNF-α-mediated disruption of salivary epithelial formation. *American journal of physiology. Cell physiology*, **2012**, 302(9): s. C1331–C1345.

137. **Ogawa N, Dang H, Lazaridis K, McGuff HS, Aufdemorte TB ve ark.** Analysis of transforming growth factor beta and other cytokines in autoimmune exocrinopathy (Sjögren's syndrome). *Journal of interferon & cytokine research: the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research*, **1995**, 15(9): s. 759–767.
138. **Ou TT, Lin CH, Lin YC, Li RN, Tsai WC ve ark.** IkappaBalpha promoter polymorphisms in patients with primary Sjögren's syndrome. *Journal of clinical immunology*, **2008**, 28(5): s. 440-4.
139. **Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z.** Oksidatif stres ve hücre içi lipid, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, **2015**, 6(3): s. 331-336.
140. **Özdemir RBÖ, Gündüz ÖS, Özdemir AT, Akgül Ö.** Low levels of pro-resolving lipid mediators lipoxin-A4, resolvin-D1 and resolvin-E1 in patients with rheumatoid arthritis. *Immunology Letters*, **2020**, 227: s. 34-40.
141. **Papiris SA, Maniati M, Constantopoulos SH, Roussos C, Moutsopoulos HM ve ark.** Lung involvement in primary Sjögren's syndrome is mainly related to the small airway disease. *Annals of the rheumatic diseases*, **1999**, 58(1): s. 61-4.
142. **Patel R, Shahane A.** The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clinical epidemiology*, **2014**, 6: s. 247–255.
143. **Perretti M, Norling LV.** Actions of SPM in regulating host responses in arthritis. *Molecular aspects of medicine*, **2017**, 58: s. 57-64.
144. **Petasis NA, Yang R, Winkler JW, Zhu M, Uddin J ve ark.** Stereocontrolled total synthesis of neuroprotectin D1 / protectin D1 and its aspirin-triggered stereoisomer. *Tetrahedron Letters*, **2012**, 53(14): s. 1695-1698.
145. **Pflugfelder SC, Crouse CA, Monroy D, Yen M, Rowe M ve ark.** Epstein-Barr virus and the lacrimal gland pathology of Sjögren's syndrome. *The American journal of pathology*, **1993**, 143(1): s. 49-64.
146. **Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N ve ark.** Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Rheumatic Diseases*, **2015**, 74: s. 1983–1989.
147. **Quartuccio L, Baldini C, Bartoloni E, Priori R, Carubbi F ve ark.** Anti-SSA/SSB-negative Sjögren's syndrome shows a lower prevalence of lymphoproliferative manifestations, and a lower risk of lymphoma evolution. *Autoimmunity reviews*, **2015**, 14(11): s. 961019-22.
148. **Quartuccio L, Baldini C, Bartoloni E, Priori R, Carubbi F ve ark.** Anti-SSA/SSB-negative Sjögren's syndrome shows a lower prevalence of lymphoproliferative manifestations, and a lower risk of lymphoma evolution. *Autoimmunity Reviews*, **2015**, 14(11): s. 1019-22.
149. **Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, Bootsma H, De Vita S ve ark.** EULAR-Sjögren Syndrome Task Force Group. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Annals of the rheumatic diseases*, **2020**, 79(1): s. 3-18.
150. **Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A ve ark.** Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)*, **2008**, 87(4): s. 210-219.
151. **Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J.** Primary Sjögren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Annals of the rheumatic diseases*, **2005**, 64(3): s. 347-54.
152. **Retamozo S, Akasbi M, Brito-Zeron P, Bosch X, Bove A ve ark.** AntiRo52 antibody testing influences the classification and clinical characterisation of primary Sjogren's syndrome. *Clinical and experimental rheumatology*, **2012**, 30(5): s. 686-92.
153. **Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB.** Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked?. *Free radical biology & medicine*, **2010**, 49(11): s. 1603–1616.
154. **Risselada AP, Kruize AA, Goldschmeding R, Lafeber FP, Bijlsma JW ve ark.** The prognostic value of routinely performed minor salivary gland assessments in primary Sjögren's syndrome. *Annals of Rheumatic Diseases*, **2014**, 73(8): s. 1537-40.
155. **Rivera TL, Izmirly PM, Birnbaum BK, Byrne P, Brauth JB ve ark.** Disease progression in mothers of children enrolled in the Research Registry for Neonatal Lupus. *Annals of the rheumatic diseases*, **2009**, 68(6): s. 828-35.
156. **Roede JR, Stewart BJ, Petersen DR.** Hepatotoxicity of Reactive Aldehydes Comprehensive *Toxicology*, **2010**, 9: s. 581-594. (2010).
157. **Roescher N, Tak PP, Illei GG.** Cytokines in Sjogren's syndrome: potential therapeutic targets. *Annals of the rheumatic diseases*, **2010**, 69(6): s. 945-8.
158. **Roescher N, Tak PP, Illei GG.** Cytokines in Sjögren's syndrome. *Oral diseases*, **2009** 15(8): s. 519-26.
159. **Romano M, Recchia I, Recchiuti A.** Lipoxin receptors. *TheScientificWorldJournal*, **2007**, 7: s. 1393–1412.

160. **Romano M.** Lipoxin and aspirin-triggered lipoxins. *TheScientificWorldJournal*, **2010**, 10: s. 1048–1064.
161. **Rose-John S.** IL-6 trans-signaling via the soluble IL-6 receptor: importance for the pro-inflammatory activities of IL-6. *International journal of biological sciences*, **2012**, 8(9): s. 1237.
162. **Rose-John, S.** Therapeutic targeting of IL-6 trans-signaling. *Cytokine*, **2021**, 144: s. 155577.
163. **Ryo K, Yamada H, Nakagawa Y, Tai Y, Obara K. ve ark.** Possible involvement of oxidative stress in salivary gland of patients with Sjogren's syndrome. *Pathobiology: journal of immunopathology, molecular and cellular biology*, **2006**, 73(5): s. 252–260.
164. **Saito-Sasaki N, Sawada Y, Nakamura M.** Maresin-1 and Inflammatory Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **2022**, 23(3): s. 1367.
165. **Sandıkçı SC, Özışler C.** Primer Sjögren Sendromu Hastalarında Nötrofil/Lenfosit ve Trombosit/Lenfosit Oranlarının Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri. Tıp Bilimleri Dergisi*, **2020**, 40(3): s. 313-319
166. **Sanmartí R, Ruiz-Esquide V, Hernández MV.** Rheumatoid arthritis: a clinical overview of new diagnostic and treatment approaches. *Current topics in medicinal chemistry*, **2013**, 13(6): s. 698-704.
167. **Saroux A, Pers JO, Devauchelle-Pensec V.** Treatment of primary Sjögren syndrome. *Nature Reviews Rheumatology*, **2016**, 12(8): s. 456-71.
168. **Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S.** The pro-and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, **2011**, 1813(5): s. 878-888.
169. **Schulte-Pelkum J, Fritzler M, Mahler M.** Latest update on the Ro/SS-A autoantibody system. *Autoimmunity reviews*, **2009**, 8(7): s. 632-637.
170. **Scofield RH.** Autoantibodies as predictors of disease. *Lancet (London, England)*, **2004**, 363(9420): s. 1544–1546.
171. **Scofield RH.** Autoantibodies as predictors of disease. *Lancet*, **2004**, 363(9420): s. 1544-1546.
172. **Selmi C, Gershwin ME.** Chronic Autoimmune Epithelitis in Sjögren's Syndrome and Primary Biliary Cholangitis: A Comprehensive Review. *Rheumatology and therapy*, **2017**, 4(2): s. 263-279.
173. **Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE.** Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nature Reviews Rheumatology*, **2008**, 8(5): s. 349-61.
174. **Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE.** Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nature reviews. Immunology*, **2008**, 8(5): s. 349-61.
175. **Serhan CN, Clish CB, Brannon J, Colgan SP, Chiang N ve ark.** Novel functional sets of lipid-derived mediators with antiinflammatory actions generated from omega-3 fatty acids via cyclooxygenase 2-nonsteroidal antiinflammatory drugs and transcellular processing. *The Journal of experimental medicine*, **2000**, 192(8): s. 1197-204.
176. **Serhan CN, Dalli J, Colas RA, Winkler JW, Chiang N.** Protectins and maresins: New pro-resolving families of mediators in acute inflammation and resolution bioactive metabolome. *Biochimica et biophysica acta*, **2015**, 1851(4): s. 397-413.
177. **Serhan CN, Gotlinger K, Hong S, Lu Y, Siegelman J ve ark.** Anti-inflammatory actions of neuroprotectin D1/protectin D1 and its natural stereoisomers: assignments of dihydroxy-containing docosatrienes. *The Journal of Immunology*, **2006**, 176: s. 1848– 59.
178. **Serhan CN, Hamberg M, Samuelsson B.** Lipoxins: novel series of biologically active compounds formed from arachidonic acid in human leukocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **1984**, 81(17): s. 5335-9.
179. **Serhan CN, Hong S, Gronert K, Colgan SP, Devchand PR, Mirick G ve ark.** Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter pro-inflammation signals. *Journal of Experimental Medicine*, **2002**, 196: s. 1025–37.
180. **Serhan CN, Samuelsson B.** Lipoxins: a new series of eicosanoids (biosynthesis, stereochemistry, and biological activities). *Advances in experimental medicine and biology*, **1988**, 229: s. 1–14.
181. **Serhan CN, Savill J.** Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nature immunology*, **2005**, 6(12): s. 1191-7.
182. **Serhan CN.** Lipoxins and aspirin-triggered 15-epi-lipoxins are the first lipid mediators of endogenous anti-inflammation and resolution. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*, **2005**, 73(3-4): s. 141-62.
183. **Serhan CN.** Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature*, **2014**, 510(7503): s. 92–101.
184. **Serhan CN.** Resolution phase of inflammation: novel endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators and pathways. *Annual review of immunology*, **2007**, 25: s. 101-37.

185. **Serhan CN.** Treating inflammation and infection in the 21st century: new hints from decoding resolution mediators and mechanisms. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, **2017**, 31(4): s. 1273-1288.
186. **Seror R, Ravaud P, Mariette X, Bootsma H, Theander E ve ark.** EULAR Sjögren's Task Force. EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjögren's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*, **2011**, 70(6): s. 968-72.
187. **Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M ve ark.** 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis and rheumatology*, **2017**, 69(1): s. 35-45.
188. **Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S ve ark.** American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care & Research Journal*, **2012**, 64(4): s. 475-87.
189. **Soto-Rojas AE, Kraus A.** The oral side of Sjögren syndrome. Diagnosis and treatment. A review. *Archives of medical research*, **2002**, 33(2): s. 95-106.
190. **Sousa LP, Pinho V, Teixeira MM.** Harnessing inflammation resolving-based therapeutic agents to treat pulmonary viral infections: What can the future offer to COVID-19?. *British journal of pharmacology*, **2020**, 177(17): s. 3898–3904.
191. **Spite M, Clària J, Serhan CN.** Resolvins, specialized proresolving lipid mediators, and their potential roles in metabolic diseases. *Cell Metabolism*, **2014**, 19(1): s. 21-36.
192. **Spite M, Summers L, Porter TF, Srivastava S, Bhatnagar A ve ark.** Resolvin D1 controls inflammation initiated by glutathione-lipid conjugates formed during oxidative stress. *British Journal of Pharmacology*, **2009**, 158(4): s. 1062–1073.
193. **Srinivasan S, Slomovic AR.** Sjögren syndrome. *Comprehensive ophthalmology update*, **2007**, 8(4), 205–212.
194. **Steinman RM, Hemmi H.** Dendritic cells: translating innate to adaptive immunity. *Current topics in microbiology and immunology*, **2006**, 311: s. 17-58.
195. **Stojan G, Baer AN, Danoff SK.** Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Current allergy and asthma reports*, **2013**, 13(4): s. 354-60.
196. **Sun Y-P, Oh SF, Uddin J, Yang R, Gotlinger K ve ark.** Resolvin D1 and its aspirin-triggered 17R epimer: stereochemical assignments, anti-inflammatory properties and enzymatic inactivation. *Journal of Biological Chemistry*, **2007**, 282: s. 9323– 34.
197. **Swiecki M, Colonna M.** Unraveling the functions of plasmacytoid dendritic cells during viral infections, autoimmunity, and tolerance. *Immunological reviews*, **2010**, 234(1): s. 142-62.
198. **Szczerba BM, Kaplonek P, Wolska N, Podsiadlowska A, Rybakowska PD ve ark.** Interaction between innate immunity and Ro52-induced antibody causes Sjögren's syndrome-like disorder in mice. *Annals of the rheumatic diseases*, **2016**, 75(3): s. 617-22.
199. **Szodoray P, Alex P, Brun JG, Centola M, Jonsson R.** (2004). Circulating Cytokines in Primary Sjögren's Syndrome Determined by a Multiplex Cytokine Array System. *Scandinavian Journal of Immunology*, **2004**, 59(6): s. 592-9.
200. **Szodoray P, Alex P, Jonsson MV, Knowlton N, Dozmorov I ve ark.** Distinct profiles of Sjögren's syndrome patients with ectopic salivary gland germinal centers revealed by serum cytokines and BAFF. *Clinical immunology*, **2005**, 117(2): s. 168-176.
201. **Szodoray P, Papp G, Horvath IF, Barath S, Sipka S ve ark.** Cells with regulatory function of the innate and adaptive immune system in primary Sjögren's syndrome. *Clinical and Experimental Immunology*, **2009**, 157(3): s. 343-9.
202. **Tabbara KF, Vera-Cristo CL.** Sjögren syndrome. *Current opinion in ophthalmology*, **2000**, 11(6): s. 449-54.
203. **Theander E, Jacobsson LT.** Relationship of Sjögren's syndrome to other connective tissue and autoimmune disorders. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, **2008**, 34(4): s. 935-47.
204. **Toprak SK.** Primer Sjögren Sendromunda Hematolojik Bulgular. *Turkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics*, **2012**, 5(1).
205. **Troster H, Metzger TE, Semsei I, Schwemmle M, Winterpacht A ve ark.** One gene, two transcripts: isolation of an alternative transcript encoding for the autoantigen La/SS-B from a cDNA library of a patient with primary Sjögren's syndrome. *The Journal of experimental medicine*. **1994**, 180(6): s. 2059-67.

206. **Tsai WC, Kalyanaraman C, Yamaguchi A, Holinstat M, Jacobson MP ve ark.** In Vitro Biosynthetic Pathway Investigations of Neuroprotectin D1 (NPD1) and Protectin DX (PDX) by Human 12-Lipoxygenase, 15-Lipoxygenase-1, and 15-Lipoxygenase-2. *Biochemistry*, **2021**, 60(22): s. 1741-1754.
207. **Tzioufas AG, Voulgarelis M.** Update on Sjögren's syndrome autoimmune epithelitis: from classification to increased neoplasias. *Best practice and research. Clinical rheumatology*, **2007**, 21(6): s. 989–1010.
208. **van der Pol A, van Gilst WH, Voors AA, van der Meer P.** Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future. *European Journal of Heart Failure*, **2019**, 21(4): s. 425-435.
209. **Van Dyke TE, Serhan CN.** Resolution of inflammation: a new paradigm for the pathogenesis of periodontal diseases. *Journal of dental research*, **2003**, 82(2): s. 82–90.
210. **Van Dyke TE.** Cellular and molecular susceptibility determinants for periodontitis. *Periodontology 2000*, **2007**, 45: s. 10–13.
211. **Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL ve ark.** Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Annals of Rheumatic Diseases*, **2002**, 61(6): s. 554-8
212. **Vitali C.** Classification criteria for Sjögren's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*, **2003**, 62(1): s. 94–95.
213. **Vosters JL, Yin H, Roescher N, Kok MR, Tak PP ve ark.** Local expression of tumor necrosis factor-receptor 1:immunoglobulin G can induce salivary gland dysfunction in a murine model of Sjögren's syndrome. *Arthritis research & therapy*, **2009**, 11(6): s. R189.
214. **Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, Moutsopoulos HM.** Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjögren's Syndrome. *Arthritis and rheumatism*, **1999**, 42(8): s. 1765–1772.
215. **Voulgarelis M, Tzioufas AG.** Pathogenetic mechanisms in the initiation and perpetuation of Sjögren's syndrome. *Nature Reviews Rheumatology*, **2010**, 6(9): s. 529–537.
216. **Wakamatsu E, Matsumoto I, Yasukochi T, Naito Y, Goto D ve ark.** Overexpression of phosphorylated STAT-1alpha in the labial salivary glands of patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis & Rheumatology*, **2006**, 54(11): s. 3476-84.
217. **Wakamatsu TH, Dogru M, Matsumoto Y, Kojima T, Kaido M ve ark.** Evaluation of lipid oxidative stress status in Sjögren syndrome patients. *Investigative ophthalmology & visual science*, **2013**, 54(1): s. 201-10.
218. **Wang F, Huang S, Xia H, Yao S.** Specialized pro-resolving mediators: It's anti-oxidant stress role in multiple disease models. *Molecular Immunology*, **2020**, 126: s. 40-45.
219. **Wang M, Zhou J, Pallarés N, Ferrer E, Berrada H ve ark.** Dietary oxidized lipids. *In Food Lipids 2022*, (pp. 349-380). Academic Press.
220. **Wang YH, Li Y, Wang JN, Zhao QX, Jin J ve ark.** Maresin 1 Attenuates Radicular Pain Through the Inhibition of NLRP3 Inflammasome-Induced Pyroptosis via NF-κB Signaling. *Frontiers in Neuroscience*, **2020**, 14: s. 831.
221. **Westhoff G, Zink A.** Epidemiology of primary Sjogren's syndrome. *Zeitschrift für Rheumatologie*, **2010**, 69: s. 41–49.
222. **Willrich MA, Murray DL, Snyder MR.** Tumor necrosis factor inhibitors: clinical utility in autoimmune diseases. *Translational research: the journal of laboratory and clinical medicine*, **2015**, 165(2): s. 270-82.
223. **Yamamoto K.** Pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Autoimmunity reviews*, **(2003)**, 2(1): s. 13–18.
224. **Yang Z, Liang Y, Zhong R.** Is identification of anti-SSA and/or -SSB antibodies necessary in serum samples referred for antinuclear antibodies testing?. *Journal of clinical laboratory analysis*, **2012**, 26(6): s. 447-51.
225. **Yazısiz V, Arslan G, Ozbudak IH, Turker S, Erbasan F ve ark.** Lung involvement in patients with primary Sjögren's syndrome: what are the predictors? *Rheumatology International*, **2010**, 30(10): s. 1317–24.
226. **Yellepeddi VK, Parashar K, Dean SM, Watt KM, Constance JE ve ark.** Predicting Resolvin D1 Pharmacokinetics in Humans with Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling. *Clinical and translational science*, **2021**, 14(2): s. 683–691.
227. **Yıldız F, Gökmen O.** (2021). Haematologic indices and disease activity index in primary Sjogren's syndrome. *International Journal of Clinical Practice*, **2021**, 75(3): s. e13992.
228. **Yilmaz CN, Gemcioglu E, Baser S, Erten S, Erel O.** Thiol/disulfide homeostasis impaired in patients with primary Sjögren's syndrome. *Journal of medical biochemistry*, **2021**, 40(3): s. 270–276.

229. **Zheng L, Zhang Z, Yu C, Yang C.** Expression of Toll-like receptors 7, 8, and 9 in primary Sjögren's syndrome. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 2010, 109(6): s. 844-50.
230. **Zhou J, Kawai T, Yu Q.** Pathogenic role of endogenous TNF- $\alpha$  in the development of Sjögren's-like sialadenitis and secretory dysfunction in non-obese diabetic mice. *Laboratory Investigation*, **2017**, 97(4): s. 458-467.
231. **Zhou YQ, Liu Z, Liu ZH, Chen SP, Li M.** Interleukin-6: an emerging regulator of pathological pain. *Journal of neuroinflammation*, **2016**, 13(1): s. 1-9.
232. **Grotto D, Maria LS, Valentini J, Paniz C, Schmitt G ve ark.** Importance of the lipid peroxidation biomarkers and methodological aspects for malondialdehyde quantification. *Quimica Nova*, **2009**, 32: 169-174.



# EKLER

## EK-1

HATAY MKÜ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Sjögren sendromunda ileri basamak lipid mediyatörleri ile oksidatif setres ilişkisinin incelenmesi
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2022/07

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	MKÜ TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR E OTİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	MKÜ Alahan Kampüsü Antakya HATAY
	TELEFON	0326 245 51 14
	FAKS	0326 245 51 14
	E-POSTA	tipetik@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr.Öğr. Üyesi Serdar DOĞAN'ın (Müge HİLOOĞLU'nun yüksek lisans tezi)			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	HMKÜ Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
		Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLAR ARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı Prof.Dr.Nazan SAVAŞ  
İmza:

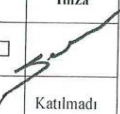



HATAY MKÜ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

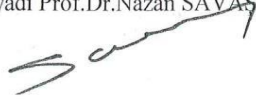
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Sjögren sendromunda ileri basamak lipid mediyatörleri ile oksidatif setres ilişkisinin incelenmesi
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2022/07

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	20/01/2022-04	1
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU		1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU		1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 18	Tarih: 20/01/2022		
	<p><b>KARAR 18-</b> Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Dr.Öğr. Üyesi Serdar DOĞAN'ın (Müge HİLOOĞLU'nun yükseklisans tezi) "Sjögren sendromunda ileri basamak lipid mediyatörleri ile oksidatif setres ilişkisinin incelenmesi" isimli çalışması görüşülmüş olup; çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve etik kurallara uygun bulunmuş olup; çalışmanın finans kaynağı olarak gösterilen, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nden (BAP) araştırmaya maddi anlamda destek verildiğine dair gerekli belgeler Kurulumuza ulaştıktan sonra Çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.</p>			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	PROF.DR.NAZAN SAVAŞ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Prof.Dr. Nazan SAVAŞ	Halk Sağlığı	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Aydın KALACI	Ortopedi ve Travmatoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof.Dr. Burçin ÖZER	Tıbbi Mikrobiyoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç.Dr. Neslihan PINAR	Tıbbi Farmakoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı Prof.Dr.Nazan SAVAŞ  
İmza:

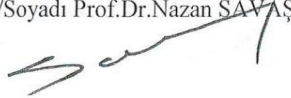


HATAY MKÜ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Sjögren sendromunda ileri basamak lipid mediyatörleri ile oksidatif setres ilişkisinin incelenmesi							
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		2022/07							
Prof.Dr.Erhan YENGİL	Aile Hekimliği	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K □	E □	H ✓	E ✓	H □	
Av.Nefise Yeşil YILDIZ	Hukuk	MKÜ Hukuk Müşavirliği	E ✓	K □	E □	H ✓	E ✓	H □	N.Y.
Gül Ayşe GÜLPINAR	Öğretmen	Milli Eğitim Bakanlığı Hacılar İlköğretim Okulu	E □	K ✓	E □	H ✓	E ✓	H □	C.Ç.
İbrahim PARA	Bilgisayar	Esnaf	E ✓	K □	E □	H ✓	E ✓	H □	
Hakan BORAZAN	Öğretmen	Milli Eğitim Bakanlığı İslahiye Yeşilyurt İlköğretim Okulu	E ✓	K □	E □	H ✓	E ✓	H □	
Dr. Öğr. Üyesi Müge ÖZSAN YILMAZ	İç Hastalıkları	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E □	K ✓	E □	H ✓	E ✓	H □	
Doç. Dr. Mehmet Hanifi KOKAÇYA	Ruh Sağlığı	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K □	E ✓	H □	E ✓	H □	
Dr.Öğr.Üyesi Uğur KOÇAK	Adli Tıp	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K □	E □	H ✓	E ✓	H □	Uğur Koçak
Dr. Öğr. Üyesi İbrahim KAHRAMAN	Biyofizik	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K □	E □	H ✓	E □	H ✓	Katılmadı
Dr.Öğr. Üyesi Umut BAKKALOĞLU	Fizyoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K □	E □	H ✓	E □	H ✓	Katılmadı

\*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı Prof.Dr.Nazan SAVAŞ  
İmza:



## ÖZGEÇMİŞ

İlk, orta ve lise öğrenimini Hatay'da tamamladı. 2009 yılında Bozok Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü'nü kazandı ve 2016 yılında mezun oldu. Lisans eğitiminin devam ettiği 2015 yılında Yozgat Bozok Üniversitesi Eğitim Fakültesi'nde formasyon eğitimini başarıyla tamamladı. 2016 yılında Yozgat Bozok Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı'nda başladığı Yüksek Lisans öğrenimi 2019 yılında tamamladı. 2020 yılında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Biyokimya ve Genetik Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladı.