

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

SJÖGREN SENDROMUNDA SİGLEC DÜZEYLERİ

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Alper TURMUŞ**

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Ahmet KARATAŞ**

**ELAZIĞ
2021**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Doç. Dr. Nevzat GÖZEL

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

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

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet KARATAŞ _____ **Danışman**

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

_____	
_____	
_____	
_____	
_____	

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin hazırlanması aşamasında sağladığı sınırsız destekten dolayı tez danışmanım değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Karataş'a, ayrıca tez çalışmamda öneri ve deneyimlerini paylaşarak destek olan başta Prof. Dr. Süleyman Serdar KOCA olmak üzere Prof. Dr. Süleyman AYDIN, Prof. Dr. Ferda DAĞLI ve Dr. Öğr. Üyesi Ramazan Fazıl AKKOÇ'a şükranlarımı sunarım. Eğitimime verdikleri katkıdan dolayı İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine, asistan arkadaşlarıma ve çalışmam sırasında küçük veya büyük yardımını esirgemeyen herkese teşekkür ederim. Son olarak anneme, babama, kardeşlerime, her an yanımda olan sevgili eşim Pınar TURMUŞ ve gülüşüyle dünyamı gül bahçesine çeviren ömrüme anlam katan oğlum Alperen Bayram'a sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

ÖZET

Siglec'ler (Sialic acid-binding immunoglobulin-like lectins) esas olarak sialik aside bağlanarak etki gösteren hücre yüzey proteinleridir. İmmünglobulin benzeri lektin ailesine aittirler. Sıklıkla bağışıklık hücrelerinin yüzeyinde bulunurlar. Siglec'lerin özellikle doğal ve kazanılmış immünitinin düzenlenmesinde rol aldıkları bilinmektedir.

Takipli 30 pirimer sjögren sendromu (PSS), 30 sistemik lupus eritematoz (SLE) tanılı hasta ve 30 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. PSS, SLE ve kontrol grubundan oluşan toplam 90 katılımcıdan siglec-1, siglec-2, siglec-10 düzeylerini ölçmek üzere serum ve tükürük örnekleri alındı. ELISA ölçümleri kitlerin kataloglarında belirtilen çalışma prosedürlerine uygun olarak çalışıldı. Veriler uygun istatistiksel analiz kullanılarak değerlendirildi ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ayrıca PSS tanılı ve çalışmaya alınan hastaların daha önceden yapılmış ve patoloji arşivinde bulunan tükürük bezi doku örneklerinden siglec-1, siglec-2, siglec-10 ekspresyonları immünohistokimyasal boyanarak değerlendirildi.

Çalışmaya dahil ettiğimiz gruplar arasında yalnızca tükürük siglec-10 değeri açısından anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ($p = 0.006$). Bu farklılığın ise SLE grubu ile kontrol grubu arasındaki farktan kaynaklandığı ve SLE grubunun değerinin kontrol grubunun değerinden yüksek olduğu belirlenmiştir (SLE-kontrol için $p = 0.005$).

Pirimer sjögren sendromlu hastalarda Chisolm Masson'a göre yapılan patolojik grade ve serum siglec değerleri açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p > 0.05$).

Pirimer sjögren sendromlu hastaların histopatolojik değerlendirme sonucu ile serum ve tükürük siglec değerleri ile aktivasyon indeksi değeri açısından anlamlı farklılık olmadığı bulunmuştur ($p > 0.05$).

Sonuç olarak siglec düzeylerinin immünite kökenli hastalıklarda değişebileceği ancak daha detaylı ve geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Sjögren sendromu, Sistemik lupus eritematoz, Siglec

ABSTRACT

SIGLEC LEVELS IN SJOGREN SYNDROME

Siglecs (Sialic acid-binding immunoglobulin-like lectins) are cell surface proteins receptors by binding mainly to sialic acid. They belong to immunoglobulin-like lectin family. They are often found on the surface of immune cells. Siglecs are known to play a role in the regulation of innate and adaptive immunity.

Thirty followed-up patients with primary Sjogren's syndrome (PSS), 30 patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and 30 healthy control group were included in this study. In order to measure Siglec-1, Siglec-2 and Siglec-10 levels, serum and saliva samples were taken from a total of 90 participants consisting of PSS, SLE and control group. ELISA measurements were performed in accordance with the operating procedures specified in the kits' catalogs. Data have been evaluated using appropriate statistical analysis and $p < 0.05$ was considered statistically significant. In addition, siglec-1, siglec-2 and siglec-10 expressions were evaluated by immune histochemical staining from salivary gland tissue samples from the patients who diagnosed with PSS and included in the study.

It was observed that there was a significant difference between the groups we included in the study only in terms of the Siglec-10 value of saliva ($p = 0.006$). It was determined that this difference was due to the difference between the SLE group and the control group, and the value of the SLE group was higher than the value of the control group ($p = 0.005$ for SLE-Control).

According to Chisolm Masson Grading, no significant difference was observed in patients with Primer sjögren's syndrome in terms of pathological grade and serum siglec values ($p > 0.05$).

It was found that there was no significant difference between the results of histopathological evaluation of patients with Primer Sjögren's syndrome and serum, saliva, siglec values and activation index value ($p > 0.05$).

As a result, it was concluded that siglec levels may change in immune-related diseases, but more detailed and comprehensive studies are needed.

Keywords: Sjögren's syndrome, Systemic lupus erythematosus, Siglec

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	v
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Sjögren Sendromu	2
1.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji	2
1.1.2. Etiyopatogenez	3
1.1.3. Klinik Belirti ve Bulgular	5
1.1.3.1. Ekzokrin Bez Tutulumu İle İlişkili Bulgular	5
1.1.3.1.1. Kuru Göz	5
1.1.3.2. Ekzokrin Bez Dışı Tutulum İle İlişkili Bulgular	6
1.1.3.2.1. Cilt Tutulumu	6
1.1.3.2.2. Kas-İskelet	7
1.1.3.2.3. Akciğer Tutulumu	7
1.1.3.2.4. Ürogenital Sistem Tutulumu	7
1.1.3.2.5. Nörolojik Tutulum	8
1.1.3.2.6. Diğer Sistem Tutulumları	8
1.1.4. Sekonder Sjögren Sendromu	9
1.1.5. Tanı	9
1.1.6. Tedavi	10
1.1.6.1. Glandüler Semptomların Tedavisi	10
1.1.6.2. Sistemik Tedavi	12
1.2. Sistemik Lupus Eritematoz	13
1.2.1. Tanım	13

1.2.2. Epidemiyoloji	13
1.2.3. Etiyopatogenez	14
1.2.4. Klinik Belirti ve Bulgular	15
1.2.4.1. Konstitüsyonel Semptom ve Bulgular	15
1.2.4.2. Kas ve İskelet Sistemi Tutulumu	15
1.2.4.3. Cilt Tutulumu	16
1.2.4.3.1. Spesifik Lezyonlar	16
1.2.4.3.1.1. Akut Kutanöz Lupus Eritematoz	16
1.2.4.3.1.2. Subakut Kutanöz Lupus Eritematoz	16
1.2.4.3.1.3. Kronik Kutanöz Lupus Eritematoz	16
1.2.4.3.2. Spesifik Olmayan Lezyonlar	17
1.2.4.4. Böbrek Tutulumu	17
1.2.4.5. Nöropsikiyatrik Tutulum	17
1.2.4.6. Kardiyovasküler Tutulum	18
1.2.4.7. Pulmoner Tutulum	18
1.2.4.8. Gastrointestinal Tutulum	19
1.2.4.9. Hematolojik Tutulum	19
1.2.4.10. Göz Tutulumu	20
1.2.5. Sınıflandırma Kriterleri	20
1.2.6. Tedavi	20
1.2.6.1. Genel yaklaşımlar	20
1.2.6.2. Hayatı tehdit etmeyen hafif tutulumlar	21
1.2.6.3. Hayatı tehdit eden ağır tutulumlar	21
1.3. Siglec'ler	22
1.3.1. Tanım Ve Genel Bilgiler	22
1.3.2. Siglec-1	24
1.3.3. Siglec-2	25
1.3.4. Siglec-10	25
2. GEREÇ VE YÖNTEM	27
2.1. Klinik ve Laboratuvar Değerlendirmeler	27
2.2. Kullanılan Kitler ve İmmünohistokimyasal Değerlendirmeler	28
2.3. İstatistiksel Analiz	29

3. BULGULAR	30
4. TARTIŞMA	38
5. KAYNAKLAR	42
6. ÖZGEÇMİŞ	61



TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Amerikan Romatoloji Koleji Sjögren Sınıflama Kriterleri (ACR) - 2012	9
Tablo 2.	ACR / EULAR Sjögren Sınıflandırma Kriterleri – 2016	10
Tablo 3.	Grupların yaş ve cinsiyete göre karşılaştırılması	30
Tablo 4.	Grupların yapılan biyokimyasal analizlere göre karşılaştırılması	31
Tablo 5.	Grupların serum ve tükürük Siglec değerlerinin karşılaştırılması	32
Tablo 6.	Sjögren hastalarının antikor pozitifliklerinin yaş ve cinsiyete göre karşılaştırılması	32
Tablo 8.	Sjögren hastalarının antikor pozitifliklerinin serum siglec değerlerine göre karşılaştırılması	33
Tablo 9.	Sjögren hastalarında tükürük bezi patolojik derecelendirmenin (Chisolm Masson) yaş ve cinsiyete göre karşılaştırılması	34
Tablo 10.	Sjögren hastalarında tükürük bezi patolojik derecelendirmenin (Chisolm Masson) biyokimyasal analizlere göre karşılaştırılması	34
Tablo 11.	Sjögren hastalarında tükürük bezi patolojik derecelendirmenin (Chisolm Masson) serum siglec değerlerine göre karşılaştırılması	34
Tablo 12.	Hastaların Siglec değerlerinin korelasyonu	35
Tablo 13.	Siglec-1 immünohistokimyasal boyama sonucunun serum ve tükürük siglec-1 değerlerine göre karşılaştırılması	36
Tablo 14.	Siglec-2 immünohistokimyasal boyama sonucunun serum ve tükürük siglec-2 değerlerine göre karşılaştırılması	37
Tablo 15.	Siglec-10 immünohistokimyasal boyama sonucunun serum ve tükürük siglec-10 değerlerine göre karşılaştırılması	37

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Sjögren sendromlu hastalarda minör tükürük bezi histopatolojik bulgular 36



KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACP5	Acid Phosphatase 5
ACR	Amerikan Romatoloji Koleji
AIDS	Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu
ALT	Alanin Aminotransferaz
ANA	Antinükleer Antikor
ANTI-CCP	Anti-Sitrüline Peptid Antikorları
ANTI-DSDNA	Anti-Double Stranded DNA
ANTI-RO/SS-A	Anti Sjögren Sendromu Antikoru-A
ANTI-LA/SS-B	Anti Sjögren Sendromu Antikoru-B
ANTI-SM	Anti-Smith
AMA	Anti-Mitokondrial Antikor
BAFF	B Lenfosit Aktive Edici Faktör
BLYS	B Lenfosit Uyarıcısı
C3	Kompleman 3
CBC	Tam Kan Sayımı
CD4	Yardımcı T Lenfosit Hücreleri
CD8	Sitotoksik T Lenfosit Hücreleri
CRP	C-Reaktif Protein
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DNASE1	Deoksiribonükleaz I
DSÖ/WHO	Dünya Sağlık Örgütü
EBV	Epstein-Barr Virüsü
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ESSDAI	The Euler Primary Sjögren's Syndrome Disease Activity Index
EULAR	Avrupa Romatizma Birliği
HCV	Hepatit C Virüsü
HGB	Hemoglobin

HLA	Human Leucocyte Antigen
HTLV-1	Human T-Lymphotropic Virüs Type 1
IFN-α	İnterferon-Alfa
IL	İnterlökin
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MALT	Mukoza İlişkili Lenfoid Doku
NMDA	N-Metil-D-Aspartik Asit
NSAİİ	Non Steroidal Antienflamatuar İlaçlar
PLT	Platelet
PSS	Primer Sjögren Sendromu
SLE	Sistemik Lupus Eritematoz
SLEDAI	Sistemik Lupus Eritematosus Hastalık Aktivitesi Endeksi
SPP1	Secreted Phosphoprotein 1
SS	Sjögren Sendromu
TNF	Tümör Nekroz Faktör
UV	Ultraviyole
WBC	White Blood Cell

1. GİRİŞ

Sjögren sendromu (SS), temelde gözyaşı ve tükürük bezleri olmak üzere ekzokrin bezlerin lenfositik infiltrasyonu ile karakterize kronik, otoimmün ve lenfoproliferatif bir hastalıktır (1).

Sjögren sendromunun görülme sıklığı %0.6-3.0 arasında değiştiği tahmin edilmektedir (2-4). SS tanısı almış hastaların yarısı primer sjögren sendromu (PSS) olarak bildirilmiştir (5, 6). Hastalığın klinik belirtileri en sık 40-60 yaş aralığındaki premenopozal kadınlarda görülür. 20-30'lu yaşlardaki genç kadınlarda görülebileceği gibi menopoz sonrası kadınlarda SS tanımlanmıştır (7, 8). Kadınlarda daha sık görülmektedir (9).

Kliniğinin büyük kısmını gland tutulumuna bağlı azalmış lakrimal ve tükürük bezi fonksiyonları oluşturur. Ağız kuruluğu (kserostomi) ve göz kuruluğu (keratokonjonktivitis sikka) en sık bulgulardır (10).

Sjögren sendromunun etiyopatogenezi kesin olarak bilinmemekle beraber muhtemelen hastalığın etiyolojisinde çevresel uyaranların etkisiyle genetik olarak duyarlı kişilerde otoimmün reaksiyon sonucu olduğu benimsenmektedir. Kalıtsal mekanizmaların yanı sıra ilaç, ultraviyole (UV), enfeksiyonlar, hormonlar gibi çevresel faktörler suçlanmaktadır (11).

Siglec'ler esas olarak sialik aside bağlanarak etki gösteren hücre yüzey proteinleridir (12, 13). İmmünglobulin benzeri lektin ailesine aittirler. Öncelikle bağışıklık hücrelerinin yüzeyinde bulunurlar. Siglec'ler hücre dışı alan, transmembranal alan ve hücre içi alan olmak üzere tiplerine göre iki veya üç alan içerirler. Siglec'ler hücre dışı kısımlarında antikorlar gibi değişken V (Variable –like) ve sabit C (Constant-lake) bölgelere sahiptir. Transmembranal alan ise farklı bazik aminoasid ve membran modifikasyonlarına izin verir (14-16). Son olarak hücre içi alan ise inhibütör sinyal taşıyan immünoresseptör tirozin bazlı inhibitör motif (ITIM) veya ITIM benzeri motif içerir. Siglec moleküllerinin çoğu her üç alana sahiptir ancak bazı siglec moleküllerinin hücre içi alanı yoktur. Siglec-H, siglec-14, siglec-15 ve siglec-16 hücre içi alana sahip değildir, ITIM taşımazlar. Ancak immünoresseptör tirozin bazlı aktivasyon motifi (ITAM) ile ilişkili bazik aminoasidlerin transmembranal alanda bulunabilmeleri nedeniyle bu grup siglec'ler ITAM taşımaktadırlar (15, 17, 18). Siglec'ler özellikle bağışıklık hücrelerinde eksprese

olmakta pek çok hücrenel süreçte görev alarak hem doğal hem de adaptif immünitinin düzenlenmesinde rol almaktadırlar (19).

Sjögren sendromunda patogenezin anlaşılmasındaki ilerlemelere rağmen hastalığa özgü biyobelirteçler sınıflama kriterlerine dahil edilmemiştir. Gözyaşı veya tükürük gibi kolayca elde edilen tanısall biyobelirteçlere artan ihtiyaç nedeniyle birçok araştırmacı sjögren sendromu biyobelirteçlerini araştırmaya yönelmiştir. Proteomik yaklaşımlarla çeşitli molekül bileşikleri tanımlanmıştır (20, 21). Bununla beraber önerilen potansiyel biyobelirteçlerden hiçbirisi PSS için sınıflandırma kriterlerine dahil edilmemiştir. Yapılan bir çalışmada PSS'li hastaların tükürüğünde çözünür siglec-5 düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu, hiposalivasyon ve oküler yüzey hasarının şiddetini yansıttığı tespit edilmiştir. Tek bir biyobelirteç olarak çözünür siglec-5'in iki ayrı kohortta nispeten yüksek teşhis değeri olduğu gösterilmiştir (22).

Çalışmamızda SS'li hastalarda serum ve tükürük siglec-1, siglec-2, siglec-10 düzeylerinin saptanması ve tükürük bezi biopsi kesitlerinde histopatolojik olarak değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

1.1. Sjögren Sendromu

1.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Sjögren sendromu temelde ekzokrin bezlerin lenfositik infiltrasyonu ile karakterize kronik, inflamatuvar bir hastalıktır (1).

Sjögren sendromu primer olarak yani diğer otoimmün hastalıkların yokluğunda görülebileceği gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülebilir. En sık birliktelik gösterdiği hastalık romatoid artrit (RA) olmak üzere sistemik lupus eritematoz (SLE), skleroderma, dermatomiyozit gibi otoimmün bir romatizmal hastalığa eşlik edebilir. Bu durumda sekonder SS olarak tanımlanır (23).

İlk kez 1892 yılında Polonyalı bir cerrah olan Jan Mikulicz Radecki tarafından tanımlanmış ve Mukilicz sendromu olarak isimlendirilmiştir (24). SS terimini ise 1933'te İsveçli bir göz hekimi olan Henrich Sjogren kserostomi, keratokonjonktivitis sikka ve kronik artrit belirtileriyle tanımlamıştır (23).

Sjögren sendromu %0.6-3.0 sıklığında görülmektedir (2-4). SS tanısı almış hastaların yarısı PSS olarak bildirilmiştir (5, 6). Hastalığın klinik belirtileri en sık 40-

60 yaş aralığındaki premenopozal kadınlarda görülür. Menopoz sonrası kadınlarda görülebileceği gibi 20-30'lu yaşlardaki genç kadınlarda da SS tanımlanmıştır (7, 8). Kadın/erkek görülme oranı 9/1'dir (9).

1.1.2. Etiyopatogenezi

Sjögren sendromunun etiyopatogenezi kesin olarak bilinmemekle beraber muhtemelen hastalığın etiyolojisinde çevresel uyaranların etkisiyle genetik olarak duyarlı kişilerde otoimmün reaksiyon sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Kalıtsal mekanizmaların yanı sıra ilaç, UV, enfeksiyonlar ve hormonlar gibi çevresel faktörler suçlanmaktadır (11).

Sjögren sendromunun immünopatogenezi aydınlatmaya yönelik çalışmalar immünogenetik yapı, virüsler, hormonal denge ve otoantikorlar üzerine yoğunlaşmaktadır. PSS'de genetik belirteçler Human Lökosit Antijen (HLA) ile bağlantılı olduğu görülmektedir. Yapılan çeşitli immünolojik çalışmalarda HLAB8, HLADR3 ve HLA-DRw52'nin daha sık ilişkili olduğu ortaya konmuştur. PSS RA ile birlikteyse HLA-DR4 sıklığı daha fazla bulunur. SS hastalarının aile bireylerinde normal popülasyona göre daha sık serolojik otoimmün anomaliler saptanmaktadır. SS'nin aynı ailenin iki veya daha fazla bireylerinde bildirilmesi ve ikizlerde görülmesi genetik yatkınlığın etkili olduğunu desteklemektedir (6, 25).

Sjögren sendromunun etiyolojisinde enfeksiyöz ajanlardan bazıları suçlanmaktadır. Bu enfeksiyöz ajanlar arasında en yaygın sitotropik virüslerin sendromu tetiklediği varsayılır. Yapılan çalışmalarda Epstein-Barr Virüsü (EBV) ve Hepatit C Virüsünün (HCV) etiyolojide rol oynayabileceğini destekleyici bulgular gündeme getirilmiş, bu virüslerin yanı sıra Human T Lymphotropic Virus type 1 (HTLV-1) ve Human Immunodeficiency Virus (HIV) virüsleri de suçlanmaktadır (26-28).

Sjögren sendromunun kadınlarda daha sık saptanan bir hastalık olup kadınlarda erkeklerden 9 kat daha fazla görülmesinin nedeninin genel olarak androjenik hormonların otoimmünitenin etkilerinden koruması, SS'li kadınlarda androjen eksikliğinin olması ve östrojen hormonundan kaynaklandığı düşünülmektedir (29). Yapılan çalışmalarda fare deneylerinde östrojen hormonunun B Lenfosit Aktive edici faktör (BAFF) yoluyla B hücre gelişimini arttırdığı böylece potansiyel otoreaktif B

hücrelerini apoptozisten koruduğu gösterilmiştir (30, 31). Hastalık gelişiminde rol oynayan en önemli stokin interferon alfa (IFN- α)'dır. Bazı duyarlı kişilerde doku gruplarında HLADR3, HLA-DQA1 ve viral enfeksiyon, hormonlar gibi çevresel faktörlerin etkisiyle epitelyal hücrelerde IFN yolağı aktive olur. IFN yolağının aktivasyonu ile beraber BAFF üretimi artar. BAFF artınca hem T hem B lenfositler artar. B lenfosit ve T lenfositler aktive olur apoptoza dirençli hale gelirler ve otoantikor salgı artışı gerçekleşir. SS'de en yaygın serolojik bulgu hipergamaglobulinemidir. BAFF artışına bağlı B hücre hiperaktivitesi sonucu dolaşımdaki immünglobulin, otoantikor artışı ve poliklonal hipergamaglobulinemi gelişir. PSS hastaların yarısından çoğunda romatoid faktör (RF), anti-nükleer Antikor(ANA), ekstrakte edilebilen nükleoproteinlere karşı antikorlar yani anti-Ro/SS-A ve anti-La /SS-B ve organlara özgü antikorlar (tükürük bezi kanalına, troid bezi hücrelerine, mitokondiri, mide mukozasına karşı antikorlar) saptanmıştır. Etkilenen ekzokrin organlardaki temel infiltratif hücreler aktive lenfositlerdir. Eğer T lenfosit hakimiyetinde infiltrasyon olursa semptomların daha şiddetlendiği gösterilmiştir. B lenfosit apoptozisi inhibe olduğu için aşırı artmış B lenfosit varlığında hastalık şiddetlenir. Bu yüzden patogeneizde apoptoz inhibisyonu ile oligoklonal B hücre aktivasyonu artışı prognozun kötüleştiğinin göstergesidir (32-34).

Sjögren sendromlu hastalarda yapılan minör tükürük bezi biyopsilerinde interlökin (IL)-1 Beta, tümör nekroz faktör- α (TNF- α), IL-2, IL-6 proinflamatuvar sitokinlerin yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır. PSS başlatan neden bilinmemekle beraber tükürük bezi epitelyal hücrelerinin etkilenmesiyle CD4 T lenfositlerin seri şekilde salgılamış oldukları IL-1, IL-6, TNF- α gibi sitokinler daha fazla lenfositin bez içine çekilmesini sağlar. Sonrasında T lenfositler klonal ekspansiyona uğrar ve B lenfositler beze girip anti-Ro/SS-A ve anti-La /SS-B ve RF içeren otoantikorlar üretir. Temelde CD4 T lenfosit infiltrasyonu duktal epitel hiperplazisine yol açar böylece duktus lümeni obstrüksiyona uğrayarak ekzokrin salgının akışı bozulmuş olur. Tüm bunların sonucunda otoimmün epitelyal hasar (epitelit) gelişmesiyle ekzokrin bezlerde dejenerasyon, nekroz, atrofi, gözyaşı ve tükürük salgısında azalma oluşmaktadır (35, 36).

1.1.3. Klinik Belirti ve Bulgular

Primer sjögren sendromunda hastalık genellikle yavaş seyirli ve sinsi başlar. Başlangıçta ilk belirtiler halsizlik, artralji, raynaud fenomeni gibi nonspesifik hastalığa özgül olmayan bulgular ve sendromun tam gelişimi için 8-10 yıl beklenebilir. PSS yavaş (8-10 yıl) ve benign seyirlidir. Klinik genel olarak glandüler ve ektraglandüler tutulum olmak üzere ikiye ayrılır.

1.1.3.1. Ekzokrin Bez Tutulumu ile İlişkili Bulgular

1.1.3.1.1. Kuru Göz

Kliniğin büyük kısmını gland tutulumuna bağlı azalmış lakrimal ve tükürük bezi fonksiyonları oluşturur. Ağız kuruluğu (kserostomi) ve göz kuruluğu (keratokonjonktivitis sikka) en sık bulgulardır (10). SS'de tükürük bezi salgısında azalmaya bağlı; ağız kuruluğu, yutma güçlüğü, devamlı konuşamama, disfaji, reflü, diş çürükleri ile beraber tat ve koku anomalileri görülür. Kronik ağız enfeksiyonu özofajit, çiğnemedede zorluk nedeniyle kilo kaybı ve ağız kuruluğunu gidermek amacıyla bol sıvı alımı sonucu noktüri kliniğe eşlik edebilir (37, 38).

Primer sjögren sendromunda en sık tutulan tükürük bezi parotistir. Hastaların % 60'ında parotis ve diğer majör tükürük bezlerinde tek taraflı veya billateral şişlik görülür. Parotis bezi ağrısız ve lastik kıvamındadır. Sekonder SS'de bu bulgu nadirdir ve genellikle görülmez. Tükürük bezi salgısının akışkanlığının azalması sebebiyle taş oluşturma ve bunun sonucu enfeksiyon gelişme riski artar (39). Hastalarda lenfadenopati görülebilir bu durumda lenfoma açısından dikkatli olunmalıdır (40). B lenfositlerin poliklonal olarak çoğalması ile başlayan süreç ortalama olarak 8 yılda B hücreli lenfomaya dönüşebilir (41). SS'nin aktif olarak tuttuğu her organda lenfoma gelişebilir ve en sık düşük grade extranodal marjinal zon lenfoma (MALToma) görülür (42). En değerli tanı yöntemi minör tükürük bezi biyopsisidir. Tükürük bezi biyopsisi daha çok alt dudaktan ve en az 5 minör tükürük bezini içerecek şekilde alınır. En değerli tanı yöntemi minör tükürük bezi biyopsisidir. Biyopside her 4 mm²'lik alanda bir veya daha fazla fokal lenfositik siyaloadenit varlığı tanısaldır. Tükürük bezlerinin fonksiyonlarının yetersiz olduğunu göstermek için siyalometri, parotis siyalografisi, tükürük bezi sintigrafisi ve parotis bezi ultrasonografisi kullanılır. Ağız kuruluğu olan hastalarda kullanılan ilk yöntem siyalometridir. Siyalometri tükürük akış hızını ölçer

ve stimüle edilmemiş tükürük akış hızı <0.1 ml/dakika ise hipofonksiyon olarak değerlendirilir (37, 43, 44).

Sjögren sendromunda en sık bulgu olan ağız kuruluğunu göz kuruluğu izler. Lakrimal glandlarda atrofi nedeniyle gözyaşı azalmasına bağlı; göz kuruluğu, kaşıntı, yabancı cisim hissi, kızarma, keratit, konjonktivit görülebilir. Gözyaşının azalması kalıcı göz hasarlarına da neden olabilir. Göz kapaklarında enfeksiyon ve korneada ülserasyon bunun örneğidir. Hastalar göz kuruluğu hissini gözlerine kum kaçma olarak ifade ederler. Sabah uyanınca iç kantusta kalın, ipliksi mukus filamentlerinin birikmesiyle gözde bir perde hissi duygusunu tarif ederler (45).

Göz semptomları genellikle Schirmer testi ve Rose Bengal skoru ile değerlendirilir. Schirmer testinde <5 mm/5 dakika şeklinde saptanması gözyaşı üretiminin azaldığına dair bir bulgudur. Rose Bengal testi veya diğer oküler boya skorları genellikle bir göz doktoru tarafından yapılır. Göze Rose Bengal boyası damlatılarak oküler yüzey bütünlüğü değerlendirilir. Hem kornea hem de konjonktivital hasarı gösterir (43-45).

Daha az görülen diğer glandüler tutulumlar, üst ve alt solunum yolu tutulumu ile tekrarlayan rinit, sinüzit, kronik kuru öksürük semptomları görülebilir. Hastalarda SS'nin başka bulguları yoksa bu hastalar astım ve bronşit düşünülerek tanısız bir şekilde tedavi edilebilirler (46). Gastrointestinal sistem tutulumunda özofagus mukozal atrofi, atrofik gastrit, pankreatit görülebilir. Ayrıca cilt kuruluğu ve vajinal kuruluk da saptanan bulgular arasındadır.

1.1.3.2. Ekzokrin Bez Dışı Tutulum ile İlişkili Bulgular

1.1.3.2.1. Cilt Tutulumu

En sık karşılaşılan kutanöz semptom cilt tutulumudur. Cilt kuruluğu (kserozis) ile beraber kaşıntı hissi en sık gözlenen cilt bulgusudur (47, 48).

Raynaud fenomeni, sıkka bulgularından önce ortaya çıkabilir ve SS hastalarının %30-40'ında saptanmış olup bu durum antinükleer antikor (ANA), fibrozis, vaskülit ve artrit ile ilişkilendirilmiştir (49, 50).

Cilt vaskülit hastaların %10'unda görülmektedir (51, 52). Klinik bulgularını daha çok küçük damar vaskülitlerini tutarak kriyoglobülinemik vaskülit şeklinde gösterir. Küçük damar vaskülitine bağlı en sık palpabl purpura şeklinde prezente olur.

Maküler, papüler ve küçük ülserasyon gösteren bu lezyonların dışında daha seyrek olarak orta büyüklükteki damarlarda poliarteritis nodoza veya romatoid vaskülit benzeri etkileri taklit ederek daha geniş kutanöz ülserler ve iç organ tutulumları geliştirebileceği gözlemlenmiştir (53-55). Ayrıca vaskülit zemininde mononöritis multipleks görülür. Kriyoglobulinemik vaskülite bağlı hipokomplementemi görülen diğer bulgulardandır. Kriyoglobülinemi tespit edilen hastalarda lenfoma gelişme riskinin yanı sıra artmış periferik sinir ve böbrek tutulum riskinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (56, 57).

1.1.3.2.2. Kas-İskelet

Primer sjögren sendromlu hastaların yaklaşık yarısında artralji yakınması tespit edilmiştir (58). Genellikle aralıklı simetrik poliartralji görülür. Eklemlerde deformite ve erozyon nadirdir. Non erozivdir ve deformite bırakmaz (59). Artrit iyileşme eğiliminde olup ılımlı seyreder. SS'li hastaların %40'ının RF pozitif olduğu tespit edilmiştir. Anlamli derecede inflamasyonla seyreden daha şiddetli artiküler semptomlarla ilişkilendirilmiştir. RA gelişme riskinin yüksek olduğu ve eroziv yapıli artropatilerle giden SS hastalarda RF veya anti-sitrüline peptid antikoru (anti-CCP) pozitifliği gösterilmiştir. Ancak anti-CCP pozitifliği daha az görülür (60, 61). Ağız ve göz kuruluğu semptomlarıyla birlikte kas güçsüzlüğü ve kas-enzim yükseklikleri, bir bağ dokusu hastalığına sekonder gelişen SS'yi düşündürmelidir (62).

1.1.3.2.3. Akciğer Tutulumu

Solunum sisteminde trakeobronşiyal mukoza kuruluğına bağlı öksürük interstisyel akciğer hastalığına veya hava yollarının obstrüksiyonuna bağlı dispne gelişebilir. SS'li hastaların yaklaşık %70'inde lenfositik infiltrasyon ve alveolit ile akciğer parankim tutulumunun başladığı ancak sıklıkla asemptomatik olduğu gösterilmiştir. Subklinik diffuz interstisyel akciğer tutulumu olur ama nadiren interstisyel pnömoni ve fibrozis ile sonuçlanır (63).

1.1.3.2.4. Ürogenital Sistem Tutulumu

Sjögren sendromunda en sık renal tutulum şekli tip 1 renal tubuler asidoz (RTA) tablosudur. SS'de tübüler tutulum ön plandadır, glomerüler tutulum nadiren görülebilir. SS'de böbrek parankiminin lenfosit infiltrasyonu ile görülen interstisyel

nefrit asidifikasyon bozukluğıyla beraber böbreğin konsantrasyon yeteneğinde azalmaya yol açar. Böylece renal tübüler disfonksiyon görülür. Distal RTA oluşur. Burada temel olay H⁺ sekresyonundaki kusurdur. Sonuçta metabolik asidoz, hipokalemi ve hipokalsemi gelişir. H⁺ idrara geçemediği için idrar pH'si asla 5.5'in altına inmez. SS'de dizüri, poliüri, noktüri ve üriner inkontinans gelişebilir. SS'li bu hastalarda idrar yolu enfeksiyonu yoksa bu bulguların isterstisyel sistite sekonder geliştiği düşünülür (64).

Vajinal mukozada salgı bezlerinin yokluğu veya azalması sonucu vulvovajinal kuruluk, kaşıntı, dispareni sık görülen jinekolojik semptomlardır (65).

1.1.3.2.5. Nörolojik Tutulum

Sjögren sendromunda hastaların yaklaşık yarısında santral veya periferik nörolojik bulgular gözlemlenmiştir. En sık görülen periferik duysal ve motor nropatilerdir. Küçük damar vasküliti sonucu gelişirler. Periferik nöropati hastaların yaklaşık %10'unda tespit edilmektedir. En sık duysal/mix polinöropati şeklinde görülür ayrıca vaskülit zemininde mononöritis multipleks şeklinde de gelişebilir. Santral sinir sisteminde periferik ve santral herhangi bir bölümü tutabilir. Genellikle SS tanısından önce belirti ve bulguları ortaya çıkar. Santral tutulum multiple sklerozu taklit edebilir. Akut veya subakut miyelit şeklinde tutulum olabilir. Santral sinir sistemi tutulumu sonucu oluşan miyelitin Aquaporin 4'e karşı otoantikorlarla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (66, 67).

1.1.3.2.6. Diğer Sistem Tutulumları

Sjögren sendromlu hastalar farenks ve özofagus sekresyon bozukluğu sebebiyle kuruluk ve motilite kusuruna bağlı yutma güçlüğü ekerler (68). Hepatit C virüsü (HCV) pozitif hastalarda ve lyak hastalarında normal popülasyona göre SS sıklığı arttığı raporlanmıştır. Kronik atrofik gastrit, hepatomegali, otoimmün hepatit, otoimmün pankreatit değişik derecelerde SS'de nadiren görülen komplikasyonlardır. Laboratuvarında karaciğer enzimlerinde transaminaz yüksekliği, alkalen fosfatazda artış ve anti-mitokondrial antikor (AMA) pozitifliği görülebilir (38, 69).

Sjögren sendromlu hastalarda lenfositik infiltrasyon ve B hücre aktivasyonunun lenfoma gelişimine zemin hazırladığı saptanmış, uzun dönemde normal popülasyona göre lenfoma gelişme riskinin 44 kat daha fazla olduğu tespit

edilmiştir. Yaşam boyu non-Hodgkin lenfoma oluşma riski normal popülasyona göre daima yüksektir. En sık düşük grade, extranodal marjinal zone lenfoma (MALToma) görülür (70, 71).

1.1.4. Sekonder Sjögren Sendromu

Sjögren sendromu diğer otoimmün hastalıklarla birlikte olabilir. En sık birliktelik gösterdiği hastalık RA olmakla beraber SLE, skleroderma, polimiyozit gibi otoimmün hastalıklarla birlikte görüldüğünde sekonder SS olarak adlandırılır (37).

1.1.5. Tanı

Tanı öncesinde kuru göz ve kuru ağız yapan nedenler ekarte edilmelidir. Baş boyun radyasyon öyküsü, sarkoidoz, amiloidoz, kontrolsüz diyabetes mellitus, lenfoma, greft versus host hastalığı, IgG4 ilişkili hastalık, antikolinerjik ilaçlar başlıca kuru göz ve kuru ağız yapan nedenlerdir (72).

Günümüzde pratikte çok merkezli çalışmalar ile oluşturulmuş tanısal açıdan yüksek özgüllük ve duyarlılık gösteren sınıflama kriterleri içeren uzlaşma kriterleri kullanılmaktadır. Bunlardan en yaygın olarak kullanılanlar Amerikan Romatoloji Koleji Sjögren Sınıflama Kriterleri ACR -2012, ACR/EULAR Sjögren Sınıflandırma Kriterleri-2016'dır (Tablo 1 ve Tablo 2) (73, 74).

Tablo 1. Amerikan Romatoloji Koleji Sjögren Sınıflama Kriterleri (ACR) - 2012

1. Pozitif seroloji

Pozitif anti-SSA/Ro ve/veya anti-SSB/La

Pozitif RF ve ANA $\geq 1/320$

2. Tükürük bezi biyopsisinde fokal lenfosittik sialoadenit

Fokal lenfositik sialoadeniti düşündüren minör tükürük bezi biyopsisi, fokus skoru $\geq 1/4\text{mm}^2$

3. Keratokonjunktivitis sikka

Oküler boyanma skoru ≥ 3 olması (Oküler boyanma skoru lissamin yeşili ve florosan kullanılarak korneal ve konjonktival hasarı saptayan Rose Bengal, Schirmer ve göz yaşı kırılma zamanı (BUT) testlerinin alternatifi olarak geliştirilmiş bir testtir.)

Aşağıdaki koşulların dışlanması

- Baş ve boyun bölgesine radyasyon almış olmak
- HCV enfeksiyonu
- AIDS (Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu)
- Sarkoidoz
- Amiloidoz
- Graft Versus Host Hastalığı
- IgG4-ilişkili hastalık

Tanı: 3 kriterden 2 sinin varlığı yeterlidir.

Tablo 2. ACR / EULAR Sjögren Sınıflandırma Kriterleri – 2016

Dâhil Edilme Kriterleri	Dışlama Kriteri
Göz veya ağız kuruluğu olan herhangi bir hastanın aşağıdaki durumlardan en az birinin var olması gerekir.	Aşağıdaki hastalıklardan herhangi birinin teşhisi SS tanısını dışlayacaktır.
1. 3 aydan uzun süredir her gün olan, geçmeyen, bıkıran göz kuruluğunuz oldu mu?	1. Baş ve boyun bölgesinden radyoterapi öyküsü olması
2. Tekrarlayan şekilde, gözlerinizde kum veya çakıl varmış gibi bir his var mı?	2. Aktif Hepatit C enfeksiyonu
3. Yapay gözyaşı damlalarını günde 3 defadan fazla mı kullanıyorsunuz?	3. Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliği Sendromu
4. 3 aydan fazla bir süre boyunca ağız kuruluğu hissi yaşadınız mı?	4. Sarkoidoz
5. Kuru gıdaların yutulmasına yardımcı olmak için sık sık sıvı içiyor musunuz? ; veya ESSDAI anketinde SS şüphelenilmesi (en az bir alanda pozitiflik)	5. Amiloidoz
	6. Graft versus host hastalığı
	7. İmmünoglobulin G4 ilişkili hastalık
SKOR	
1. Tükürük bezi biyopsisi	
Labial tükürük bezinde fokal lenfositik sialoadeniti düşündüren minör tükürük bezi biyopsisi, fokus skorunun $\geq 1/4\text{mm}^2$	3
2. Laboratuvar	
Pozitif anti-SSA/Ro	3
3. Oküler boyanma skoru	
En az bir gözde oküler boyanma skoru ≥ 5 (veya van Bijsterveld skoru ≥ 4)	1
4. Schirmer Testi	
En az bir gözde Schirmer testinin $< 5\text{mm}/5$ dakika olması	1
5. Tükürük akış hızı	
Uyarılmamış Tükürük akışı < 0.1 ml/dakika olması	1

Bu sınıflama sistemi dışlama kriterleri ekarte edildikten sonra SS tanısı için skorun 4 ve üzeri olması gerekir.

Sjögren sendromunda hastalık aktivitesinin objektif değerlendirilmesi amacıyla en sık EULAR Sjögren's Syndrome disease activity index (ESSDAI) ve EULAR Sjögren's Syndrome patients reported index (ESSPRI) skarlama sistemleri kullanılır.

1.1.6. Tedavi

1.1.6.1. Glandüler Semptomların Tedavisi

Sjögren sendromunda tedavi amacı hastaların semptomlarını hafifletmek ve komplikasyonları önleyerek hastalığın progresyonunu engellemektir. Tedavinin temelini hasta eğitimi ile birlikte semptomatik yaklaşımlar oluşturur (73). Klinik bulguları hafif olan hastalarda semptomatik tedaviler yeterli olmakla beraber ciddi organ tutulumu olan hastalarda kortikosteroid ve immünsupresif tedaviler gerekmektedir.

Ağız ve göz kuruluşunun tedavisinde bazı basit önlemler alınabilir. Sık sık su içme, tükürük salgısını uyarmak için şekerli sakız çiğneme, diş çürüklerini engellemek için her yemek sonrası ağız bakımı yapılması, düzenli diş hekimi muayenesi, rüzgarlı ve güneşli ortamlardan sakınılması, güneş gözlüğü kullanılması bu önlemlerden bazılarıdır. Ayrıca suni damlalar, nemlendiriciler, ağız hijyeni amacıyla kullanılan klorhegzidinli ağız gargaraları, oral kandidiyazis varlığında kullanılan topikal nistatin veya kotrimazol gibi lokal uygulamalar ağız ve göz kuruluşu tedavisinde kullanılırlar (75).

Nonselektif bir muskarinik agonist olan pilokarpin ve selektif muskarinik agonist olan sevimelin ağız kuruluşunun belirgin olduğu hastalarda etkinliği kanıtlanmış muskarinik agonistlerdir. Sevimelin ve pilokarpin glokom ve kontrolsüz astımda kontrendike oldukları için kullanılmazlar. Sevimelin kalp ve akciğer üzerindeki etkisi pilokarpine göre daha azdır (76, 77).

Tükürüğü tamamen yetersiz olanlarda suni tükürük oluşturmak amacıyla metilselüloz, müsin veya gliserin kullanımıyla elde edilen gargara, sprej jel ve pastil kullanılabilir. Tükürüğün asıl yapısı su olduğu için kuruluşu önlemenin en iyi yolu gün içerisinde su yudumlamaktır. SS olup hidroklorokin kullanılan hastalarda tükürük üretim ve akışının arttığı bildirilmiştir. IFN- α 'nın da benzer etkinliği olduğu gösterilmiştir (76-78).

Cilt kuruluşu olan hastalara sıkı giysiler kullanmamaları ve vücut nemlendiricileri kullanmaları tavsiye edilir. Bu hastalar kuruluşu yol açan antidepresan, antikolinergik, antihistaminik ve diüretik ilaçlardan kaçınmalıdır. Cilt kuruluşu olan hastalarda pilokarpin kullanımının fayda verdiği bildirilmiştir. Cilt kuruluşuna eşlik eden kaşıntı için intermitant düşük doz steroid faydalı olabilir (79).

Kuru göz tedavisi için yapay gözyaşı destekleri kullanılabilir. Yapısal özellikleri birbirinden farklı çok sayıda yapay gözyaşı vardır. Preparatların içeriğinde polivinil ve metilselüloz bulunmaktadır. Hastanın ihtiyaç durumuna göre daha visköz formda yapay gözyaşları tercih edilir. Damla, jel, pomad viskozite artışına göre sıralanmıştır. Visköz yapıdaki suni gözyaşı preparatları daha uzun ömürlüdür ancak bulanık görmeye neden oldukları için gece kullanılması önerilir. Yapay gözyaşları tatmin edici değilse bir sonraki adım gözyaşı üretimini arttırmaktır. Gözyaşı arttırmak için topikal anti-enflamatuvar steroidler ve topikal siklosporin (%0.05)

oftalmik emülsyonu kullanılır. Son dönemde diquafasol adlı yeni ajanın schrimer testinde düzelme sağladığı gösterilmiştir. Kortikosteroidlerin oküler irritasyon semptomlarını rahatlattığı ve flamentar keratit üzerine olumlu etkileri bildirilmekle beraber immun direnci bozduğu buna bağlı enfeksiyon riskini arttırdığı için kullanımı önerilmez. Daha ciddi göz kuruluğu olan hastalarda punktal tıkaçlarla punktumların oklüzyonu denenebilir. Gözde kuruluk yakınması hızlı progresif şekilde artması ve mukus üretimindeki aşırı artış enfeksiyonun habercisi olduğu unutulmamalı uygun antibiyotik tedavisi başlanmalıdır (80, 81).

1.1.6.2. Sistemik Tedavi

Artralji ve miyalji yakınmaları için non-steroidal anti-enflamatuar ilaçlar (NSAİİ) ve antimalaryal ilaçlar kullanılır. Bir antimalaryal ilaç olan hidroksiklorokin kullanan hastalarda tükürük içindeki proinflamatuar stokin düzeyinde azalma ve parotis hipertrofisinde gerileme tespit edilmiştir. SS'de güncel bilgilerimize göre etkinliği bilinen ve yan etkisi en az olan ilaç hidroksiklorokindir (76, 80).

Non steroidal anti-inflamatuar ilaçlara dirençli hastalarda poliartiküler artriti ve miyaljiyi kontrol etmede metotreksatin yararlı olduğu gösterilmiştir. Artriti ve ciddi semptomları olan hastalara hidroksiklorokin ve metotreksata ek olarak kortikosteroid tedavisi verilebilir. Eklem yakınmaları olan SS'li hastalarda menenjit, SLE, fulminan hepatit gibi ek hastalıklar görülebildiği için sülfasalazin kullanımı bir seçenek olmakla beraber tercih edilmez. SS'li hastaların %10'unda görülen vaskülitlerin tedavisinde steroid veya immünsüpresifler kullanılır. Siklosiporin, intersitisyel nefrit yapma potansiyeli nedeniyle kullanımı kısıtlıdır. Benzer şekilde bir diğer immünsüpresif ilaç olan siklofosamid sterilite ve lenfoma yapma riski olduğu için gerekmedikçe kullanımından kaçınılmalıdır. Mikofenolat mofetil siklofosamid yerine tercih edilebilecek bir ajandır ancak yeterli veri yokluğu nedeniyle kullanımı sınırlıdır (77, 80, 82, 83).

Sistemik lupus eritematoz, RA ve non-hodgin lenfoma gelişmiş PSS gibi otoimmün hastalıklarda kullanılan bir diğer tedavi rituksimabdır. Rituksimab (anti-CD20) B lenfosit yüzey molekülü olan CD20'ye karşı geliştirilmiş monoklonal kimerik antikordur. Lenfomalı PSS hastalarda kullanılmış lenfoma ile birlikte SS kliniğinde de düzelme yaptığı görülmüştür. Aynı şekilde B hücreli lenfomalarda SLE

ve SS'de kullanılan yeni biyolojik tedavi seçeneği Epratuzumabdır. Epretuzumab (anti-CD22) B lenfosit yüzey molekülü olan CD22'ye karşı gelişmiş humanize monoklonal antikor olup güvenli ve iyi tolere edilebilir olduğu bildirilmiştir (75,79).

Primer sjögren sendromlu hastalarda non-hodgkin lenfoma gelişebilir ve non-hodgkin lenfomanın tedavisi rituksimab, siklofosfamid, adriamisin, vinkristin, metil prednizolon (R-CHOP) tedavi protokolüdür. PSS sekonder gelişen lenfoma hastaları için CHOP ve beraberinde rituksimab vermek bir diğer tedavi seçeneğidir (84).

Dirençli lupus hastalarında kullanılan belimumab lupusta olduğu gibi SS hastalarında B lenfosit aktivasyonu arttığı için verilebilir. B hücresi aktive edici faktöre karşı gelişen monoklonal antikordur. Belimumab dirençli SS olan vakalarda kullanılabilir bir seçenektir (85).

1.2. Sistemik Lupus Eritematoz

1.2.1. Tanım

Sistemik lupus eritematoz artmış otoantikor oluşumu ve artan antikorların antijenlerle immünkompleks oluştururarak dokularda immünkompleks birikimiyle karakterize çok sayıda organ sistemini etkiliyerek hasara yol açabilen etiyojisi belirsiz bağ dokusu hastalığıdır. SLE remisyon ve alevlenmelerle seyreder. Etiyopatogenezi tam olarak bilinmemekle beraber en güçlü belirleyici olarak genetik faktörlerin ön planda olduğu çevresel, immünolojik ve hormonal etkenler hastalığın tetiğini çeker (86).

1.2.2. Epidemiyoloji

Sistemik lupus eritematoz her yaş gurubunda görülebilmekle beraber sıklıkla doğurganlık çağındaki kadınları etkileyen, erkeklerle karşılaştırıldığında kadınlarda 9 kat daha fazla görülen otoimmün bir hastalıktır. Hastalar insidansın pik yaptığı doğurganlık dönemi olan 15-44 yaşları arasında tanı alırlar. ABD'de SLE prevalansının yaklaşık 124/100.000 ve insidansının 2-7.6/100.000 yeni vaka/yıl olduğu hesaplanmıştır. Hastalık sıklığında ve şiddetinde ırklar arasında farklılıklar gözlenir. Güney Asya ve Çin'de daha sık İngiltere'de daha seyrek görülür. Afrika'da nadir görülmesine karşın Afrika kökenli Amerikalılarda beyazlardan 3-4 kat daha fazla görülür. Hastalığın bir diğer özelliği kentsel bölgelerde daha sık görülmesi ve sık

görüldüğü toplumlarda daha erken yaşlarda başlaması ve daha ağır seyretmesidir (87-90).

1.2.3. Etiyopatogenezi

Sistemik lupus eritematoz etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Etiyolojisinde genetik immünolojik, çevresel ve hormonal faktörlerin rol aldığı düşünülmektedir (91).

Monozigot ikizlerde dizigotik ikizlere göre SLE birlikteliğinin çok yüksek olması ve SLE'li hastaların yakın akrabalarında özellikle kardeşlerde hastalık geliştirme riskinin 8-20 kat artmış olduğu gözlemlenmiştir. Bu gibi gözlemlerden yola çıkarak yapılan çalışmalarda SLE'ye yatkınlık yarattığı düşünülen kalıttan sorumlu genler bulunmuştur. Bugün sahip olduğumuz bilgilerle SLE'nin genetik predispoze kişilerin çevresel koşulların bir araya gelmesiyle oluşan bir hastalık olduğu ortaya konmuştur. Hastaların yaklaşık %75'i human leukocyte antigen (HLA) gen polimorfizimine sahiptir ve iki önemli doku gurubu pozitifliğinde lupus riski artar. Bu doku grupları (HLA-DR2, HLA-DR3) farklı etnik gruplarda ortak bulgudur ve riski 2-5 kat arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca kompleman sisteminin erken bileşenlerinin konjenital eksiklikleri (C1q homozigot eksikliği), TREX-1 ve DNASE1 mutasyonları, ACP5 ve SPP1 polimorfizimleri SLE için güçlü predispozisyon gösterir. XXY karyotipi (Klinefelter sendromu) SLE gelişme riskini artırır (92).

Hastalık immünpatolojisinde en önemli faktör; çekirdek, stoplazma ve hücre yüzey antijenlerine karşı artan otoantikor üretimi sonucu oluşan antijen-antikor kompleksi (immün kompleks) hasarıdır. SLE'de otoantikor oluşumu ve T ve B lenfositlerdeki tolerans kaybı etiyopatogenezi önemli rol oynar. Çoğu hastada tip 1 INF düzeyi artmıştır. INF yolağının aktivasyonu ile beraber BAFF üretimi artar BAFF artınca hem T hem B lenfositler artar. B lenfosit ve T lenfositler aktive olur apoptoza dirençli hale gelirler ve otoantikor salgı artışı gerçekleşir. Otoreaktif T ve B lenfosit inhibisyon/apoptoz bozukluğu otoantikor oluşumu için muhtemel bir açıklamadır. Örneğin SLE hastalarındaki aktive T lenfositler COX-2/FLIP anti-apoptoz mekanizmasını harekete geçirerek anergi ve apoptoza direnç oluşmasını sağlar. Doğal ve adaptif immün yanıtların artmış aktivasyonunun katkısıyla hastalığın doku hasarı ve klinik semptomları ortaya çıkar (92, 93).

Sistemik lupus eritematoz hastalarında otoantikorlar hastalık semptomlarından 2-3 yıl öncesinde tespit edilebilir (92). Dolaşan veya dokulara biriken immün kompleksler kompleman sistemi yoluyla temizlenir. Kompleman sisteminin erken bileşenlerinin konjenital eksiklikleri özellikle C1q eksikliği hastalığın erken başlamasının nedenlerinden biri olarak görülmektedir. SLE hastalarında Fc resptörlerindeki polimorfizime bağlı fagositoz yapan hücrelerdeki immün kompleks yapıları, apoptotik hüce ve artıkları temizleme yeteneğinin bozulduğu bilinmektedir. Bu nedenle artan apoptotik hüce ve artıkları otoimmüniteyi aktive eden immünojenler olarak hastalığın progresyonunda rol alırlar (92, 94, 95).

Ultraviyole ışığın, enfeksiyonların özellikle Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonunun, sigara kullanımı ve silika maruziyeti gibi çevresel faktörlerin oksidatif sitresi indükleyerek lupus riskini arttırdığı bilinmektedir (92, 96).

Hastalığın premenopozal genç kadınlarda erkeklere göre daha fazla izlenmesi, hastalık gelişiminde hormonal faktörlerin, hastalığın patogeneğinde önemli olduğunu göstermektedir. Hormon replasman tedavisi ve oral kontraseptifler, SLE gelişme riskini artırır. Hormonal etkilerden dolayı gebelik, SLE alevlenmelerine neden olabilir (92, 97, 98).

1.2.4. Klinik Belirti ve Bulgular

1.2.4.1. Konstitüsyonel Semptom ve Bulgular

Sistemik lupus eritematoz hastalarında halsizlik, güçsüzlük, subfebril ateş, anoreksi, kilo kaybı gibi nonspesifik kontitüsyonel semptomlar görülebilir. Nonspesifik semptomlar olduğu için tanı koydurmaz, hastalığın ortaya çıkış semptomlarıdır. Tüm bu bulguların SLE tutulumu yanında ilaç toksisitesi, fibromiyalji, immünsüpresyon zemininde oluşan enfeksiyon, depresyon, emosyonel stresin bu duruma neden olabileceği akılda tutulmalıdır (99).

1.2.4.2. Kas ve İskelet Sistemi Tutulumu

Kas iskelet sistemi tutulumu SLE' de en sık tutulan sistemdir. Genellikle gezici, simetrik, poliartiküler şekilde tutulur. Tıpkı RA gibi en sık elin küçük eklemlerini tutar ama RA'da farklı olarak şiddetli artrit olsa dahi deformite beklenmez (100).

Jaccoud artropatisi, eklem ve kemik destrüksiyonu olmadan yumuşak doku tutulumuna bağlı olarak gelişen non-eroziv el ile düzeltilebilen SLE’de görülen artropatlere verilen isimdir. Nadiren CCP pozitif hastalarda RA benzeri deformasyon gösteren artropatiler görülebilir (100).

Anti-fosfolipid antikor, lokalize vaskülit ve çoğunlukla steroid tedavisine sekonder avasküler nekroz SLE hastalarında görülebilir. Steroid kullanan SLE’li bir hastada yeni ortaya çıkan kasık ağrısı ve topallama akla ilk olarak femur başı avasküler nekrozunu getirmelidir (100,101). Sistemik inflamasyon ve steroid tedavisi osteoporoz riskini artırır. Bazı hastalarda RA ve SLE bir arada bulunabilir buna rhyupus denir.

1.2.4.3. Cilt Tutulumu

1.2.4.3.1. Spesifik Lezyonlar

1.2.4.3.1.1. Akut Kutanöz Lupus Eritematoz

En sık fotosensitif eritem şeklinde kendini gösterir. Güneşe maruz kalan yerlerde kabarıklık, kızarma, pullanma, kaşıntı olur. Genellikle bu bölgedeki derinin UV ışığını daha fazla absorbe etmesiyle geliştiği düşünülmektedir. Aktif SLE’li hastalarda deri inflamasyonu sonucu gelişen yüzde burun sırtı ve yanaklar üzerine lokalize şekilde ortaya çıkan ancak nazolabial olukları tutmayan formuna malar raş denir. Bu bulgular asla iz bırakmaz (102).

1.2.4.3.1.2. Subakut Kutanöz Lupus Eritematoz

Psoriazise benzer, yuvarlak yassı, kırmızı kenarlı skarlaşmayan papül ve plaklar halinde kendini gösteren kırmızı makül ve papüllerdir. Hastalar ileri derecede fotosensitifler ve %90’ında anti-Ro (SS-A) antikor pozitifliği görülür. Subakut lezyonların HLA-DR3 doku grubu ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Hem akut hem de subakut lezyonlar skarsız yani iz bırakmadan iyileşir (103, 104).

1.2.4.3.1.3. Kronik Kutanöz Lupus Eritematoz

En sık formu diskoid lupus eritematozdur. Sistemik semptom olmadan da görülebilen, başlangıçta eritamatöz papül ve plaklarla kendini gösteren sonrasında santral atrofi ve ortası skarlaşmış foliküler tıkaçların oluşturduğu kalın yapışık

plaklardır. Saçlı deri dahil tüm deri eklerinde kalıcı kayba neden olarak total alopesiye neden olabilir (103, 105, 106).

1.2.4.3.2. Spesifik Olmayan Lezyonlar

Sistemik lupus eritematoz için spesifik kabul edilen lezyonlar haricinde pannikülit, genel alopesi, oral mukozal lezyonlar, ürtikeryal lezyonlar, vaskülitik lezyonlar gibi lupusa spesifik olmayan deri lezyonları görülebilir.

1.2.4.4. Böbrek Tutulumu

Renal tutulum lupusun hayatı tehdit eden en sık tutulum şeklidir. SLE’li hastaların ilk dekattaki en sık ölüm nedeni sırasıyla renal tutulum ve enfeksiyondur. Lupusda daha çok böbrek tutulumu hastalığının ilk yıllarında görülür ancak bu kural değildir. Patogeneizde immün kompleks birikimi suçlanır (106).

Sistemik lupus eritematozlu hastalarda renal tutulum genellikle asemptomatik olduğundan her muayenede düzenli olarak idrar takibi yapmak gerekir. Hematüri ve proteinüri takibi tedavi yanıtını izlemede önemli göstergelerdir (107).

Anti-dsDNA yüksek nefrit riski ile ilişkiliyken anti-Ro ve anti-La antikorları ise düşük nefrit riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Lupus nefriti düşünülen her vakaya mutlaka biyopsi yapılmalıdır. Buradaki amaç tutulum tipini belirlemek ve diğer nedenleri ekarte etmektir (108).

1.2.4.5. Nöropsikiyatrik Tutulum

Sistemik lupus eritematoz çok farklı mekanizmalarla kognitif disfonksiyon, konsantrasyon yeteneğinden azalma gibi minör bulgulardan psikoz, konvülsiyon, inme koma gibi ciddi klinik tablolara kadar geniş bir yelpazeye dağılan tablolar şeklinde görülebilir. En sık bulgu hatırlama ve muhakemede güçlük yani kognitif disfonksiyondur. Nöropsikiyatrik bulgular anti-nöronal antikor ve anti-ribozomal P antikorları ile ilişkilidir. Anti-ribozomal P antikorları depresyon ve psikoz ile ilişkilidir. Hastalarda psikoz gelişebilir. Psikoz gelişimi steroid kullanımına bağlı psikozdan ayırt edilmelidir. Öyküde günde 40 mg’den fazla dozlarda ve tedavinin ilk haftalarında ortaya çıkarsa steroid psikozunu destekler. İlacın kesilmesiyle veya dozunun azaltılmasıyla geriler. Lupus psikozunda ise ilaç kesilse bile bulgular geri dönmez (100, 104).

Doku spesifik olarak beyin omurilik sıvısında anti-NMDA reseptör antikorları SLE'nin diffüz nöropsikiyatrik tutulumu ile ilişkilidir (104).

Sistemik lupus eritematozda santral nörolojik tutulumun en sık görülen özelliği narkotik aneljeziklere yanıtızsız inatçı, geçmeyen migren benzeri baş ağrılarıdır (109).

Anti-fosfolipid antikorlara bağlı gelişen tromboz veya Libman-Sacks endokarditine bağlı gelişen emboli nedeniyle stroke riski artar (100, 110).

1.2.4.6. Kardiyovasküler Tutulum

Sistemik lupus eritematoz kalbin tüm histolojik katmanlarını veya bir bölümünü kapsayan pankardit şeklinde tutulum görülebilir. Kardiyak tutulum SLE hastalarında en sık perikardit şeklinde kendini gösterir. Antiinflamatuvar tedaviye yanıt verir. Perikardiyal sıvı azdır ve genellikle tamponada yol açmaz.

Libman-Sacks endokarditi verrüköz, non-bakteriyal, diğer endokarditlerden farklı olarak kapağın her iki yüzünü tutabilen SLE'ye özgü endokardittir. Tutulum tüm kapaklarda görülsede mitral ve aort kapağında daha sıktır. Perikarditten daha ciddi komplikasyondur. Kapak yetmezliği ve emboliye neden olabilir. Steroid ve immünsüpresif tedavi fayda vermeyebilir (100, 110).

Sistemik lupus eritematoz hastalarının geç dönemde en sık ölüm nedeni ateroskleroz zemininde gelişmiş kardiyovasküler hastalıklardır. Ateroskleroz, koroner arterit, antifosfolipid antikorlarının (AFA) pozitifliği, hastalık aktivite skorlarının yüksek olması, yoğun kortikosteroid kullanımı, hipertansiyon lupuslu hastalarda koroner arter hastalığı riskini yüksek oranda arttırır. AFA pozitifliğinden bağımsız olarak SLE'de ateroskleroz dolayısıyla koroner arter hastalığı riski artmıştır (100, 110, 111).

1.2.4.7. Pulmoner Tutulum

Sistemik lupus eritematozda plevra ve akciğer (AC) tutulumu sıktır. En sık AC tutulumu plörit ikinci sıklıkta plevral efüzyon şeklinde kendini gösterir. Plevral efüzyon genellikle bilateral ve eksüdatif karakterdedir.

Lupus pnömonisi hastalarda enfeksiyona bağlı olmadan gelişen ateş, öksürük, dispne, plörezi gibi klinik olarak pnömoni benzeri radyolojik olarak infiltrasyonlarla karakterize nadiren hemoptizinin eşlik ettiği durumdur. Lupus alevlenmeleri sırasında olur immünsüpresif tedavi ve yoğun bakım desteğine ihtiyaç duyulabilir. Bu duruma

akut lupus pnömonisi denir. Kronik lupus pnömonisi ise interstisyel fibrozis ile karakterizedir ve tipik restriktif patern izlenir (112, 113).

Diffüz alveolar hemoraji SLE’de görülen, eş zamanlı lupus nefriti riskinin arttığı, bronkoalveolar lavajda hemosiderin yüklü makrofajların izlendiği, derin aneminin saptanabildiği ciddi yüksek mortal seyreden bir durumdur (112, 113). Diffüz alveolar hemorajide AC’in karbonmonoksit (CO) diffüzyon kapasitesinde artış görülür yani karbonmonoksit difüzyon kapasitesi ölçümü (DLCO) artmıştır.

Sistemik lupus eritematozda akciğer tutulumu pulmoner hipertansiyona yatkınlığı arttırır. Ateş olmadan ani gelişen nefes darlığı ve hemoptizi durumunda pulmoner emboli düşünülmelidir. Pulmoner emboli AFA pozitifliğinden bağımsız olarak SLE’li hastalarda görülebilir (112, 114, 115).

1.2.4.8. Gastrointestinal Tutulum

Ani başlangıçlı bulantı, kusma, ishal veya kabızlık SLE hastalığının alevlenmesinin bulgusu olabilir. Ancak bu belirtilerin ilaç etkilerine bağlı da gelişebileceği akılda tutulmalıdır (116, 117).

Hastalığın aktif dönemlerinde transaminaz enzim yüksekliği sıkça tespit edilir (86, 116).

Gastrointestinal sistem tutulumları içerisinde en ciddi ve en korkulan durum mezenterik vaskülitdir. Ateş, kusma, kanlı diare ile kendini gösterir. İmmünkomplekslerin mezentere çökmesi ülserasyon, strüktür, infarkt, kanama ve hatta perforasyonla sonuçlanabilir. SLE’de peritonite bağlı asit, pankreatit, otoimmün hepatit, AFA sendromuna sekonder Budd-Chiari sendromu görülebilir (116-118).

1.2.4.9. Hematolojik Tutulum

Sistemik lupus eritematozda en sık normokrom normositer anemi yani kronik hastalık anemisi izlenmekle beraber demir eksikliği anemisi ve otoimmün hemolitik anemi sık görülür. Coombs (+) sıcak tip otoimmün hemolitik anemi sebeplerinden biri lupusdur (119, 120).

Aktif lupusa bağlı lökopenide yapılan kemik iliği biyopsisi sonucu genellikle normaldir. Lökopeni sık bulgular arasında olup anti-lenfositik antikor ve anti-Ro ile ilişkilidir. Lupusda görülen pansitopeninin lupus tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı ortaya çıkabileceği akılda tutulmalıdır (104).

1.2.4.10. Göz Tutulumu

Sistemik lupus eritematozda retinal vaskülit ve AFA sendromuna bağlı olarak mikrovasküler tromboz sonucu retinal enfarkt ve görme defektleri gelişebilir. Retinal vaskülit ve optik nörit ciddi komplikasyonlardan olup hızlı bir şekilde körlüğe yol açabilir (121).

Sistemik lupus eritematozda en sık göz tutulum şekli keratokonjonktivitis sikkadır. Konjonktivit, sklerit, episklerit, üveit, ülseratif keratit, koroidopati, optik nörit, glokom lupusda görülen diğer göz tutulum bulgularıdır.

Sistemik lupus eritematozda göz tutulum bulguları pirimer hastalığa bağlı olabileceği gibi tedaviye sekonder gelişebilir. Kortikosteroid kullanımı sonrası posterior subkapsüler kataraktın görülmesi antimalaryal ilaç kullanımı sonrası retinal toksisiteye bağlı makülopati gelişmesi sık karşılaşılan örneklerdir (97, 121).

1.2.5. Sınıflandırma Kriterleri

Amerikan Romatoloji Koleji (ACR)-1997 kriterleri spesifitesi %95, sensitivitesi %75 olmakla birlikte 11 kriterin 4'ünün öyküde gösterilmesi ile SLE tanısı konulmakta iken; 2012'de SLICC SLE tanı kriterleri yeniden düzenlenmiştir. Buna göre SLE tanı kriterleri kendi aralarında klinik ve immünolojik kriterler olarak 2 başlık altında toplanmıştır. SLE tanısı için ya en az 1 klinik ve 1 immünolojik kriter olması koşuluyla 4 kriterin olması veya böbrek biopsisi ile kanıtlanmış lupus nefriti ile beraber ANA veya anti-dsDNA pozitifliğinin bulunması şeklinde tanımlanmıştır (122, 123).

1.2.6. Tedavi

1.2.6.1. Genel yaklaşımlar

Sistemik lupus eritematoz tedavisi etkilenen organ ve sisteme, hastalığın aktivite ve şiddetine göre düzenlenir. Psikolojik destek ve fiziksel önlemler en az farmakolojik tedaviler kadar tedavi seyrini etkilemektedir (86, 124).

Hastalara güneşten korunma mutlaka öğretilmelidir. Çünkü UV ışığına maruz kalınması SLE bulgu ve semptomlarını alevlendirir. Bu nedenle UV-A ve UV-B ışınlarına karşı güneş koruma faktörleri içeren güneş kremleri kullanmaları önerilmelidir (124).

Artmış kardiyovasküler hastalık, ateroskleroz, osteoporoz riski yakından takip edilmeli hipertansiyon, dislipidemi, obezite, hiperglisemi gibi diğer risk faktörleri uygun şekilde kontrol edilmeli varsa hastalıkların tedavisi yapılmalıdır. İnfluenza ve pnömokok aşıları güvenle yapılabilecek aşılardır (125, 126).

Sistemik lupus eritematozlu hastaların takibinde en önemli morbidite ve mortalite nedeni olan enfeksiyon oluşması halinde erken dönemde tanınıp agresif bir şekilde tedavi edilmelidir.

Genel yaklaşım olarak kontrendikasyon yoksa her hastaya hidroksiklorokin başlanmalıdır. Hidroksiklorokin SLE tedavisinde ilk tercih edilen ilaçtır. Ayrıca kısa süreli, etkin, ancak en düşük dozda kortikosteroid ile tedavi düzenlenmelidir (127-129).

1.2.6.2. Hayatı Tehdit Etmeyen Hafif Tutulumlar

Cilt tutulumu, artrit, artralji ve serozit hayatı tehdit etmeyen tutulumlar kategorisinde yer alır. Bu hastalara hidroksiklorokin ve düşük doz steroid tedavisi başlanır. Gerek görülürse NSAİİ ve/veya metotreksat tedaviye eklenebilir. SLE’de steroidler vazgeçilmez önemli ilaçlardır. Steroid verilmesiyle lupus alevlenmesiyle oluşan belirti ve bulguları hızla düzeltir (127-129).

Dirençli lupus olgularında artmış BLYS yani B lenfosit stimülatörlerine karşı geliştirilmiş monoklonal antikör olan belimumab kullanılabilir (130).

1.2.6.3. Hayatı Tehdit Eden Ağır Tutulumlar

Lupus nefriti, merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumuyla giden lupus, diffüz alveolar hemoraji ile giden AC tutulumu, mezenterik vaskülit, optik nörit, hematolojik tutulumlar ağır ve mortal seyreden durumlar bu kategoridedir. Bunlar hayatı tehdit eden semptom ve bulgular olduğu için yüksek doz steroidle beraber siklofosfamid veya mikofenolat mofetil içeren indüksiyon tedavisi başlanır. Devamında düşük doz steroid yanında azatiopürin veya mikofenolat mofetilden oluşan idame tedavisi verilir. Yüksek doz steroid ve uzamış steroid tedavileri hayat kurtarıcıdır ancak enfeksiyona eğilim, osteoporoz, osteonekroz, ateroskleroz, hipertansiyon, cushing sendromu, steroid bağımlı psikoz ve hipotalamo pitüiter aksı baskılaması gibi birçok problemi beraberinde getirir. Tüm bu yan etkiler kullanılan steroid dozu ile ilişkilidir ve hastalık kontrol altına alındıktan sonra kademeli olarak steroid dozu yavaşça azaltılır (131-133).

1.3. Siglec'ler

1.3.1. Tanım ve Genel Bilgiler

Siglec'ler esas olarak sialik aside bağlanarak etki gösteren hücre yüzey proteinleridir (12, 13). İmmünglobulin benzeri lektin ailesine aittirler. Öncelikle bağışıklık hücrelerinin yüzeyinde bulunurlar. Siglec'ler hücre dışı alan, transmembranal alan ve hücre içi alan olmak üzere tiplerine göre iki veya üç alan içerirler. Siglec'ler hücre dışı kısımlarında antikorlar gibi değişken V (Variable –like) ve sabit C (Constant-lake) bölgelere sahiptir. Transmembranal alan ise farklı bazik aminoasit ve membran modifikasyonlarına izin verir (14-16). Son olarak hücre içi alan ise inhibütör sinyal taşıyan immünoreseptör tirozin bazlı inhibitör motif (ITIM) veya ITIM benzeri motif içerir. Siglec moleküllerinin çoğu her üç alana sahiptir ancak bazı siglec moleküllerinin hücre içi alanı yoktur. Siglec-H, siglec-14, siglec-15 ve siglec-16 hücre içi alana sahip değildir, ITIM taşımazlar. Ancak immünoreseptör tirozin bazlı aktivasyon motifi (ITAM) ile ilişkili bazik aminoasitlerin transmembranal alanda bulunabilmeleri nedeniyle bu grup siglec'ler ITAM taşımaktadırlar (15, 17, 18).

Tüm ökaryotik hücreler temel olarak proteoglikan, glikosfingolipid ve glikoproteinlerden oluşan glikokaliks adı verilen şekerden bir yapıyla çevrilidir (134). Konakçı hücrelerin ve patojenlerin membran glikoprotein ve glikolipidleri yani glikokaliksin bir parçası olan glikanlar hücre yüzeyinde ifade olarak hücre-hücre etkileşimi, iletişimi hücre sinyalizasyonu gibi çok sayıda önemli hücresel sürecin modülasyonunda önemli rol oynadıkları belirlenmiştir. Siglec'ler adından da anlaşılacağı üzere glikokalikslerin önemli bir bileşeni olan glikan zincirlerinin ucuna eklenen sialik asitlere bağlanırlar (14, 134, 135).

Sialic asitler negatif yüklü nörominik asitten türetilen dokuz karbonlu bir şeker ailesidir. İnsanlar N-asetilnöraminik asit (Neu5Ac) yapısını sentezleyebilirken diğer memeliler ise N-glikolilnöraminik asit (Neu5Gc) yapısını sentezleyebilirler. Normalde Neu5Ac Neu5Gc ye dönüşebilir ancak insanlarda sistidin monofosfat-N-asetilnöraminik asit hidroksilaz (CMAH) enzimini kodlayan gendeki delesyon nedeniyle CMAH enzimi oluşmaz. Bu insanların Neu5Gc üretememesinin temel nedenidir (136). Bu nedenle insanlarda yaygın olarak N-asetilnöraminik asit sialik asid olarak tanımlanır ve daha öncede belirttiğimiz gibi hücre-hücre etkileşimi ve

sinyalizasyonunda immün sistemin modülasyonunda önemli görevler ifade ederler. Sialic asitler Self-Associated Molecular Patterns (SAMP's) olarak adlandırılmaktadır. Desialilasyon sonrası kendi hücrelerini lizise uğratabilmeleri böylece apoptotik hücre aktivasyonunu arttırmaları ayrıca sialilasyonda artış yaparak CD4⁺ T hücreleri ve dendritik hücrelerin aktivasyonunu sınırlandırmaları nedeniyle bu adlandırma yapılmıştır (19,137,138). Hasar İlişkili Moleküler Paternler (DAMP's) ve Patojen İlişkili Moleküler Paternler (PAMP's) doğal ve adaptif immün sistem reseptörlerini aktive ederken, SAMP'lar doğal immün sistem reseptörlerini inhibe etmektedir (19, 139, 140).

İnsan genomu, genetik homolojilerine göre iki farklı gruba ayrılabilen 14 farklı siglec içerir. İlk grup tüm memelilerde bulunur. Bunlar evrimsel olarak korunan klasik siglecler yani siglec-1, siglec-2, siglec-4 ve siglec-15'i içerir (141, 142). İkinci grup ise hızlı evrimle karşılaşan bu nedenle repertuarları türler arasında farklılık gösteren siglec-3 (CD33) ile ilişkili siglecler olarak adlandırılır. CD33 ile ilişkili siglecler siglec-3,-5,-6,-7,-8,-9,-10,-11,-14,-16'dır (143). CD33 ile ilişkili siglecler %50-90 sekans homolojisine sahiptir. Şempanzelerde bulunan siglec-12 ve siglec-13'ün insanda hiçbir lektin bağlama alanına sahip olmadığı gösterilmiştir (144, 145).

Sialik asitlerin glikanlara bağlanma mekanizmalarındaki farklılık ve varyasyonlar, sialik asit çeşitliliğini arttırmakta böylece siglec'ler spesifik bağ içeren sialik asidi tanımaktadır. Farklı siglecler için sialile ligandlar çoğunlukla benzersizdir ama bazen spesifik değildir. Örneğin siglec-1 α -2-3 bağlı sialile glikanlara bağlanmayı tercih ederken siglec-2 α -2-6 bağlı içeren sialik asitlere bağlanır. Siglec-7 ve siglec-11 α -2-8 kalıntısı ile bir epitopa bağlanırken siglec-8 ve siglec-9 α -2-3 bağlantılı sialik asit ve sülfatlanmış epitop içeren sialositlere bağlanmayı tercih ederler (146, 147). N-glikan, O-glikan, glikolipid ve glikoprotein dahil olmak üzere sialillenmiş glikokonjugantların karboksil gruplarına bir siglec bağlandıktan sonra inflamasyonun azalması, hücresel aktivasyonun kısıtlanması ve fagositozun baskılanmasını arttırır. Ayrıca DAMP ve PAMP aracılı oluşan inflamasyonun inhibisyonunu indükler (146-148).

Siglec'ler çoğunlukla hematopoetik hücrelerin yüzeyinde bulunmakta ve genellikle ITIM içererek immün sistemde inhibitör reseptör olarak görev almaktadır. ITIM içeren sigleclerin kaybı otoimmüniteyle ilişkilendirilmiştir (19, 149).

1.3.2. Siglec-1

Sialoadhesin veya CD169 olarak adlandırılan siglec-1 hücre-hücre ve konakçı-patojen etkileşimleri için monosit/makrofajla sınırlıdır. Siglec-1'in sınırlı ifade edilmesi anti-enfeksiyon ve anti-tümör terapötiklerin geliştirilmesi için siglec-1'i iyi bir hedef haline getirir (150). Siglec-1 makrofajların, CD4⁺ ve CD8⁺ T lenfositlerin aktivasyonunu artırarak proinflamatuvar tablo oluşturduğu belirlenmiştir (151). ITIM ve ITAM içermeyen iki siglec vardır. Bunlar siglec-1 ve siglec-4'tür. Siglec-1'in esas olarak hücre-hücre etkileşimlerinden ve sialile patojenlerin fagositozundan sorumlu olduğu öne sürülmüştür (152).

Siglec 1'in Neu5Ac α -2-3 bağı tanıyarak hızlı fagositoz yapma özelliği antijen sunumu için makrofajlardan T hücrelerine izin veren iyi bir hedef haline getirir. Siglec-1 ligandlarının (9-N-bifenilkarbonil NeuAc) modifikasyonu ile bir antijeninin verilmesinin natural killer T hücre aktivasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (150). Siglec-1'e karşı Fc fragmanı içeren veya içermeyen monoklonal antikörlerin insan ve fare makrofajları tarafından yakalandığı gösterilmiştir. Bu durum ilaç veya toksinle konjuge monoklonal antikörlerin makrofaj veya myeloid lösemi hücrelerini hedefleme amacıyla kullanımına yol açmıştır (153).

Siglec-1 ekspresyonu lenf düğümü ve dalak makrofajlarının yanı sıra bazı doku makrofajları ile sınırlıdır (154). Siglec-1'in yapışkan işlevi α -2-3'e bağlı sialik asit kalıntılarına karşı seçicilik gösterir (154, 155). Ayrıca mannozreseptörü, MGL1, MUC1, PSGL-1 VE CD43'ün farklı glikoformları dahil olmak üzere bir dizi sialillenmiş ve sülfatlanmış molekülü bağlar (156-158).

Siglec-1 rhinovirus maruziyetini takiben dendritik hücrelerde eksprese edilir ve bu dendritik hücreler T hücre anerjisini teşvik eder (159). Aynı şekilde sistemik skleroz ve HIV-1 enfeksiyonu sırasında dolaşımdaki monositleri indüklediği gösterilmiştir (160, 161).

Siglec-1'in nükleer faktör kappa-B inhibisyonu ile TNF- α salınımını azaltarak dönüştürücü büyüme faktörü beta düzeyini artırarak lipopolisakkarit ile indüklenen tolerans koşulları altında doğal immüniteyi regüle ettiği gösterilmiştir (19, 162).

1.3.3. Siglec-2

Siglec-2 (CD22) B lenfosit hücre yüzeylerinde oluşan aynı (cis) veya bitişik (trans) hücreler üzerinde alfa -2-6 bağı içeren sialik asitlere bağlanır ancak diğer tüm siglec'ler gibi bağlanma fizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Bunun nedeni sialik asit içeren ligandlar çeşitli modifikasyonlarla bağlanma spesifitelerini değiştirebilmeleri ve birden fazla glikanın ligand olarak işlev görmesidir. Sialik asit ligandlarının siglec fonksiyonlarını nasıl düzenlediği tam olarak aydınlatılamamıştır. Özellikle matür B hücrelerde yüksek oranda ifade olan siglec-2 (CD22) buna karşılık plazma hücrelerinde ise Blimp-1 ekspresyonu ile ekspresyonu baskılanmaktadır (19, 163, 164).

İmmünoreseptör tirozin bazlı aktivasyon motifi içeren siglec'ler immün sistemde inhibitör reseptörler olarak görev yapar. ITIM içeren siglec'ler in kaybının otoimmüniteyle ilgili olduğu gösterilmiştir (19, 149). ITIM içeren bu inhibitör siglec'ler B hücrelerinde ifade olmakta ve B hücre aracılı otoimmünitenin oluşumunu önemli oranda önlemektedir (165, 166). B hücre yüzeylerindeki siglec-2 molekülünün B hücre reseptörü (BHR) kümelenmesi ile beraber oluşan çapraz bağlanma SHP-1 ve SHP-2'yi devreye sokar ardından kinaza bağımlı sinyal yolunun inhibisyonu oluşur ve antikor üretimi azalır. Şöyleki tirozin fosfataz olan SHP-1 aracılığıyla Siglec-2 molekülü ITIM tirozinleri Src ailesi tirozin protein kinaz fosforile olur (19, 167, 168). Siglec-2 bulunmayan B hücrelerinde B hücre reseptörleri ile indüklenen Ca sinyalizasyonunda artış görüldüğü fare modellerinde gösterilmiştir. Bunun nedeni BHR sinyalizasyon kompleksine SHP-1'in katılmamasıdır (169). Siglec-2 veya tirozin fosfataz SHP-1 eksikliğinde farelerde otoimmünite olduğu gösterilmiştir. Siglec-2 eksikliği bulunan B hücreleri hiperaktivasyon gösterdiği pek çok çalışmayla anlaşılmış olmakla birlikte aynı zamanda genetik zemin ile de ilişkili olduğu benimsenmiştir (170-172).

1.3.4. Siglec-10

Siglec-10, dendritik hücreler insan lökositleri ve B hücrelerinde ifade edilen CD33 ile ilişkili siglec ailesine ait bir inhibitör reseptördür (173). Siglec-10 immün toleransı düzenlediği ve sialoglikanların tanınması üzerine otoimmün aktiviteyi azalttığı tespit edilen fare siglec-G'sinin insan homologudur. Siglec-G insan siglec-

10'un mürine paralogu olarak tanımlanır. Siglec-G siglec-2'ye benzer şekilde B hücre yüzeyinde ifade olmakta ve B hücre sinyalizasyonunu inhibe ederek B hücre aracılı otoimmünitenin oluşumunu önemli oranda azaltmaktadır. Siglec-G alfa-2-3 ve alfa-2-6 sialik asitleri tanıyabilirken buna karşın insan homoloğu olan siglec-10 alfa-2-6 bağlı sialik asitleri tanır (19, 174, 175).

Siglec-10 sigleclerin çoğu gibi ITIM taşıdığı ve B hücreli otoimmünitenin oluşumunu önemli oranda önlemektedir. Ayrıca bu siglecler bazı T hücre alt tiplerinde de ifade olmaktadır. T hücrelerinde çoğunlukla siglec ekspresyonunun yapılmadığı kabul edilir ancak T hücrelerindeki aktivasyon sırasında sialik asid ligandlarının ekspresyonunda artış gözlemlenmesi farklı T hücre alt gruplarında sialadhesin ligandlarının immünomodülasyonda önemli görevler üstlendiği düşünülmektedir (173, 176). Yüksek düzeyde CD52 taşıyan supressör T hücrelerin eksprese ettikleri soluble CD 52 siglec-10'a bağlanarak otoimmün hastalıkların oluşmasına neden olan T hücre aktivasyonunu belli derecede inhibe ettiği gösterilmiştir (19, 177).

Bu noktada çeşitli tümör hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilen ve tümör hücrelerinin oluşumu, gelişimi, metastazı ilişkili bir molekül olan CD24 siglec-G etkileşimi önemlidir. Son araştırmalar, tümör hücrelerinin yüzeyindeki CD24'ün tümör hücrelerinin bağışıklıktan kaçışını desteklemek için bağışıklık hücrelerinin yüzeyindeki siglec-10 ile etkileşime girdiği gösterilmiştir. Tümör hücrelerindeki CD24, immün hücrelerde siglec-10 ile birleştiğinde, SHP-1 / SHP-2'nin aracılık ettiği immün hücre inhibisyonunun sinyal kaskadının aktiflenmesine neden olur (146). Bu fosfatazlar, siglec-10'un sitoplazmik kuyruğunda bulunan ITIM ile ilişkilidir. ITIM bölgesi fosforillenir böylece Toll benzeri reseptör (TLR) aracılı inflamasyonu bloke eder ve etkili immünsüpresyon sağlayan ve tümör immün kaçışını teşvik ederek bir dizi hücre içi sinyal yolunu aktive eder (146, 178, 179).

Mevcut çalışmalar, doğuştan gelen immün model tanıma reseptörleri olarak işlev gören DAMP ile ilişkili inflamatuvar yanıtların hasarının CD24-Siglec-10 etkileşimi ile azaltılabileceğini göstermektedir (180).

Ayrıca siglec-10'un mürine paralogu olan fare makrofajları üzerindeki siglec-G ekspresyonu donör T hücreleri üzerinde ki CD24 ile etkileşime girerek Graft-versus-Host Hastalığı (GVHD) reaksiyonunu baskılayabildiği gösterilmiştir (180-182).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Fırat Üniversitesi Hastanesi romatoloji rolikliniğinde takipli tanı ve klasifikasyon kriterlerini taşıyan 30 PSS, 30 SLE tanılı hasta dahil edildi. Sağlıklı erişkinler genel dahiliye polikliniğine başvuran ve yapılan incelemeler sonucunda inflamatuvar romatizmal patoloji tespit edilemeyen 30 gönüllüden oluşturuldu. Gebeler, laktasyon sürecinde olanlar, aktif enfeksiyon, malignensi tespit edilenler ve kötü metabolik kontrollü diyabeti veya kalp yetmezliği olduğu tespit edilenler ile beraber 18 yaş altı ve 65 yaş üstü olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Primer sjögren sendrom, SLE tanılı hasta ve kontrol gurubundan oluşan toplam 90 katılımcıdan siglec-1, siglec-2, siglec-10 düzeylerini ölçmek üzere serum ve tükürük örnekleri alındı. Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılardan 8-12 saatlik açlık sonrası 5 ml Aprotininli tüplere periferik kan örnekleri alınarak 4000 rpm (revelution per minute)'de 4 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum örnekleri steril pipet uçları kullanılarak steril burgulu kapaklı ependorf tüplerine aktarılıp numaralandırıldı. Ayrıca tüm katılımcılardan sabah aç karına saliva collection tüplerine tükürük örnekleri toplanarak steril burgulu kapaklı ependorf tüplerine aktarılıp numaralandırıldı. Ependorf tüplerine aktarılan serum ve tükürük örnekleri çalışma gününe kadar -20°C'lik derin dondurucuda saklandı. Ek olarak, çalışmamıza katılan 30 PSS tanılı hastanın patoloji arşivinde bulunan biopsi doku örneklerinden immünohistokimyasal olarak siglec-1, siglec-2, siglec-10 düzeyleri değerlendirildi.

Çalışmamız için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kurulu tarafından onay alınmıştır. Çalışma projesinin finansal desteği Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) tarafından sağlanmıştır.

2.1. Klinik ve Laboratuvar Değerlendirmeler

Çalışmaya alınan katılımcıların anamnezleri alınarak fizik muayeneleri yapıldı. Katılımcı gönüllülerin yaş, cinsiyet, medeni hali gibi demografik özellikleri ile beraber SS ve SLE hastalarında hastalık başlangıç süresi, almakta oldukları medikal tedavileri, organ tutulumlarını gösteren laboratuvar ve görüntüleme sonuçları sorgulandı. Hasta ve kontrol grubu ile ilgili veriler gönüllü katılımcıların kendisinden, merkezimizin veri tabanından ve hasta dosyaları incelenerek elde edildi.

Primer sjögren sendromlu hastalar için hastalık aktivitesi the EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI) aktivite indexi kullanılarak hesaplandı (183).

Hasta grupları ve kontrol grubu katılımcıların hastanemizde çalışılan rutin tetkikleri olan açlık kan şekeri, kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT), white blood cell (WBC), hemoglobin (HGB), platelet (PLT), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) sonuçlarına ek olarak, PSS grubunda ANA, anti-Ro, anti-La ve alınan tükürük bezi biyopsi patolojisi raporundan Chisholm Mason sınıflandırmasına göre skoru; SLE grubunda ANA, anti-dsDNA, anti-Sm, kompleman (C) 3 ve spot idrarda protein / kreatinin sonuçları dosyalarından ve merkezimizin veri tabanından elde edildi. Ayrıca -20°C'lik derin dondurucuda saklanan serum ve tükürük örneklerinden çalışılan siglec-1, siglec-2 ve siglec-10 düzeyleri ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) ölçümleri kitlerin kataloglarında belirtilen çalışma prosedürlerine uygun çalışıldı. SS tanılı ve çalışmaya alınan hastaların daha önceden yapılmış ve patoloji arşivinde bulunan tükürük bezi doku örnekleri siglec-1, siglec-2, siglec-10 ekspresyonları immünohistokimyasal olarak değerlendirmek üzere çalışmaya alındı.

2.2. Kullanılan Kitler ve İmmünohistokimyasal Değerlendirmeler

Primer sjögren sendromu, SLE hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun; serum ve tükürük örneklerinde siglec-1 (Sialoadhesin) (Katalog no: AD0265HU), siglec-2 (Katalog no: AD8111Hu), siglec-10 (Katalog no: AD10000HU) kitleri AndyGene Biotechnology Co., LTD (Beijing, CHINA) firmasından temin edildi. ELISA ölçümleri kitlerin kataloglarında belirtilen çalışma prosedürlerine uygun olarak çalışıldı. Plate yıkamalarında otomatik yıkayıcı Bio-Tek ELX50 (BioTek Instruments, ABD) cihazı, absorbans okumalarında ChroMate, Microplate Reader P4300 cihazı (Awareness Technology Instruments, ABD) kullanıldı. Siglec-1 ELISA kitinin ölçüm aralığı (assay range) 15 pg/ml -400 pg/ml, minimum ölçülebilir düzeyi (sensitivity) 1.0 pg/ml iken siglec-2 ELISA kitinin ölçüm aralığı (assay range) 200 ng/L -4000 ng/L, minimum ölçülebilir düzeyi (sensitivity) 20 ng/L idi. Siglec-10 ELISA kitinin ölçüm aralığı (assay range) 40 ng/L-800 ng/L, minimum ölçülebilir düzeyi

(sensitivity) 5.0 ng/L idi. Ek olarak çalışmada kullanılan tüm bu kitlerin Intra-Assay: CV değeri < 8% iken, Inter-Assay: CV değeri ise < 10% idi.

Primer sjögren sendromu tanılı ve çalışmaya alınan hastaların daha önceden yapılmış ve patoloji arşivinde bulunan tükürük bezi doku örneklerinden siglec-1, siglec-2, siglec-10 ekspresyonları immünohistokimyasal olarak değerlendirmek üzere siglec-1 (sialoadhesin) (Katalog no: AF0527), siglec-2 (Katalog no: A20201026342), siglec-10 (Katalog no: AD080102) antikorlarıyla kit kataloglarında belirtilen çalışma prosedürlerine uygun olarak boyanarak değerlendirildi. Fokal lenfositialadenitin kantitatif analizi, yani 50'den fazla lenfosit/4 mm²'den oluşan bir kümenin belirtildiği fokal skorlar kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Plazma hücrelerinin %10'u aşmadığı perivasküler periduktal lenfositik infiltrasyon odaklarında X400 büyütmede kalitatif ve immünohistokimyasal değerlendirme : (+) hafif; (++) orta; (+++) şiddetli; nd – algılanmadı şeklinde yapıldı (184).

2.3. İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n,% değerleri, sürekli verilerde ise ortalama±standart sapma, medyan, interquartile range (25-75 persantil değerleri) değerleri ile gösterilmiştir. Ölçümsel verilerin normallik analizi Shapiro Wilk analizi ile yapılmıştır. Ölçümsel değişkenlerin iki grup arasındaki karşılaştırmasında normal dağılım gösterenlerde Student t testi, normal dağılım göstermeyenlerde ise Mann-Whitney U testi, ikiden fazla grup arasındaki karşılaştırılmasında normal dağılım gösterenlerde One Way ANOVA testi normal dağılım göstermeyenlerde ise Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin birbiriyle ilişkisinin incelenmesinde normal dağılım gösterenlerde Pearson, normal dağılım göstermeyenlerde ise Spearman korelasyon testinden yararlanılmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

Çalışmaya Sjögren tanısı olan 30 hasta, SLE tanısı olan 30 hasta ve 30 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 90 kişi dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen sjögren grubunun yaş ortalaması 47.6 ± 11.5 olarak, SLE grubunun 37.5 ± 12.1 olarak ve kontrol grubunun ise 28.0 ± 9.0 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0.001$). Sjögren grubunun %93.3'ü, SLE grubunun %70'i ve kontrol grubunun ise %63.3'ü kadın cinsiyete sahipti. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ($p = 0.018$). Bu farklılığın sadece sjögren grubu ile kontrol grubu arasındaki farktan kaynaklandığı belirlenmiştir (Sjögren-kontrol için $p = 0.015$) (Tablo 3).

Tablo 3. Grupların yaş ve cinsiyete göre karşılaştırılması

		Sjögren		SLE		Kontrol		p
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Yaş, Ort±SS		47.6±11.5 ^a		37.5±12.1 ^b		28.0±9.0 ^c		<0.001*
Cinsiyet	Kadın	28	93.3 ^a	21	70.0 ^{a,b}	19	63.3 ^b	0.018**
	Erkek	2	6.7	9	30.0	11	36.7	

* One Way ANOVA testi ** Kikare testi uygulanmıştır. ^{a,b,c}Farklılığın kaynaklandığı grup

Gruplar arasında HGB açısından anlamlı farklılık görülmüştür ($p < 0.001$). Bu farklılığın sjögren grubu ile SLE grubu ve kontrol grubu ile SLE grubu arasındaki farktan kaynaklandığı ve SLE grubunun Hgb değerinin en düşük olduğu görülmüştür (Sjögren-SLE için $p < 0.001$; SLE-kontrol için $p < 0.001$).

Gruplar arasında WBC açısından anlamlı farklılık görülmüştür ($p < 0.001$). Bu farklılığın tüm gruplar arasındaki farktan kaynaklandığı ve sjögren grubunun WBC değerinin en düşük SLE grubunun ise en büyük olduğu belirlenmiştir (Sjögren-SLE için $p < 0.001$; Sjögren-kontrol için $p = 0.039$; SLE-kontrol için $p < 0.001$).

Çalışmaya dahil edilen gruplar arasında sedimentasyon açısından anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ($p < 0.001$). Bu farklılığın ise sjögren grubu ile kontrol grubu ve SLE grubu ile kontrol grubu arasındaki farktan kaynaklandığı ve kontrol grubunun sedimentasyon değerinin en düşük olduğu tespit edilmiştir (Sjögren-kontrol için $p < 0.001$; SLE-kontrol için $p < 0.003$).

C-reaktif protein değeri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık görülmüştür (p=0.002). Bu farklılığın sjögren grubu ile SLE grubu arasındaki farktan kaynaklandığı ve sjögren grubunun CRP değerinin SLE grubunun CRP değerinden düşük olduğu belirlenmiştir (Sjögren-SLE için p<0.001) (Tablo 4).

Tablo 4. Grupların yapılan biyokimyasal analizlere göre karşılaştırılması

	Sjögren	SLE	Kontrol	p*
	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	
AKŞ	87.0 (81.0-95.0)	84.0 (79.0-93.0)	84.0 (81.0-90.0)	0.327
ALT	18.0 (12.0-23.0)	17.0 (11.0-25.0)	17.5 (13.0-20.0)	0.940
Kreatinin	0.7 (0.6-0.8)	0.7 (0.6-0.89)	0.8 (0.6-0.8)	0.462
HGB, Ort±SS	13.0±1.1 ^a	6.0±1.8 ^b	14.0±2.2 ^a	<0.001**
WBC	5.1 (4.4-6.4) ^a	13.2 (12.3-15.2) ^b	7.0 (5.9-8.3) ^c	<0.001
PLT, Ort±SS	239.9±71.6	236.4±98.6	245.2±53.6	0.905**
Sedimentasyon	25.0 (12.0-38.0) ^a	13.5 (6.0-39.0) ^a	7.5 (3.0-10.0) ^b	<0.001
CRP	3.1 (3.1-3.1) ^a	3.3 (3.1-6.5) ^b	3.2 (3.1-4.5) ^{a,b}	0.002

*Kruskal Wallis testi, **One Way ANOVA testi uygulanmıştır. IQR: Interquartile range. ^{a,b,c}Farklılığın kaynaklandığı grup
AKŞ; Açlık kan şekeri, ALT; Alanin aminotransferaz, CRP; C-reaktif protein; HGB; Hemogloblin, PLT; Trombosit, WBC; Beyaz kan hücresi

Gruplar arasında serum siglec-1 değeri açısından anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.042). Bu farklılığın ise sjögren ve SLE grubu ile kontrol grubu arasındaki farktan kaynaklandığı, sjögren ve SLE grubunun değerinin kontrol grubunun değerinden düşük olduğu tespit edilmiştir (Sjögren-kontrol için p=0.023; SLE-kontrol için p=0.036).

Çalışmaya dahil edilen gruplar arasında tükürük siglec-10 değeri açısından anlamlı farklılık olduğu görülmüştür (p=0.006). Bu farklılığın ise SLE grubu ile kontrol grubu arasındaki farktan kaynaklandığı ve SLE grubunun değerinin kontrol grubunun değerinden yüksek olduğu belirlenmiştir (SLE-kontrol için p=0.005) (Tablo 5).

Tablo 5. Grupların serum ve tükürük siglec değerlerinin karşılaştırılması

	Sjögren	SLE	Kontrol	P*
	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	
Serum Siglec-1	28.6 (25.8-30.4) ^a	28.4 (25.3-31.8) ^a	31.7 (26.7-36.9) ^b	0.042
Serum Siglec-2	487.4 (445.7-723.1)	555.8 (397.3-698.4)	696.3 (405.0-1059.6)	0.423
Serum Siglec-10	104.0 (90.8-143.8)	126.9 (83.5-193.8)	86.7 (59.3-155.6)	0,056
Tükürük Siglec-1	36.4 (28.4-71.4)	39.8 (32.1-46.6)	41.7 (32.6-89.3)	0.550
Tükürük Siglec-2	274.8 (216.9-436.0)	284.4 (231.4-371.9)	309.9 (254.1-376.0)	0.540
Tükürük Siglec-10	173.8 (134.6-367.7) ^{a,b}	194.4 (164.5-406.5) ^a	138.3 (101.9-187.9) ^b	0.006

*Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. IQR: Interquartile range. ^{a,b,c}Farklılığın kaynaklandığı grup

Çalışmaya dahil edilen sjögren hastalarının 20'sinde (%66.7) Anti-Ro pozitifliği, 10'unda (%33.3) ise Anti-La pozitifliği vardı.

Anti-Ro pozitif olanların yaş ortalaması 46.8±11.7, Anti La pozitif olanların yaş ortalaması ise 49.3±11.4 olup gruplar arasında yaş açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0.575). Antikor pozitiflikleri arasında cinsiyet açısından da anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0.987) (Tablo 6).

Tablo 6. Sjögren hastalarının antikor pozitifliklerinin yaş ve cinsiyete göre karşılaştırılması

		Anti-Ro pozitif		Anti-La pozitif		P
		Sayı	%	Sayı	%	
Yaş, Ort±SS		46.8±11.7		49.3±11.4		0.575*
Cinsiyet	Kadın	19	95.0	9	90.0	0.987**
	Erkek	1	5.0	1	10.0	

*Student t testi ** Kikare testi uygulanmıştır.

Antikor pozitiflikleri arasında yapılan biyokimyasal analizler açısından da anlamlı farklılık görülmemiştir (p>0.05) (Tablo 7).

Tablo 7. Sjögren hastalarının antikor pozitifliklerinin biyokimyasal analizlere göre karşılaştırılması

	Anti-Ro pozitif Ortanca (IQR)	Anti-La pozitif Ortanca (IQR)	p*
AKŞ	86.0 (80.0-91.0)	95.0 (83.0-108.0)	0.055
ALT	16.5 (12.0-21.5)	20.0 (12.0-24.0)	0.502
Kreatinin	0.7 (0.6-0.8)	0.7 (0.6-0.9)	0.448
HGB, Ort±SS	12.8±1.1	13.4±1.0	0.196**
WBC	4.8 (4.4-5.7)	5.8 (4.9-6.9)	0.248
PLT, Ort±SS	237.1±70.9	245.6±76.6	0.765**
Sedimantasyon	25.0 (11.5-38.5)	25.5 (12.0-35.0)	0.846
CRP	3.1 (3.1-3.3)	3.1 (3.1-3.1)	0.248

AKŞ; Açlık kan şekeri, ALT; Alanin aminotransferaz, CRP; C-reaktif protein; HGB; Hemoglobin, PLT; Trombosit, WBC; Beyaz kan hücresi

Anti-Ro pozitifliği olanların tükürük siglec-1 değeri Anti-La pozitifliği olan hastaların değerinden anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (p=0.022). Diğer siglec değerleri açısından antikor pozitiflikleri arasında anlamlı farklılık görülmemiştir (p>0.05)(Tablo 8).

Tablo 8. Sjögren hastalarının antikor pozitifliklerinin serum siglec değerlerine göre karşılaştırılması

	Anti-Ro pozitif Ortanca (IQR)	Anti-La pozitif Ortanca (IQR)	p*
Serum Siglec-1	29.1 (27.3-31.0)	26.9 (24.7-29.1)	0.143
Serum Siglec-2	547.5 (458.3-976.7)	446.7 (436.1-488.4)	0.131
Serum Siglec-10	115.7 (92.5-159.0)	98.0 (71.7-132.7)	0.198
Tükürük Siglec-1	31.7 (25.8-39.4)	60.6 (34.3-107.2)	0.022
Tükürük Siglec-2	255.2 (214.9-336.8)	418.4 (216.9-770.1)	0.143
Tükürük Siglec-10	165.0 (123.4-267.6)	275.9 (143.9-420.8)	0.248

*Mann Whitney U testi uygulanmıştır. IQR: Interquartile range.

Sjögren hastalarının minör tükürük bezi patolojik derecelendirmeye göre Chisolm 3 olanların yaş ortalaması 48.3±8.8, Chisolm 4 olanların yaş ortalaması ise 47.1±13.4 olup gruplar arasında yaş açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0.773). Patolojik derecelendirme arasında cinsiyet açısından da anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0.492) (Tablo 9).

Tablo 9. Sjögren hastalarında tükürük bezi patolojik derecelendirmenin (Chisolm Masson) yaş ve cinsiyete göre karşılaştırılması

		Chisolm 3		Chisolm 4		P
		Sayı	%	Sayı	%	
Yaş, Ort±SS		48.3±8.8		47.1±13.4		0.773*
Cinsiyet	Kadın	13	100	15	88.2	0.492**
	Erkek	0	0	2	11.8	

*Student t testi ** Kikare testi uygulanmıştır.

Patolojik derecelendirme arasında yapılan biyokimyasal analizler açısından da anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Sjögren hastalarında tükürük bezi patolojik derecelendirmenin (Chisolm Masson) biyokimyasal analizlere göre karşılaştırılması

	Chisolm 3	Chisolm 4	P*
	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	
AKŞ	90.0 (84.0-92.0)	86.0 (80.0-96.0)	0.934
ALT	15.0 (13.0-23.0)	18.0 (12.0-23.0)	0.902
Kreatinin	0.7 (0.6-0.8)	0.7 (0.6-0.8)	0.742
HGB, Ort±SS	13.2±1.1	12.9±1.1	0.455**
WBC	4.6 (4.0-6.4)	5.1 (4.7-6.3)	0.509
PLT, Ort±SS	237.3±69.3	241.9±75.3	0.864**
Sedimentasyon	27.0 (9.0-34.0)	23.0 (14.0-39.0)	0.592
CRP	3.1 (3.1-3.1)	3.1 (3.1-3.1)	0.837

AKŞ; Açlık kan şekeri, ALT; Alanin aminotransferaz, CRP; C-reaktif protein; HGB; Hemoglobin, PLT; Trombosit, WBC; Beyaz kan hücresi

Patolojik derecelendirmeler arasında siglec değerleri açısından da anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 11).

Tablo 11. Sjögren hastalarında tükürük bezi patolojik derecelendirmenin (Chisolm Masson) serum siglec değerlerine göre karşılaştırılması

	Chisolm 3	Chisolm 4	P*
	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	
Serum Siglec-1	28.3 (24.9-29.1)	29.3 (27.3-30.4)	0.536
Serum Siglec-2	451.6 (445.7-624.0)	528.9 (453.5-1374.0)	0.103
Serum Siglec-10	125.3 (96.8-143.8)	92.8 (89.0-143.8)	0.432
Tükürük Siglec-1	38.3 (33.6-65.5)	30.9 (25.3-85.7)	0.300
Tükürük Siglec-2	266.5 (216.9-312.0)	309.9 (239.7-448.4)	0.432
Tükürük Siglec-10	170.1 (145.8-232.4)	177.6 (115.0-420.8)	0.773

*Mann Whitney U testi uygulanmıştır. IQR: Interquartile range.

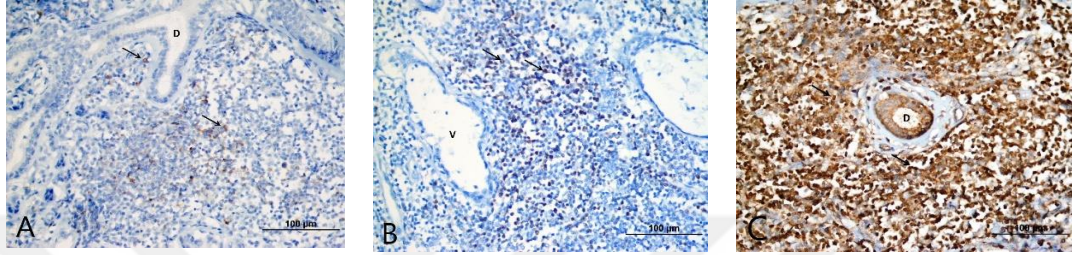
Serum siglec-1 ile serum siglec-2, serum siglec-10 ve tükürük siglec-1 arasında pozitif; Serum siglec-1 ile yaş, PLT ve ESH arasında ise negatif korelasyon saptanmıştır. Serum siglec-2 ile serum siglec-10 ve tükürük siglec-1 arasında pozitif; serum siglec-2 ile yaş arasında ise negatif bir korelasyon bulunmuştur. Serum siglec-10 ve tükürük siglec-1 ve tükürük siglec-10 arasında pozitif; serum siglec-10 ile yaş arasında ise negatif korelasyon bulunmuştur. Tükürük siglec-1 ile tükürük siglec-2 ve tükürük siglec-10 arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Tükürük siglec-2 ve tükürük siglec-10 ile C3 arasında pozitif bir korelasyon belirlenmiştir. Tükürük siglec-10 ile CRP ve C3 arasında pozitif; tükürük siglec-10 ile sjögren aktivasyon indeksi arasında ise negatif korelasyon vardı (Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların siglec değerlerinin korelasyonu

		Serum Siglec-1	Serum Siglec-2	Serum Siglec-10	Tükürük Siglec-1	Tükürük Siglec-2	Tükürük Siglec-10
Serum Siglec-2	r	.640					
	p	.000					
Serum Siglec-10	r	.698	.892				
	p	.000	.000				
Tükürük Siglec-1	r	.316	.286	.345			
	p	.002	.006	.001			
Tükürük Siglec-2	r	.168	.170	.178	.570		
	p	.113	.109	.093	.000		
Tükürük Siglec-10	r	.146	.173	.226	.509	.598	
	p	.170	.103	.033	.000	.000	
Yaş	r	-.221	-.306	-.248	.128	.115	.148
	p	.037	.003	.018	.229	.280	.164
AKŞ	r	-.017	-.068	.004	.125	.112	.138
	p	.875	.526	.968	.239	.293	.196
ALT	r	-.021	-.114	-.072	.032	-.025	-.104
	p	.845	.285	.500	.767	.818	.329
Kreatinin	r	.018	-.049	-.040	-.089	-.159	-.105
	p	.865	.644	.709	.403	.135	.323
HGB	r	.098	-.006	-.143	.110	-.032	-.158
	p	.358	.955	.179	.302	.763	.138
WBC	r	-.030	-.060	.061	-.170	-.051	.019
	p	.779	.575	.569	.110	.633	.857
PLT	r	-.220	-.104	-.159	-.130	-.014	.095
	p	.037	.328	.134	.221	.896	.376
Sedimentasyon	r	-.233	-.095	-.105	-.069	.045	.194
	p	.027	.374	.323	.519	.674	.067
CRP	r	.011	-.014	-.021	-.012	.123	.267
	p	.920	.896	.842	.914	.247	.011
Sjögren aktivasyon indeksi	r	-.186	-.141	-.245	-.237	-.343	-.376
	p	.326	.456	.192	.208	.063	.041
C3	r	-.051	-.067	-.085	.336	.363	.509
	p	.788	.726	.655	.069	.049	.004
Spot idrar proteinüri	r	-.108	-.066	.000	.042	.103	.260
	p	.570	.728	.998	.826	.588	.165

AKŞ; Açlık kan şekeri, ALT; Alanin aminotransferaz, CRP; C-reaktif protein; HGB; Hemogloblin, PLT; Trombosit, WBC; Beyaz kan hücresi

Hastaların 7'sinin (%29.2) siglec 1 patolojisi negatif, 10'unun (%41.7) hafif ve 7'sinin (%29.2) orta derecede pozitif olduğu görülmüştür (Şekil 1A). Yine patolojisine bakılanların 10'unun (%41.7) siglec 2 patolojisi negatif, 10'unun (%41.7) hafif ve 4'ünün (%16.7) yüksek derecede pozitif olduğu görülmüştür (Şekil 1B). Aynı şekilde patolojisine bakılanların 7'sinin (%29.2) siglec 10 patolojisi orta ve 17'sinin (%70.8) yüksek derecede pozitif olduğu görülmüştür (Şekil 1C).



Şekil 1. Sjögren sendromlu hastalarda minör tükürük bezi histopatolojik bulgular

A: Siglec-1 antikoruna ile perivasküler / periduktal siglec-1 pozitifliği (immünperoksidaz X400)

B: Siglec-2 antikoruna ile perivasküler / periduktal siglec-2 pozitifliği (immünperoksidaz X400)

C: Siglec-10 antikoruna ile perivasküler / periduktal siglec-10 pozitifliği (immünperoksidaz X400)

D; duktus, V; damar, ok; lenfositlerde pozitiflik

Siglec-1 immünohistokimyasal boyama sonucu ile serum, tükürük siglec-1 ve ESSDAİ değeri açısından anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür (Tablo 13).

Tablo 13. Siglec-1 immünohistokimyasal boyama sonucunun serum ve tükürük siglec-1 değerlerine göre karşılaştırılması

	Negatif	1+	2+	P
	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	
Serum Siglec-1	28.9 (24.0-30.4)	28.2 (24.7-31.3)	29.1 (27.9-31.5)	0.760*
Tükürük Siglec-1	39.2 (28.4-65.5)	55.6 (33.6-288.6)	30.9 (26.2-39.5)	0.221*
ESSDAİ, Ort±SS	0.7±.8	0.3±.7	1.3±1.3	0.108**

*Kruskal Wallis testi, **One Way ANOVA testi uygulanmıştır. IQR: Interquartile range.

Siglec-2 immünohistokimyasal boyama sonucu ile serum, tükürük siglec-2 ve aktivasyon indeksi değeri açısından anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür (Tablo 14).

Tablo 14. Siglec-2 immünohistokimyasal boyama sonucunun serum ve tükürük siglec-2 değerlerine göre karşılaştırılması

	Negatif	1+	3+	P
	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	
Serum Siglec-2	480.6 (436.1-624.0)	459.3 (447.7-640.5)	485.6 (404.1-644.6)	0.741*
Tükürük Siglec-2	295.5 (202.5-475.2)	366.7 (239.7-770.1)	288.2 (236.6-309.9)	0.472*
ESSDAİ, Ort±SS	0.9±1.0	0.4±1.0	1.0±.8	0.421**

*Kruskal Wallis testi, **One Way ANOVA testi uygulanmıştır. IQR: Interquartile range.

Siglec-10 immünohistokimyasal boyama sonucu ile serum, tükürük Siglec-10 ve aktivasyon indeksi değeri açısından anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür (Tablo 15).

Tablo 15. Siglec-10 immünohistokimyasal boyama sonucunun serum ve tükürük siglec-10 değerlerine göre karşılaştırılması

	2+	3+	P*
	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	
Serum Siglec-10	142.6 (103.7-392.3)	94.8 (89.0-137.0)	0.147*
Tükürük Siglec-10	217.7 (145.8-440.3)	184.1 (143.9-407.8)	0.804*
ESSDAİ, Ort±SS	0.3±.5	0.9±1.1	0.169**

*Mann Whitney U testi, **Student t testi uygulanmıştır. IQR: Interquartile range.

4. TARTIŞMA

Çalışmamızda, SS tanılı hastalarda siglec-1, siglec-2, siglec-10 düzeyleri serum, tükürük ve tükürük bezi biyopsi kesitlerinde ölçülerek veri sonuçları değerlendirildi.

Sialik asitlere bağlanarak etki gösteren hücre yüzey proteinlerine siglec adı verilmektedir (14, 134, 135). Siglec'ler sıklıkla bağışıklık sistemi hücreleri tarafından eksprese edilen sialik asit bağlayıcı immünoglobulin benzeri lektinlerdir. Bağışıklık hücrelerinde eksprese olan siglec'ler doğal ve kazanılmış immünitinin düzenlenmesinde rol oynarlar (19).

Siglec-1 hücre-hücre ve konakçı-patojen etkileşimleri için monosit / makrofajla sınırlıdır. Siglec-1'in makrofajların, CD4⁺ ve CD8⁺ T lenfositlerin aktivasyonunu arttırarak proinflatuar tablo oluşturduğu belirlenmiştir (150, 151).

Kanser hücreleri genellikle immünosüpresyon oluşturmak için lökositler üzerindeki siglec'ler ile etkileşime girebilen çok miktarda sialik yüzey antijenleri eksprese eder. Siglec-1 eksprese eden makrofajların sitotoksik T hücrelerine tümör antijenleri sunduğu gösterilmiş olup yapılan çalışmalarda makrofajlarında siglec-1 eksikliği olan farelerde tümör hücresi aşılması sırasında antitümör bağışıklığını indüklediği tespit edilmiştir (185). Buna karşın siglec-1 tümör hücrelerinden hücre dışı vezikülleri yakalayabilir böylece bu veziküllere karşı immün cevabı baskılayabilir (186).

Toll benzeri reseptör agonistleri tarafından siglec-1 ekspresyonunun INF- α 'ya bağımlı olduğu ve sağlıklı kontrollere kıyasla sistemik skleroz hastalarının cildinde bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca RA hastalarında kan monositlerinde yüksek ekspresyon seviyesi göstermesi ve SLE'li hastalarda periferik kanda INF- α ekspresyonu ile ilişkili siglec-1 eksprese eden dendritik hücre aktivasyonu hem RA hem de SLE hastaları için son dönemlerde biyobelirteç olduğunu ortaya koymuştur (187-189).

Siglec-1'in INF ile ilişkili bir biyobelirteç olarak kabul edildiği düşünülmektedir (190, 191). Rose ve ark. (192) yapmış oldukları çalışmada PSS'li hastaların %64.5'inde aktif IFN sisteminde siglec-1'in upregüle olduğu saptandı. Siglec-1'in ESSDAI hastalık aktivite skoru ile pozitif korelasyon gösteren ve

ekstraglandüler tezahürü yansıtan PSS'li hastalar için bir biyobelirteç olabileceği düşünülmüştür (192,193).

Son on yılda, PSS patogeneğinde tip I ve tip II IFN'ler için artan kanıtlar ortaya çıkmıştır. PSS'nin patogeneğinde aktif INF sistemi için olan kanıtlar IFN yollarını inhibe etmenin bir terapötik seçenek olarak kabul edildiği gerçeğini yansıtmaktadır (194).

Rose ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda (190-192) siglec-1'in, SLE ve PSS gibi çeşitli otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların ilerlemesinde kritik bir şekilde rol oynayan monosit ve makrofaj aktivasyonunun bir markerı olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca yüksek doz glukokortikoid tedavisi alan aktif SLE'li hastalarda yapılan incelemelerde siglec-1'in dramatik bir şekilde azaldığı gösterilmiştir.

Siglec'lerin hedeflenmesine dayalı olarak kanser, alerji, otoimmün hastalıkların tedavisi için yürütülen bir dizi klinik çalışma bulunmaktadır. Siglec-2'ye yönelik monospesifik, bispesifik veya kimerik tasarıma sahip insanlaştırılmış monoklonal antikor (MoAb) olan Epratuzumab (anti-CD22) B hücresi lösemisi, SLE ve Sjögren sendromunda tedavi amacıyla kullanılmıştır. Sialik asit ve siglec'leri hedefleyen tedavi edici hedefler umut vericidir çünkü siglec'lerin çoğu bağışıklık hücrelerinde eksprese edilir. Güncel olarak B hücre ve myeloid maligniteleri gibi kanserlerle beraber otoimmün ve alerjik hastalıklar dahil inflamatuvar hastalıkların tedavisinde MoAb'ler kullanılmaktadır. Bunun dışında farklı mekanizmalarla örneğin sialik ligandlarla siglec'leri hedefleyen çalışmalar siglec aracılı hedef tedavileri açısından umut vericidir (195, 196)

Siglec-10'un mürine paraloğu olan siglec-G siglec-2'ye benzer şekilde B hücre yüzeyinde ifade olmakta ve B hücre sinyalizasyonunu inhibe ederek B hücre aracılı otoimmünitenin oluşumunu önemli oranda azaltmaktadır (19, 174, 175). Hem siglec-2 hem de siglec-G sialik asit ligandlar ve /veya sinyal yollarının inhibisyonu yoluyla B hücreli lenfoma veya otoimmün hastalıkların gelişimini tetikleyebileceği veya bunlardan koruyabileceği gösterilmiştir (197-199). Siglec-10'un mürine paraloğu olan fare makrofajları üzerindeki siglec-G ekspresyonunun donör T hücreleri üzerindeki CD24 ile etkileşime girerek GVHD reaksiyonunu baskılayabildiği gösterilmiştir (180, 181).

Siglec-10, B hücreli otoimmünitenin oluşumunu önemli oranda önlemektedir. Şöyle ki yüksek düzeyde CD52 taşıyan supressör T hücrelerin eksprese ettikleri soluble CD 52 siglec-10'a bağlanarak otoimmün hastalıkların oluşmasına neden olan T hücre aktivasyonunu belli derecede inhibe ettiği gösterilmiştir (19, 177). T hücrelerinde çoğunlukla siglec ekspresyonunun yapılmadığı kabul edilir ancak siglec-10'un T hücre alt gruplarında immünomodülasyonda önemli görevler üstlendiği düşünülmektedir (173, 176).

Bu noktada çeşitli tümör hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilen ve tümör hücrelerinin oluşumu, gelişimi, metastazı ilişkili bir molekül olan CD24 siglec-G etkileşimi önemlidir. Son araştırmalar, tümör hücrelerinin yüzeyindeki CD24'ün tümör hücrelerinin bağışıklıktan kaçışını desteklemek için bağışıklık hücrelerinin yüzeyindeki siglec-10 ile etkileşime girdiği gösterilmiştir (146).

Çalışmamızda gruplar arasında siglec-2 ve siglec-10 serum değerleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Sadece SLE grubu tükürük siglec-10 değeri açısından anlamlı farklılık olduğu tespit edilmiştir. Bu farklılığın ise SLE grubu ile kontrol grubu arasındaki farktan kaynaklandığı ve SLE grubunun değerinin kontrol grubunun değerinden yüksek olduğu belirlenmiştir.

Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (22) PSS hastalarının tükürüğünde kontrollere göre yüksek siglec-5 seviyeleri bulunmuştur. Tek bir belirteç olarak çözünür siglec-5'in iki ayrı kohort çalışmasına nispeten yüksek bir teşhis değeri gösterdiği saptanmıştır. Ancak çalışmamıza dahil ettiğimiz gruplar arasında yalnızca tükürük siglec-10 değeri açısından anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. Bu farklılığın ise SLE grubu ile kontrol grubu arasındaki farktan kaynaklandığı ve SLE grubunun değerinin kontrol grubunun değerinden yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca Anti-Ro pozitifliği olanların tükürük siglec-1 değeri Anti-La pozitifliği olan hastaların değerinden anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Diğer siglec değerleri açısından antikor pozitiflikleri arasında anlamlı farklılık görülmemiştir.

Pirimer sjögren sendromlu hastalarda immünohistokimyasal boyama sonucu ile serum, tükürük siglec seviyesi ve aktivasyon indeksi değeri açısından anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. Buna ek olarak PSS hastalarda Chisolm Masson gradelemeye göre patolojik grade ve serum siglec değerleri açısından da anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Pirimer sjögren sendromunun etiopatogenezini aydınlatmaya yönelik çalışmalar hastalıkla ilişkili tanısal biyobelirteçler ve bunun yanında terapötik hedef olabilecek çeşitli moleküller proteomik yaklaşımlarla tanımlanmaya çalışılmaktadır. Bu konuda çok az ve kısıtlı çalışma yapılmıştır. Çalışmamızda elde edilen sonuçların hastaların almış oldukları tedaviler ile ilgili olabileceği bu nedenle PSS için güvenilir biyobelirteçleri belirlemek ve daha etkin sonuçların alınması için yeni tanı almış hasta grubu içeren daha büyük ve geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.



5. KAYNAKLAR

1. Neville B, Damn DD, Allen CM, Bouquet JE. Salivary gland pathology. Oral and maxillofacial pathology (2nd ed). Philadelphia: Wb Saunders, 2002: 401-402.
2. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, et al. National Arthritis Data Workgroup. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. Arthritis Rheum 2008; 58: 15-25.
3. Tsuboi H, Asashima H, Takai C, Hagiwara S, Hagiya C, Yokosawa M, et al. Primary and secondary surveys on epidemiology of Sjogren's syndrome in Japan. Mod Rheumatol 2014; 24: 464-470.
4. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, Moutsopoulos HM. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjogren's syndrome. Semin Arthritis Rheum 2000; 29: 296-304.
5. Carsons S. Sjögren's Syndrome. Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, et al, (eds). Kelley's Textbook of Rheumatology. Philadelphia: Saunders, 2005: 1105-1124.
6. Delaleu N, Jonsson R, Koller MM. Sjögren's syndrome. Eur J Oral Sci 2005; 113: 101-113.
7. Fox RI. Sjögren's Syndrome. Lancet 2005; 366: 321-331.
8. Bowman SJ, İbrahim GH, Holmes G, Hamburger J, Ainsworth JR. Estimating the prevalence among Caucasian women of primary Sjögren's syndrome in two general practices in Birmingham, UK. Scand J Rheumatol 2004; 33: 39-43.
9. Qin B, Wang J, Yang Z. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis 2015; 74: 1983-1989.
10. Stefanski AL, Tomiak C, Pleyer U, Dietrich T, Burmester GR, Dörner T. The Diagnosis and Treatment of Sjögren's Syndrome. Dtsch Arztebl Int 2017; 114(20): 354-361.
11. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjögren's Syndrome: new clinical and therapeutic concepts. Ann Rheum Dis 2005; 64: 347-354.

12. MacAuley MS, Crocker PR, Paulson JC. Siglec regulation of immune cell function in disease. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 653– 966.
13. Varki A, Gagneux P. Multifarious roles of sialic acids in immunity. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1253: 16–36.
14. Crocker PR, Paulson JC, Varki A. Siglecs and their roles in the immune system. *Nat Rev Immunol* 2007; 7: 255-266.
15. von Gunten S, Bochner BS. Basic and clinical immunology of siglecs. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1143: 61-82.
16. Walter RB, Raden BW, Zeng R, Hausermann P, Bernstein ID, Cooper JA. ITIM-dependent endocytosis of CD33-related Siglecs: role of intracellular domain, tyrosine phosphorylation, and the tyrosine phosphatases, Shp1 and Shp2. *J Leukoc Biol* 2008; 83: 200-211.
17. Crocker PR, Redelinghuys P. Siglecs as positive and negative regulators of the immune system. *Biochem Soc Trans* 2008; 36: 1467-1471.
18. Blasius AL, Cella M, Maldonado J, Takai T, Colonna M. Siglec-H is an IPC-specific receptor that modulates type I IFN secretion through DAP12. *Blood* 2006; 107: 2474-2476.
19. Dal NE. Sialik Asit ve İmmün Regülasyondaki RolüTurk. *J Immunol* 2018; 6: 75–83.
20. Baldini C, Giusti L, Ciregia F, Da Valle Y, Giacomelli C, Donadio E, et al. Proteomic analysis of saliva: a unique tool to distinguish primary Sjögren's syndrome from secondary Sjögren's syndrome and other sicca syndromes. *Arthritis Res Ther* 2011;13: 194-198.
21. Katsiogiannis S, Wong DT. The proteomics of saliva in Sjogren's syndrome. *Rheum Dis Clin N Am* 2016; 42: 449–456.
22. Lee J, Lee J, Baek S, Koh JH, Kim JW, Kim SY, et al. Soluble siglec-5 is a novel salivary biomarker for primary Sjogren’s syndrome. *J Autoimmun* 2019; 100: 114–119.

23. Fox RI, Liu AY. Sjogren's syndrome in dermatology. *Clin Dermatol* 2006; 24: 393-413.
24. Mikulicz JH. Über eine eigenartige symmetrische Erkrankung der Tranen- und Mundspeicheldrüsen. Billroth GT (ed). Stuttgart: Beitr Chir Fortschr 1892: 610-630.
25. Bayetto K, Logan RM. Sjögren's syndrome: a review of aetiology, pathogenesis, diagnosis and management. *ADJ* 2010; 55: 39-47.
26. Pflugfelder SC, Crouse CA, Monroy D. Epstein-Barr virus and lacrimal gland pathology of Sjögren's syndrome. *Am J Pathol* 1993; 143: 49-64.
27. Green JE, Hinrichs SH, Vogel J, Vogel J, Jay G. Exocrinopathy resembling Sjögren's syndrome in HTLV-1 tax transgenic mice. *Nature* 1989; 341: 72-74.
28. Haddad J, Deny P, Munz-Gotheil C, Ambrosini JC, Trinchet JC, Pateron D, et al. Lymphocytic sialadenitis of Sjögren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *Lancet* 1992; 339: 321-323.
29. Laine M, Parola P, Udby L, Kjeldsen L, Cowland JB, Borregaard N, et al. Low salivary dehydroepiandrosterone and androgen-regulated cysteine-rich secretory protein 3 levels in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2575-2584.
30. Grimaldi CM, Clearly J, Dagtas AS, Moussai D, Diamond B. Estrogens alters thresholds for B cell apoptosis and activation. *J Clin Invest* 2002; 109: 1625-1633.
31. Grimaldi CM, Micheal DJ, Diamond B. Cutting edge: expansion and activation of a population of autoreactive marginal zone B cells in a model of estrogen-induced lupus. *J Immunol* 2001; 167: 1886-1890.
32. Sandhya P, Theyilamannil Kurien B, Danda D, Scofield RH. Update on pathogenesis of Sjogren's syndrome. *Curr Rheumatol Rev* 2017; 13: 5-22.
33. Jonsson R, Vogelsang P, Volchenkov R, Espinosa A, Wahren-Herlenius M, Appel S. The complexity of Sjögren's syndrome: novel aspects on pathogenesis. *Immunol Lett* 2011; 141: 1-9.
34. Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: a forty-year scientific journey. *J Autoimmun* 2014; 51: 1-9.

35. Nikolov PN, Gabor GI. Pathogenesis of Sjogren's syndrome. *Curr Opin Rheum* 2009; 21: 465-470.
36. Gordon TP, Bolstad AI, Rischmueller M, Jonsson R, Waterman SA. Autoantibodies in primary Sjögren's syndrome: new insights into mechanisms of autoantibody diversification and disease pathogenesis. *Autoimmunity* 2001; 34: 123-132.
37. Cansu DÜ, Korkmaz C. Sjögren sendromu. *Osmangazi Tıp Dergisi* 2007; 29: 39-51.
38. Deren Ö, Kutlay Ş. Sjögren sendromu. *Romatizma* 2003; 18: 49-63.
39. Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1275- 1284.
40. Freeman SR, Sheehan PZ, Thorpe MA, Rutka JA. Ear, nose, and throat manifestations of Sjogren's syndrome: retrospective review of a multidisciplinary clinic. *J Otolaryngol* 2005; 34: 20-24.
41. Zufferey P, Meyer OC, Grossin M, Kahn MF. Primary Sjogren's syndrome (SS) and malignant lymphoma. A retrospective cohort study of 55 patients with SS. *Scand J Rheumatol* 1995; 24: 342-345.
42. Anaya J M, McGuff H S, Banks P M, Talal N. Clinicopathological factors relating malignant lymphoma with Sjogren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 25: 337-346.
43. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/ European League against rheumatism classification criteria for primary Sjogren's syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 9-16.
44. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/ European league against rheumatism classification criteria for primary Sjogren's syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 35-45
45. Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet* 2005; 23-29; 366: 321-331.

46. Ramos-Casals M, Anaya JM, Garcia-Carrasco M, Rosas J, Bove A, Claver G, et al. Cutaneous vasculitis in primary Sjogren syndrome. Classification and clinical significance of 52 patients. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 96–106.
47. Roguedas AM, Misery L, Sassolas B, Le Masson G, Pennec YL, Youinou P. Cutaneous manifestations of primary Sjögren's syndrome are underestimated. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 632-636.
48. Bernacchi E, Amato L, Parodi A, Cottoni F, Rubegni P, De Pità O, et al. Sjögren's syndrome: a retrospective review of the cutaneous features of 93 patients by the Italian Group of Immunodermatology. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 55-62.
49. García-Carrasco M, Sisó A, Ramos-Casals M, Rosas J, de la Red G, Gil V, et al. Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. Prevalence and clinical characteristics in a series of 320 patients. *J Rheumatol* 2002; 29: 726-730.
50. Chapnick SL, Merkel PA. Skin ulcers in a patient with Sjogren's syndrome. *Arthritis Care & Research*. 2010; 62: 1040-1046.
51. Ramos-Casals M. Sjogren syndrome or sjogren disease? The histological and immunological bias caused by the 2002 criteria. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010; 38: 178-185.
52. 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: 284-293.
53. Quartuccio L, Isola M, Baldini C, Priori R, Bartoloni E, Carubbi F, et al. Clinical and biological differences between cryoglobulinaemic and hypergamma globulin aemic purpura in primary Sjögren's syndrome: results of a large multicentre study. *Scand J Rheumatol* 2015; 44: 36-41.
54. Chapnick, SL, Merkel PA. Skin ulcers in a patient with Sjogren's syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 1040-1046.
55. Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, Mandl T, Manthorpe R, Jacobsson LT. Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 796-803.

56. Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Nardi N, Cervera R, Yagüe J, Ingelmo M, Font J. Circulating monoclonal immunoglobulins in Sjögren syndrome: prevalence and clinical significance in 237 patients. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 90-97.
57. Ramos-Casals M, Cervera R, Yagüe J, García-Carrasco M, Trejo O, Jiménez S, et al. Cryoglobulinemia in primary Sjögren's syndrome: prevalence and clinical characteristics in a series of 115 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 28: 200-205.
58. Pease CT, Shattles W, Barrett NK, Maini RN. The arthropathy of Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol.* 1993; 32: 609-613.
59. Amezcua-Guerra LM, Hofmann F, Vargas A, Rodriguez-Henriquez P, Solano C, Hernández-Díaz C, et al. Joint involvement in primary Sjögren's syndrome: an ultrasound "target area approach to arthritis". *Biomed Res Int* 2013; 2013: 640265.
60. Mohammed K, Pope J, Le Riche N, Brintnell W, Cairns E, Coles R, Bell DA. Association of severe inflammatory polyarthritis in primary Sjögren's syndrome: clinical, serologic, and HLA analysis. *J Rheumatol* 2009; 36: 1937-1942.
61. Kamali S, Polat NG, Kasapoglu E, Gul A, Ocal L, Aral O, et al. Anti-CCP and antikeratin antibodies in rheumatoid arthritis, primary Sjögren's syndrome, and Wegener's granulomatosis. *Clin Rheumatol* 2005; 24: 673-676.
62. Kanellopoulos P, Baltoyiannis C, Tzioufas AG. Primary Sjogren's syndrome associated with inclusion body myositis. *Rheumatology (Oxford, England)* 2002; 41: 440-444.
63. Cain HC, Noble PW, Matthay RA. Pulmonary manifestations of Sjogren's syndrome. *Clin Chest Med* 1998; 19: 687-699.
64. Leppilahti M, Tammela TL, Huhtala H, Kiilholma P, Leppilahti K, Auvinen A. Interstitial cystitis-like urinary symptoms among patients with Sjogren's syndrome: a population-based study in Finland. *Am J Med* 2003; 115(1): 62-65.
65. Skopouli FN, Papanikolaou S, Malamou-Mitsi V, Papanikolaou N, Moutsopoulos HM. Obstetric and gynaecological profile in patients with primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheumatic Dis* 1994; 53: 569-573.

66. Dyck PJ. The clinical heterogeneity of immune sensory and autonomic neuropathies with sicca. *Brain* 2005; 128: 2480.
67. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, et al. Neurologic manifestations in primary Sjogren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 280-291.
68. Palma R, Freire A, Freitas J, Morbey A, Costa T, Saraiva F, Queirós F, Carvalhinhos A. Esophageal motility disorders in patients with Sjögren's syndrome. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 758-761.
69. Zodoray P, Barta Z, Lakos G, Szakall S, Zeher M. Coeliac disease in Sjogren's syndrome-a study of 111 Hungarian patients. *Rheumatol Int* 2004; 24: 278-282.
70. Ambrosetti A, Zanotti R, Pattaro C, Lenzi L, Chilosi M, Caramaschi P, et al. Most cases of primary salivary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma are associated either with Sjogren syndrome or hepatitis C virus infection. *Br J Haematol* 2004; 126: 43-49.
71. Westra WH. Diagnostic difficulties in the classification and grading of salivary gland tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 49-51.
72. Cornec D, Saraux A, Jousse-Joulin S, Pers JO, Boisdrame-Gastrin S, Renaudineau Y, et al. The differential diagnosis of dry eyes, dry mouth, and parotidomegaly: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015; 49: 278– 287.
73. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheumatic Dis* 2002; 61: 554-558.
74. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjogren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care & Research* 2012; 64: 475- 487.
75. Thanou-Stavraki A, James JA. Primary Sjögren's Syndrome: Current and Prospective Therapies. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 37: 273-292.

76. Kruszka P, O'brian RJ. Diagnosis and Management of Sjögren Syndrome. *Am Fam Physician* 2009; 79: 465-470.
77. Venables PJ. Management of patients presenting with Sjogren's syndrome. *Best Practice & Research Clin Rheum* 2006; 20: 791-807.
78. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* 2002; 29: 288-291.
79. Isaksen K, Jonsson R, Omdal R. Anti-CD20 treatment in Primary Sjögren's Syndrome. *Scand J Immunol* 2008; 68: 554-564.
80. Vlachoyiannopoulos PG. Therapy of Sjogren's syndrome. New aspects and future directions. *Ann Med Interne (Paris)* 1998; 149: 49-53.
81. Djalilian AR, Hamrah P, Pflugfelder SC. Dry eye. Krachmer JH (ed), *Cornea: Fundamentals, diagnosis and management*. China: Elsevier Mosby, 2005: 521-540.
82. Merrin P, Williams IA. Meningitis associated with sulphasalazine in a patient with Sjögren's syndrome and polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 645-646.
83. Marinos G, Riley J, Painter DM, McCaughan GW. Sulphasalazine induced fulminant hepatic failure. *J Clin Gastroenterol* 1992; 14: 132-135.
84. Voulgarelis M, Giannouli S, Anagnostou D, Tzioufas AG. Combined therapy with rituximab plus cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/ prednisone (CHOP) for Sjögren's syndrome-associated B-cell aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Rheumatology* 2004; 43: 1050-1053.
85. Mariette X, Seror R, Quartuccio L, Baron G, Salvin S, Fabris M, et al. Efficacy and safety of belimumab in primary Sjögren's syndrome: results of the BELISS open-label phase II study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 526-531.
86. Smolen J. Konnektif Doku Bozuklukları. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). *Rheumatology* 5th ed. Elsevier, 2011; 1223-1334.
87. Crow MK, Sistemik Lupus Eritematozus. 24 ed. Goldman L, Schafer A. *Goldman's Cecil Medicine*. McGraw-Hill, 2015: 1697-1705.

88. Cozzani E, Drosera M, Gasparini G, Parodi A. Serology of Lupus Erythematosus: Correlation between Immunopathological Features and Clinical Aspects. *Autoimmune Dis* 2014; 2014: 321359.
89. Hahn BH. Systemic lupus erythematosus. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. USA: McGraw-Hill Education, 2015: 2124-2134.
90. Chakravarty EF, Prevalence of Adult Systemic Lupus Erythematosus in California and Pennsylvania in 2000: Estimates Using Hospitalization Data. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2092-2094.
91. Ugarte-Gil MF, Alarcon GS. History of systemic lupus erythematosus. Gordon C, Isenberg D, (eds). *Systemic Lupus Erythematosus*. 1st ed. Oxford, UK: Oxford University Press, 2016: 1-6.
92. Hahn BH, Wallace DJ (eds). *Dubois' lupus erythematosus and related syndromes* 8th Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013.
93. Mak A, Kow NY. The pathology of T cells in systemic lupus erythematosus. *J Immunol Res* 2014; 2014: 419029.
94. Leffler J, Bengtsson AA, Blom AM. The complement system in systemic lupus erythematosus: an update. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1601-1606.
95. Ahmadpoor P, Dalili N, Rostami M. An update on pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Iranian J Kidney Dis* 2014; 8: 171–184.
96. Finckh A, Cooper GS, Chibnik LB, Costenbader KH, Watts J, Pankey H, et al. Occupational silica and solvent exposures and risk of systemic lupus erythematosus in urban women. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3648-3654.
97. Hahn BH. Systemic lupus erythmatosus. Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, Eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 16th Ed. London: McGraw-Hill, 2005: 1960-1968.
98. Doğanavşargil E, Gümüşdiş G. Sistemik lupus eritematozus. 1. Baskı İzmir: META Basım, 2002: 22-26.

99. Wallace DJ. The Clinical Presentation of Systemic Lupus Erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, Eds. *Dubois' Lupus Erythematosus*, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002: 621-628.
100. Rhodes B, Gordon C. Clinical features of systemic lupus erythematosus. Gordon C, Isenberg D (eds). *Systemic Lupus Erythematosus*. 1st ed. Oxford, UK: Oxford University Press, 2016: 45-62.
101. Oinuma K, Harada Y, Nawata Y, Takabayashi K, Abe I, Kamikawa K, et al., Osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus develops very early after starting high dose corticosteroid treatment. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 1145-1148.
102. Edworthy SM. Clinical Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. Haris Jr ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, (eds): *Kelley's Textbook of Rheumatology* 7th Ed, USA: Elsevier Saunders, 2005: 1201-1223.
103. Werth VP. Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2005; 4: 296-302.
104. Dvorkina O, Ginzler EM. Clinical features of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, Hochberg MC (ed.), 2. Volume Set, 2015: 1032-1044.
105. Mills JA. Systemic Lupus Erythematosus. *NEJM* 1994; 339: 1871-1879
106. Rhodes B, Gordon C. Clinical features of systemic lupus erythematosus. In: Gordon C, Isenberg D (eds). *Systemic Lupus Erythematosus*. 1st ed. Oxford, UK: Oxford University Press, 2016: 45-62.
107. Balow JE. Clinical presentation and monitoring of lupus nephritis. *Lupus* 2005; 14: 25-30.
108. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 241-250.
109. Amit M, Molad Y, Levy O, Wysenbeek AJ. Headache in systemic lupus erythematosus and its relation to other disease manifestations. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 467-470.

110. Doria A, Iaccarino L, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Turriel M, Petri M. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005; 14: 683-686.
111. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349: 2399-2406.
112. Tsokos G. *Systemic Lupus Erythematosus Basic, Applied and Clinical Aspects*. Academic Press, 2020.
113. Paul F. Dellaripa, Aryeh Fischer, Kevin R. Flaherty. *Pulmonary Manifestations of Rheumatic Disease*. Springer, 2014.
114. D'Cruz D, Khamashta M, Hughes G. Pulmoner manifestations of systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, (Eds). *Dubois' Lupus Erythematosus*, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002: 663-691.
115. Asherson RA, Higenbottam TW, Dinh Xuan AT, Khamashta MA, Hughes GR. Pulmonary hypertension in a lupus clinic: experience with twenty-four patients. *J Rheumatol* 1990; 17: 1292-1298.
116. Hallegua DS, Wallace DJ. Gastrointestinal and hepatic manifestations. Wallace DJ, Hahn BH, (Eds). *Dubois' Lupus Erythematosus*, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002: 843-861.
117. Ebert, EC, Hagspiel KD. Gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 436-441.
118. Govoni M, Castellino G, Bosi S, Napoli N, Trotta F. Incidence of prevalence of SLE in a district of North Italy. *Lupus* 2006; 15: 110-113.
119. Junca J, Cuxart A, Olive A, Tural C. Anti-intrinsic factor antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1993; 2: 111-114.
120. Edworthy SM. Clinical Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. In: Haris Jr ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sergent JS, Ruddy S, Sledge CB, (Eds): *Kelley's Textbook of Rheumatology 7th Ed*, USA: Elsevier Saunders, 2005: 1201-1223.

121. Davies JB, Prabakar KT. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Ophthalmol* 2008; 19: 512-518.
122. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25(11): 1271-1277.
123. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64(8): 2677-2686.
124. Toloza SM, Cole DE, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Vitamin D insufficiency in a large female SLE cohort. *Lupus* 2010; 19: 13-19.
125. Murdaca G, Orsi A, Spanò F, Puppo F, Durando P, Icardi G, et al. Influenza and pneumococcal vaccinations of patients with systemic lupus erythematosus: current views upon safety and immunogenicity. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 75-84.
126. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 20-28.
127. Aranow CGE. Treatment of constitutional symptoms, skin, joint, serositis, cardiopulmonary, hematologic and central nervous system manifestations. *Rheumatology Mosby* 2003: 1395-1404.
128. Crofford LJ, Oates JC, McCune WJ, Gupta S, Kaplan MJ, Catella-Lawson F, et al. Thrombosis in patients with connective tissue diseases treated with specific cyclooxygenase 2 inhibitors. A report of four cases. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1891-1896.
129. Kırrou KA, Boumpas DT. Systemic Glucocorticoid Therapy in Systemic Lupus Erythematosus, (Eds). *Dubois' Lupus Erythematosus*, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002: 1173-1195.
130. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377: 721-731.

131. Hahn BH. Management of Systemic Lupus Erythematosus. Haris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, Sledge CB (Eds.), Kelley's Textbook of Rheumatology 7th Ed. USA: Elsevier Saunders, 2005: 1225-1247.
132. Griffiths B, Emery P. The treatment of lupus with cyclosporin A. *Lupus* 2001; 10: 165-170.
133. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O'Nan P, et al. Sequential Therapies For Proliferative Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 971-980.
134. Varki A. Biological roles of glycans. *Glycobiology* 2017; 27: 3-49.
135. Sato C. Chain length diversity of sialic acids and its biological significance. *Trends Glycosci. Glycotechnol* 2004; 16: 331-344.
136. Schnaar RL. Glycobiology simplified: diverse roles of glycan recognition in inflammation. *J Leukoc Biol* 2016; 99: 825–838.
137. Jenner J, Kerst G, Handgretinger R, Müller I. Increased α 2, 6-sialylation of surface proteins on tolerogenic, immature dendritic cells and regulatory T cells. *Exp Hematol* 2006; 34: 1212–1218.
138. Varki A. Letter to the Glyco-Forum: Since there are PAMPs and DAMPs, there must be SAMPs? Glycan “self-associated molecular patterns” dampen innate immunity, but pathogens can mimic them. *Glycobiology* 2011; 21: 1121–1124.
139. Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol* 2007; 81: 1–5.
140. Varki A, Gagneux P. Multifarious roles of sialic acids in immunity. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1253: 16–36.
141. Lehmann F, Gäthje H, Kelm S, Dietz F. Evolution of sialic acid-binding proteins: molecular cloning and expression of fish siglec-4. *Glycobiology* 2004; 14: 959–968.
142. Crocker PR, Gordon S. Properties and distribution of a lectin-like hemagglutinin differentially expressed by murine stromal tissue macrophages. *J Exp Med* 1986; 164: 1862–1875.

143. Angata T, Margulies EH, Green ED, Varki A. Large-scale sequencing of the CD33-related Siglec gene cluster in five mammalian species reveals rapid evolution by multiple mechanisms. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 13251–13256.
144. Walter RB, Raden BW, Zeng R, Hausermann P, Bernstein ID, Cooper JA. ITIM-dependent endocytosis of CD33-related Siglecs: role of intracellular domain, tyrosine phosphorylation, and the tyrosine phosphatases, Shp-1 and Shp-2. *J Leukoc Biol* 2008; 83: 200-211.
145. Crocker PR, Varki A. Siglecs in the immune system. *Immunology* 2001; 103: 137-45
146. Crocker PR, Paulson JC, Varki A. Siglecs and their roles in the immune system. *Nat Rev Immunol* 2007; 7: 255-266.
147. von Gunten S, Bochner BS. Basic and clinical immunology of siglecs. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1143: 61-82.
148. Chang YC, Nizet V. The interplay between Siglecs and sialylated pathogens. *Glycobiology* 2014; 24: 818-825.
149. Mahajan VS, Pillai S. Sialic acids and autoimmune disease. *Immunological Reviews* 2016; 269: 145–161.
150. Kawasaki N, Vela JL, Nycholat CM, Rademacher C, Khurana A, van Rooijen N, et al. Targeted delivery of lipid antigen to macrophages via the CD169/sialoadhesin endocytic pathway induces robust invariant natural killer T cell activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 7826-7831.
151. MacAuley MS, Crocker PR, Paulson JC. Siglec regulation of immune cell function in disease. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 653– 666.
152. Chang YC, Nizet V. The interplay between Siglecs and sialylated pathogens. *Glycobiology* 2014; 24: 818-825.
153. De Schryver M, Leemans A, Pintelon I, Cappoen D, Maes L, Caljon G, et al. Comparative analysis of the internalization of the macrophage receptor sialoadhesin in human and mouse primary macrophages and cell lines. *Immunobiology* 2017; 222: 797-806.

154. Hartnell A, Steel J, Turley H, Jones M, Jackson DG, Crocker PR. Characterization of human sialoadhesin, a sialic acid binding receptor expressed by resident and inflammatory macrophage populations. *Blood* 2001; 97: 288-296.
155. Crocker PR, Kelm S, Dubois C, Martin B, McWilliam AS, Shotton DM, Paulson JC, Gordon S. Purification and properties of sialoadhesin, a sialic acid-binding receptor of murine tissue macrophages. *EMBO J* 1991; 10: 1661-1669.
156. Martínez-Pomares L, Crocker PR, Da Silva R, Holmes N, Colominas C, Rudd P, Dwek R, Gordon S. Cell-specific glycoforms of sialoadhesin and CD45 are counter-receptors for the cysteine-rich domain of the mannose receptor. *J Biol Chem* 1999; 274: 35211-35218.
157. van den Berg TK, Nath D, Ziltener HJ, Vestweber D, Fukuda M, van Die I, Crocker PR. Cutting edge: CD43 functions as a T cell counterreceptor for the macrophage adhesion receptor sialoadhesin (Siglec-1). *J Immunol* 2001; 166: 3637-3640.
158. Nakamura K, Yamaji T, Crocker PR, Suzuki A, Hashimoto Y. Lymph node macrophages, but not spleen macrophages, express high levels of unmasked sialoadhesin: implication for the adhesive properties of macrophages in vivo. *Glycobiology* 2002; 12: 209-216.
159. Kirchberger S, Majdic O, Steinberger P, Blüml S, Pfistershammer K, Zlabinger G, Deszcz L, Kuechler E, Knapp W, Stöckl J. Human rhinoviruses inhibit the accessory function of dendritic cells by inducing sialoadhesin and B7-H1 expression. *J Immunol* 2005; 175: 1145-1152.
160. York MR, Nagai T, Mangini AJ, Lemaire R, van Seventer JM, Lafyatis R. A macrophage marker, Siglec-1, is increased on circulating monocytes in patients with systemic sclerosis and induced by type I interferons and toll-like receptor agonists. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1010-1020.
161. van der Kuyl AC, van den Burg R, Zorgdrager F, Groot F, Berkhout B, Cornelissen M. Sialoadhesin (CD169) expression in CD14⁺ cells is upregulated early after HIV-1 infection and increases during disease progression. *PLoS One* 2007; 2: e257.

162. Wu Y, Lan C, Ren D, Chen GY. Induction of Siglec-1 by Endotoxin Tolerance Suppresses the Innate Immune Response by Promoting TGF- β 1 Production. *J Biol Chem* 2016; 291: 12370-12382.
163. Nitschke L, Carsetti R, Ocker B, Kohler G, Lamers MC. CD22 is a negative regulator of B-cell receptor signalling. *Curr Biol* 1997; 7: 133-143.
164. Shaffer AL, Lin KI, Kuo TC, Yu X, Hurt EM, Rosenwald A, et al. Blimp-1 orchestrates plasma cell differentiation by extinguishing the mature B cell gene expression program. *Immunity* 2002; 17: 51-62.
165. Chen GY, Tang J, Zheng P, Liu Y. CD24 and Siglec-10 selectively repress tissue damage-induced immune responses. *Science* 2009; 323: 1722-1725.
166. Chen GY, Chen X, King S, Cavassani KA, Cheng J, Zheng X, et al. Amelioration of sepsis by inhibiting sialidase-mediated disruption of the CD24-SiglecG interaction. *Nat Biotechnol* 2011; 29: 428-435.
167. Cornall RJ, Cyster JG, Hibbs ML, Dunn AR, Otipoby KL, Clark EA, Goodnow CC. Polygenic autoimmune traits: Lyn, CD22, and SHP-1 are limiting elements of a biochemical pathway regulating BCR signaling and selection. *Immunity* 1998; 8: 497-508.
168. Doody GM, Justement LB, Delibrias CC, Matthews RJ, Lin J, Thomas ML, Fearon DT. A role in B cell activation for CD22 and the protein tyrosine phosphatase SHP. *Science* 1995; 269: 242-244.
169. Nitschke L, Carsetti R, Ocker B, Kohler G, Lamers MC. CD22 is a negative regulator of B-cell receptor signalling. *Curr Biol* 1997; 7: 133-143.
170. Chan VW, Meng F, Soriano P, DeFranco AL, Lowell CA. Characterization of the B lymphocyte populations in Lyn-deficient mice and the role of Lyn in signal initiation and downregulation. *Immunity* 1997; 7: 69-81.
171. Pao LI, Lam KP, Henderson JM, Kutok JL, Alimzhanov M, Nitschke L, et al. B cell-specific deletion of protein-tyrosine phosphatase Shp1 promotes B-1a cell development and causes systemic autoimmunity. *Immunity* 2007; 27: 35-48.

172. O’Keefe TL, Williams GT, Batista FD, Neuberger MS. Deficiency in CD22, a B cell-specific inhibitory receptor, is sufficient to predispose to development of high affinity autoantibodies. *J Exp Med* 1999; 189: 1307–1313.
173. MacAuley MS, Crocker PR, Paulson JC. Siglec regulation of immune cell function in disease. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 653– 666.
174. Chen GY, Chen X, King S, Cavassani KA, Cheng J, Zheng X, et al. Amelioration of sepsis by inhibiting sialidase-mediated disruption of the CD24-SiglecG interaction. *Nat Biotechnol* 2011; 29: 428–435.
175. Duong BH, Tian H, Ota T, Completo G, Han S, Vela JL, et al. Decoration of T-independent antigen with ligands for CD22 and Siglec-G can suppress immunity and induce B cell tolerance in vivo. *J Exp Med* 2010; 207: 173–187.
176. Wu C, Rauch U, Korpos E, Song J, Loser K, Crocker PR, Sorokin LM. Sialoadhesin-positive macrophages bind regulatory T cells, negatively controlling their expansion and autoimmune disease progression. *J Immunol* 2009; 182: 6508–6516.
177. Bandala-Sanchez E, Zhang Y, Reinwald S, Dromey JA, Lee BH, Qian J, et al. T cell regulation mediated by interaction of soluble CD52 with the inhibitory receptor Siglec-10. *Nat Immunol* 2013; 14: 741–748.
178. Abram CL, Lowell CA. Shp1 function in myeloid cells. *J Leukoc Biol* 2017; 102: 657–675.
179. Dietrich J, Cella M, Colonna M. Ig-like transcript 2 (ILT2)/leukocyte Ig-like receptor 1 (LIR1) inhibits TCR signaling and actin cytoskeleton reorganization. *J Immunol* 2001; 166: 2514–2521.
180. Chen GY, Tang J, Zheng P, Liu Y. CD24 and Siglec-10 selectively repress tissue damage-induced immune responses. *Science* 2009; 323: 1722-1725.
181. Toubai T, Hou G, Mathewson N, Liu C, Wang Y, OraveczWilson K, et al. Siglec-G-CD24 axis controls the severity of graft-versus-host disease in mice. *Blood* 2014; 123: 3512-3523

182. Zhang P, Lu X, Tao K, Shi L, Li W, Wang G, et al. Siglec-10 is associated with survival and natural killer cell dysfunction in hepatocellular carcinoma. *J Surg Res* 2015; 194: 107-113.
183. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1103-1109.
184. Dinescu SC, ForTofoiu MC, Bumbea AM, Ciurea PL, Busuioc CJ, Musetescu AE. Histopathological and Immunohistochemical Profile in Primary Sjogren's Syndrome. *Rom J Morphol Embryol* 2017; 58: 409–417.
185. Komohara Y, Ohnishi K, Takeya M. Possible functions of CD169-positive sinus macrophages in lymph nodes in antitumor immune responses. *Cancer Sci* 2017; 108: 290-295.
186. Black LV, Saunderson SC, Coutinho FP, MuhsinSharafaldine MR, Damani TT, Dunn AC, et al. The CD169 sialoadhesin molecule mediates cytotoxic T-cell responses to tumour apoptotic vesicles. *Immunol Cell Biol* 2016; 94: 430-438.
187. Xiong YS, Cheng Y, Lin QS, Wu AL, Yu J, Li C, et al. Increased expression of Siglec-1 on peripheral blood monocytes and its role in mononuclear cell reactivity to autoantigen in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 250-259.
188. York MR, Nagai T, Mangini AJ, Lemaire R, van Seventer JM, Lafyatis R. A macrophage marker, siglec-1, is increased on circulating monocytes in patients with systemic sclerosis and induced by type I interferons and toll-like receptor agonists. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1010-1020.
189. Wilhelm TR, Taddeo A, Winter O, Schulz AR, Mañlzer JN, Domingo C, et al. Siglec-1-positive plasmacytoid dendritic cells (pDCs) in human peripheral blood: a semi-mature and myeloid-like subset imbalanced during protective and autoimmune responses. *Clin Immunol* 2016; 163: 42-51.
190. Rose T, Grutzkau A, Hirsland H, Huscher D, Dahnrich C, Dzionek A, et al. IFNalpha and its response proteins, IP-10 and SIGLEC-1, are biomarkers of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1639–1645.

191. Rose T, Grutzkau A, Klotsche J, Enghard P, Flechsig A, Keller J, et al. Are interferon-related biomarkers advantageous for monitoring disease activity in systemic lupus erythematosus? A longitudinal benchmark study, *Rheumatology* 2017; 56: 1618–1626
192. Rose T, Szelinski F, Lisney A, Reiter K, Fleischer SJ, Burmester GR, et al. SIGLEC1 is a biomarker of disease activity and indicates extraglandular manifestation in primary Sjogren's syndrome, *RMD Open* 2016; 2: e000292.
193. Maria NI, Brkic Z, Waris M, van Helden-Meeuwsen CG, Heezen K, van de Merwe JP, et al. MxA as a clinically applicable biomarker for identifying systemic interferon type I in primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1052–1059.
194. Sada PR, Isenberg D, Ciurtin C. Biologic treatment in Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54: 219–230.
195. Clowse MEB, Wallace DJ, Furie RA, Petri MA, Pike MC, Leszczynski P, et al. Efficacy and safety of epratuzumab in moderately to severely active Systemic Lupus Erythematosus: results from two phase III randomized, double-blind, placebocontrolled trials. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 362-375.
196. Raetz EA, Cairo MS, Borowitz MJ, Blaney SM, Krailo MD, Leil TA, et al. Children's Oncology Group Pilot Study. Chemoimmunotherapy reinduction with epratuzumab in children with acute lymphoblastic leukemia in marrow relapse: a Children's Oncology Group pilot study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3756-3762.
197. Madge PD, Maggioni A, Pascolutti M, Amin M, Waespy M, Bellette B, et al. Structural characterisation of high affinity Siglec-2 (CD22) ligands in complex with whole Burkitt's lymphoma (BL) Daudi cells by NMR spectroscopy. *Sci Rep* 2016; 6: 36012.
198. Müller J, Nitschke L. The role of CD22 and Siglec-G in B-cell tolerance and autoimmune disease. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10: 422-428.
199. Müller J, Lunz B, Schwab I, Acs A, Nimmerjahn F, Daniel C, et al. Siglec-G deficiency leads to autoimmunity in aging C57BL/6 mice. *J Immunol* 2015; 195: 51-60.

6. ÖZGEÇMİŞ

Malatya Akçadağ doğumluyum. İlk, orta ve lise eğitimimi Malatya'da tamamladım. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2005 yılında mezun oldum. Iğdır, Adıyaman ve Malatya'da hekim ve idareci olarak görev yaptım. Son olarak 2017 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak uzmanlık eğitimime başladım ve halen devam etmekteyim.

