



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**ROMATOİD ARTRİT TANILI HASTALARDA SERUM VE  
TÜKÜRÜK KALPROTEKTİN DÜZEYİ İLE KLİNİK VE  
LABORATUVAR OLARAK DEĞERLENDİRİLEN HASTALIK  
AKTİVİTE PARAMETRELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
İNCELENMESİ**

GÜNEŞ DORUKHAN ÇAVUŞOĞLU

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. MERYEM CAN

İSTANBUL-2022

## I. BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Güneş Dorukhan Çavuşoğlu

## II. ÖNSÖZ

Kendini eğitime adanmış, tecrübelerini bize aktaran ve her hekime örnek teşkil eden anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Ali Mert'e,

Akademik kariyerimde bana yol gösteren, bilimsel ve kişisel yetişmemde büyük katkıları ve bende çok emeği olan tez danışmanım Prof. Dr. Meryem Can'a,

Uzmanlık eğitimime yaptıkları paha biçilemez katkıları için bölümümüzün değerli öğretim üyelerine ve kıymetli uzman aday meslektaşlarıma,

Hayatımın anlamı ve en önemli kişisi Ecem Ümran Özbağ'a

Teşekkürlerimi arz ederim.

Güneş Dorukhan Çavuşoğlu

İstanbul, 2022

### III. İÇİNDEKİLER

Sayfa No

I. BEYAN.....	i
II. ÖNSÖZ.....	ii
III. İÇİNDEKİLER.....	iii
IV. KISALTMALAR.....	vi
V. TABLOLAR LİSTESİ.....	ix
VI. ŞEKİL LİSTESİ.....	x
VII. EKLER LİSTESİ.....	xi
VIII. ÖZET.....	1
IX. ABSTRACT.....	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. Romatoid Artrit.....	6
2.1.1. Tanı ve sınıflama.....	6
2.1.2. Epidemiyoloji.....	7
2.1.3. Etiyoloji.....	7
2.1.4. Patogenez.....	8
2.1.4.1. Otoimmün yanıt.....	8
2.1.4.2. Enflamasyon.....	9
2.1.5. Klinik.....	11
2.1.6. Hastalık aktivite ölçüm kriterleri.....	11
2.1.7. Tedavi hedefleri.....	13

2.2. Sjögren Sendromu.....	16
2.2.1. Tanı ve sınıflama.....	16
2.2.1.1. Tanı.....	16
2.2.1.2. 2016 ACR-EULAR sınıflandırma kriterleri.....	17
2.2.2. Epidemiyoloji.....	19
2.2.3. Etiyoloji.....	19
2.2.3.1. Genetik eğilim.....	19
2.2.3.2. Çevresel faktörler.....	19
2.2.3.3. Hormonal faktörler.....	20
2.2.4. Patogenez.....	20
2.2.5. Klinik.....	22
2.2.6. Hastalık aktivite ölçüm kriterleri.....	23
2.3. Kronik Periodontit.....	23
2.4. Kalprotektin.....	26
2.4.1. S100A8/9 yapısı.....	26
2.4.2. Kalprotektinin biyolojisi.....	27
2.4.3. Kalprotektinin intraselüler fonksiyonları.....	27
2.4.4. Kalprotektinin ekstraselüler fonksiyonları.....	28
2.4.5. Edinsel bağışıklıkta varsayılan rol.....	29
2.5. Kalprotektinin Romatolojik Hastalıklardaki Kullanımı.....	30
2.5.1. Romatoid artrit.....	30
2.5.2. Sjögren sendromu.....	31
2.6. Kalprotektinin Periodontal Hastalığıdaki Yeri.....	32

<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>36</b>
3.1. Hasta Kontrol Grupları.....	36
3.2. Verilerin Toplanması.....	36
3.2.1. Venöz kan örneklerinin toplanması.....	37
3.2.2. Tükürük örneklerinin toplanması.....	37
3.2.3. Periodontit muayenesi.....	37
3.3. Kan ve Tükürük Örneklerinin Laboratuvar Değerlendirmesi.....	38
3.4. İstatistiksel Analiz.....	38
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>40</b>
4.1. Romatoid Artrit Tanılı Hastaların Bulguları.....	40
4.2. Sjögren Sendromu Tanılı Hastaların Bulguları.....	43
4.3. Periodontal Endekslerin ve Laboratuvar Parametrelerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması.....	46
4.4. Serum ve Tükürük Kalprotektin Düzeylerinin Hastalık Aktivitesiyle ve Oral Endekslerle Korelasyonu.....	50
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>53</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>59</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>61</b>
<b>8. EKLER.....</b>	<b>68</b>

## IV. KISALTMALAR

<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>ACPA</b>	: Anti-sitrüline protein/peptit antikoru
<b>ACR</b>	: Amerika Romatoloji Birliği
<b>AgP</b>	: Agresif periodontit
<b>ANA</b>	: Anti-nükleer antikor
<b>Anti-CCP</b>	: Anti-siklik sitrüline peptid
<b>Anti-SSA</b>	: Anti Sjögren Sendromu ilişkili antijen A
<b>Anti-SSB</b>	: Anti Sjögren Sendromu ilişkili antijen B
<b>BOP</b>	: Sondalamada kanama
<b>CAL</b>	: Klinik ataşman kaybı
<b>CDAI</b>	: Klinik Hastalık Aktivite Endeksi
<b>CLP</b>	: Kalprotektin
<b>CP</b>	: Kronik periodontit
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>CXC</b>	: Kemokin
<b>DAMP</b>	: Hasarla ilişkili moleküler modeller
<b>DAS</b>	: Hastalık Aktivite Skoru
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>ELISA</b>	: Enzim bağlantılı immünosorbent tahlili
<b>ESH</b>	: Eritrosit sedimentasyon hızı
<b>ESSDAI</b>	: EULAR Sjögren Sendromu Hastalık Aktivite Endeksi

<b>ESSPRI</b>	: EULAR Sjögren Sendromu Hasta Bildirim Endeksi
<b>EULAR</b>	: Avrupa Romatoloji Dernekleri Birliği
<b>GCF</b>	: Dişeti oluğu sıvısı
<b>GI</b>	: Dişeti endeksi
<b>HLA</b>	: İnsan lökosit antijeni
<b>ICAM</b>	: Hücreler arası adezyon molekülü
<b>IgG</b>	: İmmünglobulin G
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>LPS</b>	: Lipopolisakkarit
<b>MAPK</b>	: Mitojenle aktive olan protein kinaz
<b>MCP</b>	: Monosit kemotaktik protein
<b>MHC</b>	: Majör histokompatibilite kompleksi
<b>MMP</b>	: Metalloproteinaz
<b>MR</b>	: Manyetik rezonans
<b>MRP</b>	: Miyeloid ilişkili protein
<b>MyD88</b>	: Miyeloid farklılaşması birincil yanıt-88 proteini
<b>NADPH</b>	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
<b>NET</b>	: Nötrofil hücre dışı tuzak
<b>NF-κB</b>	: Nükleer faktör kappa B
<b>OA</b>	: Osteoartrit
<b>PAMP</b>	: Patojenle ilişkili moleküler modeller
<b>PD</b>	: Periodontal hastalık
<b>P. gingivalis</b>	: Porphyromonas gingivalis



<b>PMN</b>	: Polimorfonükleat
<b>PPD</b>	: Cep sondalama derinliği
<b>PsA</b>	: Psöriatik artrit
<b>RA</b>	: Romatoid artrit
<b>RAGE</b>	: Gelişmiş glikolize edilmiş son ürünler için reseptör
<b>RANK</b>	: Nükleer faktör kappa B reseptör aktivatörü
<b>RANKL</b>	: Nükleer faktör kappa B ligandının reseptör aktivatörü
<b>RF</b>	: Romatoid faktör
<b>RNA</b>	: Ribonükleik asit
<b>SAA</b>	: Serum amiloid A proteini
<b>SDAI</b>	: Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite Endeksi
<b>SLE</b>	: Sistemik Lupus Eritematozus
<b>SpA</b>	: Spondiloartrit
<b>SS</b>	: Sjögren sendromu
<b>TLR</b>	: Toll-like reseptör
<b>TNF</b>	: Tümör nekroz faktörü
<b>VCAM</b>	: Vasküler hücre adezyon molekülü

## V. TABLOLAR LİSTESİ

	Sayfa No
<b>Tablo 1:</b> 2010 ACR/EULAR Romatoid Artrit Sınıflandırma Kriterleri.....	6
<b>Tablo 2:</b> Romatoid Artritte Hastalık Aktivitesi Ölçütlerinin İçerik Özeti Tablosu...	13
<b>Tablo 3:</b> Eklem Sayıları ve ACR-EULAR Remisyon Kriterleri Dahil Olmak Üzere Bileşik Hastalık Aktivitesi Ölçümleri.....	15
<b>Tablo 4:</b> Primer Sjögren Sendromu İçin ACR/EULAR Sınıflandırma Kriterleri.....	18
<b>Tablo 5:</b> Periodontitin Evrelendirilmesi ve Derecelendirilmesi İçin Çerçeve.....	25
<b>Tablo 6:</b> Romatizmal Hastalıklarda Biyobelirteç Olarak Serum Kalprotektin Kullanımını Destekleyen Kanıtlar.....	35
<b>Tablo 7:</b> Kalprotektinin Standart Konsantrasyonları (ng/ml).....	39
<b>Tablo 8:</b> Romatoid Artrit Tanılı Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri (n:76).....	42
<b>Tablo 9:</b> Sjögren Sendromu Hastalarının Tanımlayıcı Özellikleri (n:24).....	45
<b>Tablo 10:</b> Periodontal Endekslerin ve Laboratuvar Parametrelerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması.....	48
<b>Tablo 11:</b> Serum Kalprotektin ve Tükürük Kalprotektin Değerlerinin Periodontiti Olan ve Olmayan Hastalarda Karşılaştırılması.....	49
<b>Tablo 12:</b> Romatoid Artrit Hasta Grubunda Serum ve Tükürük Kalprotektin Düzeylerinin Hastalık Aktivite ve Oral Endekslerle Korelasyonu.....	51
<b>Tablo 13:</b> Sjögren Sendromu Hasta Grubunda Serum ve Tükürük Kalprotektin Düzeylerinin Hastalık Aktivite ve Oral Endekslerle Korelasyonu.....	52

## VI. ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

**Şekil 1:** Kalprotektinin Standart Eğri Grafiği.....39



## VII. EKLER LİSTESİ

	Sayfa No
<b>Ek 1:</b> Hasta Veri Formu.....	68
<b>Ek 2:</b> Romatoid Artrit Hastalık Aktivitesi Değerlendirme Formu.....	69
<b>Ek 3:</b> Görsel Ağrı Skalası ve HAQ Soru Formu.....	70
<b>Ek 4:</b> Periodontoloji Formu.....	71
<b>Ek 5:</b> EULAR Sjögren Sendromu Hasta Bildirim Endeksi (ESSPRI).....	72
<b>Ek 6:</b> EULAR Sjögren Sendromu Hastalık Aktivite Endeksi (ESSDAI).....	73

## VIII. ÖZET

### **Romatoid Artrit Tanılı Hastalarda Serum ve Tükürük Kalprotektin Düzeyi ile Klinik ve Laboratuvar Olarak Değerlendirilen Hastalık Aktivite Parametreleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi**

Romatoid artrit hastalığının tanısında yol gösterecek yeni biyobelirteçler üzerinde çalışılmakta ve hastalığın erken teşhisi ve tedavisi hedeflenmektedir. Periodontit ve RA'nın benzer patogenetik mekanizmaları gösterilmiştir. Periodontal hastalığı olan RA'lı hastaların hastalık aktiviteleri daha kötü seyretmektedir. Önceki çalışmalar kalprotektinin RA tanısı ve prognozu için değerli bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir. Periodontiti olan hastalarda kalprotektinle hastalık aktivitesi arasındaki ilişki bilinmektedir. Ayrıca kronik periodontiti olan hastalarda tükürük kalprotektin düzeyinin de yüksek olduğu birkaç çalışmada gösterilmiştir. RA tanılı hastalarda tükürükteki kalprotektin düzeyleriyle hastalık aktivitesinin ilişkisini gösteren bir çalışma şu ana dek literatürde bulunmamaktadır. Bu çalışmada amacımız RA tanılı hastalarda serum ve tükürük kalprotektin düzeyleriyle hastalık aktivitesini değerlendirmek, ikincil olarak da bu hastalarda periodontiti değerlendirerek serum ve tükürük kalprotektin düzeylerinin periodontitle ilişkisi olup olmadığını ortaya koymaktır. Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran, 2010 ACR/EULAR sınıflandırma kriterlerine göre RA tanısı almış 76 hasta (K/E: 59/17), hasta kontrol grubu olarak 2016 ACR-EULAR sınıflandırma kriterlerine göre Sjögren sendromu tanısı almış 24 hasta (K/E: 24/0) ve sağlıklı kontrol grubu olarak 40 yetişkin (K/E: 25/15) çalışmaya dahil edildi. Olguların demografik, klinik ve laboratuvar verileri hasta takip formuna kaydedildi ve eş zamanlı olarak kalprotektin için serum ve tükürük örneği alındıktan sonra periodontit muayenesi yapıldı. Gruplar arası analizler Student-T testi, Mann-Whitney U testi; hasta ve doktor kökenli ölçekler arası korelasyonlar Spearman korelasyon testiyle değerlendirildi. RA'lı hastalarda serum kalprotektin değeri, yüksek hastalık aktivitesi olan grupta, düşük hastalık aktivitesi olan gruba göre daha yüksek saptandı [YHA ve DHA: 11,5 (0,78-38,23); 8,3 (1,6-24,4) (p:0,02)]. Ortalama serum kalprotektin değerleri RA grubunda diğer iki gruba göre daha yüksek saptandı ve RA grubuyla SS grubu arasında istatistiksel fark saptanırken, RA grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel

fark saptanmadı [RA, SS ve SK sırasıyla: 13,6 (9,8); 8,1 (7,5) ve 10,9 (6,02) (p:0,01)]. RA tanılı hastalarda ortanca tükürük kalprotektin düzeyleri, periodontiti olan hastalarda periodontiti olmayanlara göre daha yüksek saptandı [Periodontit evre I ve Periodontit evre II-IV sırasıyla: 27,3 (1,6-40,74); 31,7 (0,64-75,85) (p:0,04)]. Romatoid artrit hasta grubunda serum kalprotektin değerleri sağlıklı ve hasta kontrol grubuna göre yüksek saptanmış ve hastalık aktivitesiyle korele bulunmuştur. Buna karşılık romatoid artritli hastalarda tükürük kalprotektin değerleri sağlıklı ve hasta kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. Romatoid artritli hastalarda periodontal enflamasyon tükürük kalprotektin değerleri ile korele çıkarken, diğer iki grupta böyle bir ilişki saptanmamıştır. Bu çalışma diğer çalışmalara benzer şekilde serum kalprotektin düzeylerinin hastalık aktivite belirteçleriyle pozitif yönde korele olduğunu göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Periodontit, Romatoid artrit, Serum kalprotektin, Tükürük kalprotektin

## **IX. ABSTRACT**

### **Investigation of the Relationship Between Serum and Saliva Calprotectin Levels and Disease Activity Parameters Evaluated Clinically and by Laboratory Parametres in Patients with Rheumatoid Arthritis**

New biomarkers that will guide the diagnosis of rheumatoid arthritis are being studied and early diagnosis and treatment of the disease is aimed. Similar pathogenetic mechanisms of periodontitis and RA have been demonstrated. Disease activities of patients with RA who have periodontal disease tend to be worse. Previous studies suggest that calprotectin may be a valuable biomarker for the diagnosis and prognosis of RA. The relationship between calprotectin and disease activity in patients with periodontitis is known. In addition, several studies have shown that the salivary calprotectin level is high in patients with chronic periodontitis. A study showing the relationship between salivary calprotectin levels and disease activity in patients with RA has not been found in the literature so far. In this study, our aim is to evaluate the disease activity with serum and salivary calprotectin levels in patients with RA, and secondly, to evaluate periodontitis in these patients and to reveal whether serum and salivary calprotectin levels are related to periodontitis. 76 patients diagnosed with RA (Female/Male: 59/17) according to the 2010 ACR/EULAR classification criteria, 24 patients diagnosed with SS (F/M: 24/0) according to the 2016 ACR-EULAR classification criteria as the patient control group, and 40 healthy adults (F/M: 24/0) as healthy control group, who applied to the Medipol University Faculty of Medicine Rheumatology Department outpatient clinic, were included in the study. Demographic, clinical and laboratory data of the cases were recorded in the patient follow-up form, and periodontitis examination was performed after taking serum and saliva samples to measure the calprotectin levels simultaneously. Intergroup analyzes were evaluated with Student-T test and Mann-Whitney U test. The correlations between patient and physician-derived scales were evaluated with the Spearman correlation test. In patients with RA, serum calprotectin value was found to be higher in the group with high disease activity than in the group with low disease activity [HDA and LDA: 11.5 (0.78-38.23); 8.3 (1.6-24.4) (p:0.02)]. Mean serum calprotectin values were found to be higher in the RA group than in the other two groups, and there

was a statistical difference between the RA group and the SS group, but no statistical difference was found between the RA group and the healthy control group [RA, SS, and HC, respectively: 13.6 (9.8); 8.1 (7.5) and 10.9 (6.02) (p:0.01)]. Median salivary calprotectin levels in patients with RA were found to be higher in patients with periodontitis than in patients without periodontitis [Periodontitis stage I and Periodontitis stage II-IV, respectively: 27.3 (1.6-40.74); 31.7 (0.64-75.85) (p:0.04)]. Serum calprotectin levels were found to be higher in the rheumatoid arthritis patient group than in the healthy and patient control group, and were correlated with disease activity. On the other hand, salivary calprotectin values in patients with rheumatoid arthritis were found to be lower than those of the healthy and patient control group. While periodontal inflammation was correlated with salivary calprotectin values in patients with rheumatoid arthritis, no such relationship was found in the other two groups. Similar to other studies, this study showed that serum calprotectin levels were positively correlated with disease activity markers.

**Keywords:** Periodontitis, Rheumatoid arthritis, Salivary calprotectin, Serum calprotectin



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit genel populasyonda yaklaşık %1 olarak gözükmekte ve toplumlarda önemli bir morbidite nedeni olmaktadır. Hastalığın tanısında yol gösterecek yeni biyobelirteçler üzerinde çalışılmakta ve hastalığın erken teşhisi ve tedavisi hedeflenmektedir. RA primer olarak eklemleri etkilemekle birlikte çeşitli sistemleri de tutabilmektedir [1]. Sinoviyum nötrofiller, makrofajlar, T hücreleri, B hücreleri ve dendritik hücrelerin infiltrasyonu ile karakterizedir ve doku hasarına yol açar [2]. Kalprotektin, endotelle monosit etkileşimi sırasında salınan bir majör monosit/makrofaj ve nötrofil granülosit proteindir [2]. S100A8/S100A9, Myeloid-related protein (MRP)-8/MRP-14 veya calgranulin A ve B olarak da bilinir. Kalprotektin, fagositleri ve endotelyal hücreleri güçlü proenflamatuvar etkilerle uyarak enflamatuvar süreçleri ilerletmelerini sağlayan bir endojen toll-like receptor-4 (TLR-4) ligandıdır [3]. Kalprotektin enflamasyon bölgesinde salgınır ve plazma düzeyleri enflamatuvar hastalıklarda hastalık aktivitesini gösteren bir biyobelirteç olarak öne sürülmüştür [4]. CRP gibi geleneksel akut faz proteinleri, enflamasyon sırasında salınan proenflamatuvar interlökinler tarafından uyarılarak karaciğerde sentezlenir ve enflamasyona spesifik değildir; ama kalprotektin RA eklemlerindeki enflamasyonu sistemik enflamatuvar aktiviteyle değil, direkt uyarır [4]. Böylece kalprotektinin lokal hastalık aktivitesi için daha spesifik bir belirteç olması olasıdır. Önceki çalışmalar kalprotektinin RA tanısı ve prognozu için değerli bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir [4, 5]. Kalprotektin düzeyleri gelecekteki erozif hasarı ve terapötik yanıtları tahmin etmektedir [4]. Sjögren sendromu tanılı hastalarda tükürükteki kalprotektin düzeyleri, hastalığın klinik bulgularıyla uyumlu bulunmuştur [6]. RA tanılı hastalarda tükürükteki kalprotektin düzeyleriyle hastalık aktivitesinin ilişkisini gösteren bir çalışma ise şu ana dek literatürde bulunmamaktadır. RA tanılı hastalarda periodontit ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki bilinmektedir [7, 8]. Periodontiti olan hastalarda serum ve tükürük kalprotektinle hastalık aktivitesi arasındaki ilişki bilinmektedir [9]. Bu çalışmada amacımız RA tanılı hastalarda serum ve tükürük kalprotektin düzeyleriyle hastalık aktivitesini değerlendirmek, ikincil olarak da bu hastalarda periodontiti değerlendirilerek serum ve tükürük kalprotektin düzeylerinin periodontitle ilişkisi olup olmadığını ortaya koymaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Romatoid Artrit

Romatoid artrit (RA), kıkırdak ve kemik hasarına neden olarak sakatlığa yol açan kronik enflamatuvar bir eklem hastalığıdır [10].

#### 2.1.1. Tanı ve sınıflama

RA tanılı olguları sınıflandırmak için 1987’de geliştirilen Amerika Romatoloji Birliği (ACR) kriterleri (Tablo 1), erken hastalığa tanı koymada duyarlılığı düşüktür. Bu nedenle, RA'nın sınıflandırılması için yeni bir yaklaşım geliştirmek üzere 2010’da ACR ve Avrupa Romatoloji Dernekleri Birliği (EULAR) ortak bir çalışma grubu oluşturmuştur [11] (Tablo 2). Özellikle bu kriterler hastalara erken aşamada tanı koymaya daha duyarlıdırlar.

<b>Tablo 1: 2010 ACR/EULAR Romatoid Artrit Sınıflandırma Kriterleri</b>	
<b>Eklem tutulumu</b>	<b>Puan</b>
1 büyük eklem	0
2-10 büyük eklem	1
1-3 küçük eklem	2
4-10 küçük eklem	3
>10 küçük eklem ( $\geq 1$ küçük eklem)	5
<b>Seroloji (<math>\geq 1</math> test sonucu gerekli)</b>	
RF ve anti-CCP negatif	0
RF veya anti-CCP düşük pozitif	2
RF veya anti-CCP yüksek pozitif	3
<b>Akut faz reaktanları (<math>\geq 1</math> test sonucu gerekli)</b>	
ESH ve CRP normal	0
ESH veya CRP yüksek	1
<b>Semptom süresi</b>	
<6 hafta	0
$\geq 6$ hafta	1
<b>Kesin tanı <math>\geq 6</math> puan gerektirir.</b>	

(11 no’lu kaynaktan alınmıştır.)

### 2.1.2. Epidemiyoloji

RA, kuzeyden güneye (kuzey yarımkürede) ve kentsel alanlardan kırsal alanlara doğru belirgin bir azalma ile gider ve %0,5 ila %1'lik bir insidansa sahiptir. Pozitif bir aile öyküsü, RA riskini kabaca üç ila beş kat artırır; ikizlerde bu uyumun oranları artar, bu da patogeneze genetik faktörlerin rolü olduğunu gösterir. RA'nın kalıtım olasılığı seropozitif RA için %40-65, seronegatif hastalık için daha düşük (%20) olarak tahmin edilmektedir [10].

### 2.1.3. Etiyoloji

Tek nükleotid polimorfizmlerini kullanan genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, RA riski ile ilişkili yüzden fazla lokus tanımlamıştır; bunların çoğu, bazıları diğer kronik enflamatuvar hastalıklarla paylaşılan bağışıklık mekanizmalarını içerir. İnsan lökosit antijeni (HLA) sistemi (özellikle HLA-DRB1), patogeneze peptit (ve self-peptit) bağlanmasını güçlü bir şekilde etkileyen baskın etki olmaya devam etmektedir. Hastalıkla ilişkili aleller, peptit bağlama oluğunda (ortak epitop olarak adlandırılan) ortak amino asit dizilerini paylaşır. Ayrıca, bazı HLA genotipleri özellikle daha agresif eroziv hastalık ve daha yüksek ölüm oranı ile ilişkilidir ve peptit bağlanmasının önemli rolüne işaret eder.

Diğer genetik lokuslar (örneğin değiştirilmiş kostimulatör yollar (örn: CD28, CD40), sitokin sinyallemesi, lenfosit reseptör aktivasyon eşiği (örn: PTPN22) ve doğal bağışıklık aktivasyonu ile) muhtemelen tek başına veya kümülatif olarak aracılık edilen daha küçük fonksiyonel etkilere katkıda bulunur. Ortak epitoplu hastalarda artan RA riski, sitriline peptitlere (ACPA'lar) karşı otoantikörlerin ve İmmünglobulin G'ye (IgG) (romatoid faktör (RF)) karşı otoantikörlerin seropozitifliği ile bağlantılıdır. RA için bu karakteristik otoantikörler, tanı anında hastaların %50-70'inde bulunur ve hastalık seyri boyunca kayda değer bir stabilite sağlar. Paylaşılan epitop, ACPA-negatif ve RF-negatif RA ile yalnızca zayıf bir ilişkiye sahiptir.

Epigenetik, muhtemelen çevresel ve genetik etkileri entegre ederek patogeneze katkıda bulunur. Yakın tarihli bir epigenom çapında ilişkilendirme çalışması, RA'da genetik riski artırabilecek on farklı şekilde metillenmiş pozisyon tanımlanmıştır.

Değişen histon asetilasyonu ve Deoksiribonükleik asit (DNA) metilasyonu, sinoviyal fibroblastların ve lökositlerin biyolojisini düzenleyebilir. Mikroribonükleik asitler (MikroRNA), bozunma için mRNA'yı hedefleyerek ve böylece hücresel tepkilere ince ayar yaparak ek bir epigenetik yönü temsil eder. Birçok mikroRNA, lenfositlerin, makrofajların ve sinoviyal fibroblastların (örn. miR146a veya miR155) anahtar düzenleyicileri olarak tanımlanmıştır. MikroRNA'ların RA'da terapötik fayda sağlayıp sağlayamayacağı henüz belirsizdir.

RA gelişimi çevresel faktörlerle ilişkilidir. Sık rapor edilen risk faktörleri arasında sigara içmek ve düşük sosyoekonomik durum veya eğitim düzeyi yer alır. RA periodontal hastalıkla ilişkilidir, ancak bu ilişkinin nedenselliği ve doğası tam olarak tanımlanamamıştır. Bir hipotez, *Porphyromonas gingivalis*'in (*P. gingivalis*) (periodontitte sıklıkla bulunan bir bakteri) anormal sitrülünasyona yol açtığını ve arginini sitrülüne dönüştüren PADI4'ünün endojen ekspresyonu yoluyla sitrülüne peptidlere karşı lokal tolerans ihlaline neden olduğunu öne sürer. Gerçekten de diğer enfeksiyöz ajanların (örn. *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli* ve Epstein-Barr virüsü), genellikle moleküler taklit yoluyla RA'yı tetiklediği öne sürülmüştür; ancak önerilen bu mekanizmalar henüz kanıtlanmamıştır.

Birçok otoimmün hastalıkta olduğu gibi, artık mikrobiyomun hastalık riski ve ilerlemesi üzerindeki etkisine büyük ilgi vardır. Artritin hayvan modellerinden elde edilen veriler, bağırsak mikrobiyomunun hastalık gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. İnsanlarda yapılan ilk çalışmalar, özellikle erken hastalıkta olmak üzere, RA'da gastrointestinal disbiyozisi suçlamıştır. Bir çalışma, oral, tükürük ve gastrointestinal bölgelerdeki yaygın mikrobiyal popülasyonlarda değişiklikler tespit etti [10].

## **2.1.4. Patogenez**

### **2.1.4.1. Otoimmün yanıt**

Otoantikörlerin varlığı (seropozitiflik); daha şiddetli semptomlar, eklem hasarı, artan mortalite ile ilişkilidir. Bu büyük olasılıkla, sitrülün içeren antijenlerle ACPA'lar tarafından immün komplekslerin oluşumundan ve ardından bol miktarda kompleman

aktivasyonuna yol açabilen RF'nin bağlanması kaynaklanmaktadır. ACPA'lar, vimentin,  $\alpha$ -enolaz, fibronektin, fibrinojen, histonlar ve tip II kollajen dahil olmak üzere birçok öz protein üzerindeki sitriline kalıntıları bağlayabilir. Bu immün yanıtların aktive edildiği doku belirsizdir; ancak akciğer, RA'da sigara içmenin rolü ve akciğer ve sinoviyal doku biyopsilerinde ortak sitriline peptitlerin varlığı ile tutarlı olmasıyla ilgi çekici bir adaydır. Dolaşımdaki ACPA'lar tanıdan 10 yıl öncesine kadar tespit edilebilir (pre-RA). ACPA üreten B hücreleri sinoviyumda ve dolaşımda bulunur. ACPA'ların kendileri, makrofajları aktive ederek (örn. bağlı antijen yoluyla toll-like reseptörlere (TLR) bağlanarak veya Fc-reseptör bağlantısıyla ya da her ikisiyle) veya immün kompleks oluşumu ve Fc-reseptör bağlantısı yoluyla osteoklastları aktive ederek veya muhtemelen, membran sitriline vimentini bağlayarak ve böylece kemik kaybını teşvik ederek patojenik olabilirler. Etkili tedavi ile hem RF hem de ACPA konsantrasyonları azalır; ancak hastalar nadiren ACPA negatif olur, oysa RF daha derin ve daha sık azalır ve hastalar RF negatifliğine serokonversiyon yapabilir. RA'lı hastalarda anti-karbamillenmiş ve asetillenmiş peptit otoantikörleri de tanımlanmıştır; diğer translayon sonrası protein modifikasyonlarına yönelik ek otoantikörler ortaya çıkabilir. RF, makrofaj aktivasyonu ve sitokin aktivasyonunun indüksiyonu mekanizmalarında ACPA'lara göre daha doğrudan yer alır. ACPA'lar, RF ile etkileşime giren ve böylece enflamatuvar ve yıkıcı yanıt üzerindeki etkiyi güçlendiren immün kompleksler oluşturabilir [10].

#### **2.1.4.2. Enflamasyon**

RA'da eklem şişmesi, immün aktivasyonun sonucu olarak sinoviyal membran enflamasyonunu yansıtır. RA'da sinovitin hücresel bileşimi, doğal bağışıklık hücrelerini (örn. monositler, dendritik hücreler, mast hücreleri ve doğal lenfoid hücreler) ve edinsel bağışıklık hücrelerini (örn. T-helper-1 ile T-helper-17 hücreleri, B hücreleri, plazmablastlar ve plazma hücreleri) içerir. Küçük eklemlerin ultrason eşliğinde yapılan biyopsilerinden ve ayrıntılı moleküler (özellikle transkriptomik) analizlerden elde edilen bulgular, terapötik öneme sahip olabilecek miyeloid baskın, lenfosit baskın ve fibroid baskın sinoviyal alt tiplerin mevcut olabileceğini düşündürmektedir.

Sinoviyal bölmedeki enflamatuvar ortam, karmaşık bir sitokin ve kemokin ağı tarafından düzenlenir; klinik müdahaleler, bu bileşenlerden tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin 6 ve muhtemelen granülosit-monosit koloni uyarıcı faktörün süreç için gerekli olduğunu, diğerlerinin (interlökin 1 ve çeşitli lenfokinler gibi) daha az önemli olabileceğini açıkça göstermektedir. Sitokinler ve kemokinler, endotel hücrelerini aktive ederek ve bağışıklık hücrelerini sinoviyal kompartman içinde birikmek üzere etkileyerek enflamatuvar yanıtın indüklenmesine veya şiddetlenmesine yol açarlar. Aktive fibroblastlar, birikmiş aktive T hücreleri ve B hücreleri ve monositler ve makrofajlar ile birlikte, nihayetinde osteoklast oluşumunu tetikler. Bunu T hücreleri, B hücreleri ve fibroblastlar üzerinde eksprese edilen nükleer faktör kappa B (NF-kB) ligandının reseptör aktivatörü (RANKL) aracılığıyla yaparlar, NF-kB reseptör aktivatörü (RANK) reseptörü ise makrofajlar, dendritik hücreler ve preosteoklastlar üzerinde bulunur. Kıkırdak, periosteal sinoviyal membran insersiyosu ve kemik arasındaki kavşaktaki çıplak alan adı verilen bölgeden kaynaklanan kemik erozyonları meydana gelir. Kıkırdak, sitokinler tarafından uyarıldıktan sonra kromosomlarda katabolik etkilerle hasar görür. Kıkırdak matriksi, matriks metalloproteinazları ve diğer enzimler tarafından parçalanır. Sitokinler, çeşitli hücre içi sinyal iletim olaylarını, hücre dışı olaylar arasındaki aracılığı ve enflamasyon ve hasara yol açan veya alevlendiren bir dizi genin aktivasyonunu tetiklemek için aynı kökenli reseptörleri bağlar.

Birlikte ele alındığında bu kanıtlar, RA'nın muhtemelen, genetik olarak yatkın, epigenetik olarak modifiye edilmiş bir bireyde meydana gelen çevresel, yaşam tarzı ve rastlantısal hakaretlerin ilk kombinasyonunun immünolojik toleransın ihlaline yol açtığı çoklu vuruşlardan kaynaklandığını göstermektedir. Preklinik RA teşhisi, önleyici tedaviyi kullanmak amacıyla araştırma faaliyetinin odak noktası haline gelmiştir; "Fırsat penceresi" terimi, erken fakat klinik olarak zaten kendini gösteren hastalığa müdahalelerden ziyade giderek artan bir şekilde önleyici yönleri ifade eder [10].

### 2.1.5. Klinik

Romatoid artritte ağırlıklı olarak küçük eklemleri etkileyen simetrik poliartrite sebep olur. Kas-iskelet sisteminin diğer bileşenlerini (bursit, tendinopati, kas atrofisi, osteoporoz) ve vücuttaki hemen hemen her organı etkileyebilir. RA'nın eklem dışı belirtileri kutanöz, hematolojik, nörolojik, pulmoner, kardiyak, renal ve oküler olabilir. Bireyler simetrik olarak ağrı, şişlik ve tutukluk ile başvururlar ve ağırlıklı olarak el ve ayakların küçük eklemlerini etkilerler. Bazı durumlarda, hastalık asimetrik bir oligo-veya poliartrit başlangıçtan ve nadiren bir monoartritten gelişebilir. Palindromik RA, birkaç saatten birkaç güne kadar süren değişken poliartrit atakları ve aradaki semptomların tamamen çözülmesi ile iyi bilinmektedir. Tanı büyük ölçüde klinikdir ve kan testleri (anti-siklik sitriline peptid (Anti-CCP), romatoid faktör, enflamatuvar belirteçler), radyografiler (erozyonlar, periartiküler osteopeni, şişlik) ve ultrasonografi ile desteklenir [12].

### 2.1.6. Hastalık aktivite ölçüm kriterleri

RA'lı hastaların takibinde hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi çok önemlidir. Günlük uygulama için, eklem sayımları içeren bileşik ölçümler önerilmiştir. Hastalık Aktivite Skoru-28'in (DAS28) [13] aksine, basitleştirilmiş hastalık aktivite endeksi (SDAI) ve klinik hastalık aktivite endeksi (CDAI), hastalık aktivitesini yansıtan sürekli sayısal ölçekler sağlar [14, 15]. Bu ölçümler ayrıca hastalık aktivite durumlarını (yüksek, orta, düşük ve remisyon) sınıflandırabilir. Bu hastalık aktiviteleri ile fiziksel fonksiyon bozukluğu veya hasarın ilerlemesi arasında neredeyse doğrusal bir ilişki vardır. Eklem sayımlarını içermeyen diğer hastalık aktivitesi ölçümleri de geliştirilmiştir; ancak tüm hasta popülasyonlarında güvenilirlik ve tüm sonuçların yansımaları için yetersiz kanıt nedeniyle yaygın olarak önerilmemektedir.

Remisyon (öncelikle erken RA için) veya düşük hastalık aktivitesi (özellikle uzun süreli hastalıkta) tedavi hedefleri olarak belirlenmiştir. ACR ve EULAR yakın zamanda Boolean yaklaşımına veya SDAI veya CDAI kriterlerini kullanan bir endeks yaklaşımına dayalı yeni remisyon kriterleri geliştirdi. Diğer remisyon tanımları

(örneğin, DAS28-ESR kriterlerine göre remisyona geçme) gerçek remisyona karşılık gelmeyebilir; çünkü 2.6'lık belirlenmiş kesim noktası düşürülürse bile, bunlar birçok hastada eklem hasarının ilerlemesi, komorbiditelerin varlığı ve önemli rezidüel aktivite ile ilişkilidir. Bu konu tartışmalı olmakla birlikte, analizler DAS28-ESR veya DAS28-CRP kriterlerine göre remisyona sınıflandırmasının, özellikle akut faz yanıtını etkileyen ilaçlar kullanıldığında yüksek sıklıkta yanlış pozitif yanıt verdiğini göstermektedir. Gerçekten de bazen DAS28-ESR ve DAS28-CRP aktivite durumları arasında büyük farklılıklar gözlemlenir. Daha da önemlisi, yeni remisyona kriterlerinin geliştirilmesiyle, remisyona (ya endeks bazlı ya da Boolean bazlı) artık rezidüel enflamatuvar hastalık aktivitesinin yokluğu ile yakından ilişkilidir ve diğer tanımları düşük hastalık aktivitesi durumu ile tutarlı bırakır.

Son olarak, hastalığın yapısal ilerlemesini değerlendirmek önemlidir. RA tedavisi, yapısal değişiklikleri önlemeli veya durdurmalı ve böylece fiziksel sakatlığı en aza indirmeli veya tersine çevirmelidir. Rutin uygulamada, radyografiler genellikle yıllık olarak yapılır ve yarı kantitatif olarak değerlendirilir. Araştırmalarda yapıldığı gibi erozyonların ilerlemesi ve eklem boşluğu daralması için radyograflerin resmi puanlaması daha doğru ve hassastır. Diğer görüntüleme yöntemleri, özellikle tanı amaçlı giderek daha fazla kullanılmaktadır. Manyetik rezonans (MR) görüntüleme taramaları, kemik iliği ödemi potansiyel (erken veya gelecekteki) bir erozyon alanı olarak saptar; ancak erozyonlar ayrıca klinik eklem şişmesi ile de iyi ilişkilidir. Ultrason, greyscale ve power Doppler ölçümlerini kullanarak sinoviyal enflamasyonun derecesini ve kapsamını ölçebilir. Bununla birlikte, takipte sonografik remisyonun hedeflenmesi, klinik remisyonun veya hatta düşük hastalık aktivitesinin hedeflenmesine göre herhangi bir fayda sağlamaz; ancak önemli ölçüde aşırı tedavi ile ilişkilidir. Özellikle, birçok sağlıklı insan, sinovit ve vaskülaritenin saptanabilir ultrason ve MR bulgularına sahiptir. Fiziksel işlev, genellikle her klinik ziyarette Sağlık Değerlendirme Anketi Engellilik Endeksi kullanılarak değerlendirilir [10].

DAS ve DAS28 azaltılmış eklem sayıları içerdiğinden, günlük klinik uygulamada RA hastalık aktivitesinin izlenmesi için de kullanılabilir [16]. Pratikte DAS'ın bir dezavantajı, kan örneği ve eğitimli bir sağlık hizmeti sağlayıcısı tarafından eklem sayımına ihtiyaç duyulmasıdır. Hasta tarafından RA hastalık aktivitesinin kendi kendine değerlendirilmesi hekim için daha az zahmetli olabilir. Bununla birlikte, hasta



tarafından değerlendirilen hastalık aktivitesi DAS'a vekalet edebilir; ancak otomatik olarak yerini alamaz [17].

Skala	İçerik	Değerlendirilen	Kan örneği	Eklemler sayımı	Genel sağlık	Global hastalık aktivitesi
DAS	Ritchie eklem endeksi, 44-eklem şiş eklem sayımı (SJC44), akut faz reaktanı ve genel sağlıktan oluşan RA hastalık aktivite skoru	Doktor ve hasta	+	+	+	+
DAS 28	28-eklem hassas eklem sayımı (TJC28), 28-eklem şiş eklem sayımı (SJC28), akut faz reaktanı ve genel sağlıktan oluşan RA hastalık aktivite skoru	Doktor ve hasta	+	+	+	+

(17 no'lu kaynaktan alınmıştır.)

### 2.1.7. Tedavi hedefleri

Enflamasyon klinik olayların (klinik semptomlar, eklem hasarı, sakatlık ve komorbidite) ayna kaynağı olduğundan, baskılanması ana terapötik hedefdir. Enflamasyon hızla azalırsa, hasar veya ilerleme önlenir ve daha fazla sekel olmadan fiziksel işlev maksimum düzeyde iyileştirilebilir. Bu nedenle RA tedavisi, hastalık aktivitesinin düzenli olarak değerlendirilmesinin, bu tür bir aktiviteye (hedefe göre tedavi) göre terapötik adaptasyonları veya ilaç değişikliklerini yönlendirdiği stratejik bir yaklaşım gerektirir. Eklem sayımlarını içeren bileşik hastalık aktivitesi ölçümleri, hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarında tercih edilen araçlardır. Uygulamada, 3 ayda düşük hastalık aktivitesi durumu veya SDAI veya CDAI'de yaklaşık %80 iyileşme elde

edilmişse, tedavinin başlangıcından sonra 6 ayda hedefe ulaşma olasılığı çok yüksektir. 3 ayda iyileşme küçükse, tedavi uyarlanmalıdır. Aynı şekilde, 6 ayda düşük hastalık aktivitesi (veya remisyon) durumuna ulaşılmazsa, tedavi yeniden değerlendirilmelidir. Bununla birlikte, tedavinin yükseltilmesi, hasta faktörlerine ve tedaviye bağlı risklere karşı dengelenmelidir [10].



**Tablo 3: Eklem Sayıları ve ACR-EULAR Remisyon Kriterleri Dahil Olmak Üzere Bileşik Hastalık Aktivitesi Ölçümleri**

		Remisyon	Düşük hastalık aktivitesi	Orta hastalık aktivitesi	Yüksek hastalık aktivitesi
DAS28-ESR	Hassas eklem sayısı (28), şiş eklem sayısı (28), eritrosit sedimentasyon hızı (mm), global sağlık	<2.6	2.6 – 3.2	>3.2 - ≤5.1	>5.1
DAS28-CRP	Hassas eklem sayısı (28), şiş eklem sayısı (28), CRP (mg/dL), global sağlık	<2.6	2.6 – 3.2	>3.2 - ≤5.1	>5.1
SDAI	Hassas eklem sayısı (28), şiş eklem sayısı (28), hasta global değerlendirmesi (cm), değerlendirci (hekim) global değerlendirmesi (cm), CRP (mg/dL)	≤3.3	>3.3 – 11	>11 - ≤26	>26
CDAI	Hassas eklem sayısı (28), şiş eklem sayısı (28), hasta global değerlendirmesi (cm), değerlendirci (hekim) global değerlendirmesi (cm), CRP (mg/dL)	≤2.8	>2.8 – 10	>10 - ≤22	>22
ACR-EULAR remisyon [18]	Endeks: SDAI, CDAI Boolen: şiş eklem sayısı (28), hassas eklem sayısı (28), hastanın global değerlendirmesi, CRP (mg/dL)	SDAI ≤3.3, CDAI ≤2.8, Boolen Remisyon:tümü ≤1	-	-	-

(10 no'lu kaynaktan alınmıştır.)

## 2.2. Sjögren Sendromu

Sjögren sendromunun (SS) ilk tanımı genellikle, 1892'de 42 yaşındaki bir adamı küçük yuvarlak hücreli infiltratla ilişkili parotis ve lakrimal bezlerin iki taraflı genişlemesiyle tanımlayan Mikulicz'e atfedilir. 1933'te Danimarkalı göz doktoru Sjögren, ağız ve göz kuruluğu olan 19 kadında klinik ve histolojik bulgular tanımladı, bu hastaların 13'ünün muhtemel RA'sı vardı. Sendromun şu anda kabul edildiği gibi klinik özellikleri, 1956'da Bloch ve meslektaşları tarafından özetlenmiştir [19].

### 2.2.1. Tanı ve sınıflama

#### 2.2.1.1. Tanı

Fizik muayenede bariz keratokonjonktivitis sicca, ağız kuruluğu ve Anti-nükleer antikor (ANA) ile anti Sjögren sendromu ilişkili antijen A (SS-A) veya anti Sjögren sendromu ilişkili antijen B (SS-B) antikorlarının varlığı olan bir hastada Sjögren sendromu tanısı konusunda romatologlar arasında çok az anlaşmazlık vardır. Bu hastalarda önemli olan, ekstraplandüler hastalığın yaygınlığı ve ihtiyaç duyulan tedavi şeklindedir. Daha hafif sicca semptomları ve daha az karakteristik antikor profilleri olan hastalarda tanı ve tedavi zor olabilir. Oküler bulgular ve keratokonjonktivitis sicca hakkında iyi bir anlaşma olmasına rağmen, oral bileşenin (kserostomi) belgelenmesi çok fazla kafa karışıklığına yol açmıştır.

Son zamanlarda uluslararası bir uzlaşma grubu, tanı için bir dizi kriter önerdi. Primer Sjögren sendromunun teşhisi, pozitif bir minör tükürük bezi biyopsi örneği (fokus skoru > 1; bu, en az dört lobül değerlendirildiğinde lobül başına 50 veya daha fazla lenfosit kümesini ifade eder) veya SS-A/SS-B'ye karşı antikor dahil olmak üzere altı kriterden dördünü gerektirir. Sekonder Sjögren sendromunun teşhisi, başvuru sırasında yerleşik bir bağ dokusu hastalığı ve bir sicca semptomunun yanı sıra ağız ve göz kuruluğu için iki objektif test gerektirir. Sicca semptomları olmayan hastalarda, pozitif bir minör tükürük bezi biyopsi örneği veya anti-SS-A/SS-B dahil olmak üzere göz ve ağız kuruluğu için objektif testler karşılanırsa tanı konulabilir [19].

### **2.2.1.2. 2016 ACR-EULAR sınıflandırma kriterleri**

1965 ve 2012 yılları arasında, Sjögren sendromlu hastaları tanımaya ve tanımlamaya yardımcı olmak için 12 farklı sınıflandırma ve/veya tanı kriteri seti yayımlandı; fakat bunların hiçbiri Sjögren topluluğu tarafından evrensel olarak benimsenmedi ve tutarlı bir şekilde kullanılmadı. Bununla birlikte, son zamanlarda, birçok uzmanlık dalından uluslararası bir uzmanlar paneli, ACR ve EULAR kılavuzlarını kullanarak primer Sjögren sendromu için fikir birliği kriterleri geliştirdi. Klinisyen uzman yanıtlarına karşı %96 duyarlılık ve %95 özgüllük sağlarken tanısal testlerde esneklik sunarlar.

Primer SS için 2016 ACR-EULAR sınıflandırma kriterleri, orijinal olarak daha önceki kriter setlerinde geliştirilen aşağıdaki sorularla tanımlandığı gibi en az bir oküler veya oral kuruluk semptomu olan herhangi bir kişiye uygulanabilir: 1) 3 aydan fazla günlük, kalıcı, sıkıntı veren göz kuruluğunuz oldu mu? 2) Gözlerinizde tekrarlayan bir kum veya çakıl hissi var mı? 3) Günde 3 defadan fazla gözyaşı damlası kullanıyor musunuz? 4) 3 aydan uzun süredir her gün ağız kuruluğu hissi yaşadınız mı? 5) Kuru yiyecekleri yutmanıza yardımcı olması için sık sık sıvı içer misiniz? Ek olarak, bu kriterler EULAR Sjögren Sendromu Hastalık Aktivite Endeksi (ESSDAI) aracı tarafından tanımlandığı gibi en az 1 ekstra glandüler SS belirtisi sergileyen herhangi bir hastaya da uygulanabilir. Oral ve oküler kuruluk belirtileri için uygun değerlendirme, yalnızca tüm antikolinergik ilaçların kesilmesinden sonra test yapılmasını gerektirir. Ağız kuruluğu taraması, en az bir saatlik açlığın ardından tüm ağız uyarılmamış tükürük akış hızının ölçülmesiyle gerçekleştirilir. Gözyaşı üretimini değerlendirmek için beş dakikalık bir süre boyunca her iki göze anestezi uygulanmamış bir Schirmer testi yapılabilir. Alternatif olarak, kuru gözler için tarama, oküler yüzeyin fluorescien-lissamine yeşili kombinasyonu veya rose bengal ile vital boyayla boyanmasıyla gerçekleştirilebilir. Oküler yüzey hasarının derecesi (yani noktalı veya birleşik boyama alanları), kullanılan boya veya boyalara bağlı olarak, 2 kuru göz puanlama sisteminden biri ile ölçülür. Labial minör tükürük bezi biyopsisinin histopatolojik değerlendirmesi, yeterli doku örnekleme için en az 5 minör tükürük bezinin çıkarılmasını gerektirir. Karakteristik bulgular, daha önce tarif edildiği gibi odak skoru  $> \frac{1}{4} \text{mm}^2$  doku yüzey alanına sahip fokal lenfositik sialadeniti içerir [20].

**Tablo 4: Primer Sjögren Sendromu İçin ACR/EULAR Sınıflandırma Kriterleri**

<b>Bulgular</b>	<b>Skor</b>
Fokal lenfosittik sialadenitli labial tükürük bezi biyopsisi ve focus skoru $\geq 1 / 4$ mm <sup>2</sup>	3
Anti-SS-A/Ro pozitif	3
En az 1 gözde oküler boyama skoru $\geq 5$ (veya van Bijsterfeld skoru $\geq 4$ )	1
En az 1 gözde Schirmer testi $\leq 5$ mm/5 dakika	1
Uyarılmamış tükürük akış hızı $\leq 0.1$ ml/dakika	1

SS sınıflandırması, dahil etme kriterlerini karşılayan, dışlama kriteri olmayan ve yukarıdaki bulgulardan toplandığında skoru  $\geq 4$  olan herhangi bir birey için geçerlidir.

**Dahil edilme kriterleri:** Bu kriterler en az bir oküler veya oral kuruluk semptomu olan herhangi bir hasta için geçerlidir (aşağıdaki sorulardan en az birine olumlu yanıt olarak tanımlanır: 1) 3 aydan uzun süredir her gün, kalıcı, sıkıntı verici göz kuruluğu yaşadınız mı? 2) Gözlerinizde tekrarlayan bir kum veya çakıl hissi var mı? 3) Gözyaşı ikamelerini günde 3 defadan fazla kullanıyor musunuz? 4) 3 aydan uzun süredir her gün ağız kuruluğu hissi yaşadınız mı? 5) Kuru gıdaları yutmanıza yardımcı olması için sık sık sıvı içer misiniz?); veya ESSDAI anketinde SS şüphesi (olumlu bulgu içeren en az bir alan)

**Dışlama kriterleri:** Aşağıdaki koşullardan herhangi birinin önceden teşhisi, örtüşen klinik özellikler veya kriter testleriyle etkileşim nedeniyle, SS tanısını ve SS çalışmalarına veya terapötik çalışmalara katılımı dışlar:

- Baş ve boyuna radyasyon tedavisi geçmişi
- Aktif hepatit C enfeksiyonu (pozitif PCR ile)
- Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliği Sendromu
- Sarkoidoz
- Amiloidoz
- Graft versus host hastalığı
- IgG4 ilişkili hastalık

Not: Normalde antikolinergik ilaçlar alan hastalar, bu bileşenlerin oral ve oküler kuruluk için geçerli bir ölçü olması için ilaçlara yeterli bir ara verdikten sonra tükürük hipofonksiyonu ve oküler kuruluk objektif belirtileri açısından değerlendirilmelidir.

(21 no'lu kaynaktan alınmıştır.)

### **2.2.2. Epidemiyoloji**

Primer Sjögren sendromu, popülasyon prevalansı yaklaşık %0,5 ve kadın üstünlüğü (kadın erkek oranı 9:1) olan sistemik bir otoimmün bozukluktur; bu özellikler sistemik lupus eritematozus (SLE)'unkilere benzer. Bu nedenle Sjögren sendromu, SLE veya ilerleyici sistemik sklerozdan çok daha az araştırma ve terapötik ilgi görmesine rağmen, en yaygın üç otoimmün bozukluktan biridir. Primer Sjögren sendromunun iki yaş zirvesi vardır: ilki 20'li ve 30'lu yaşlarda menarştan sonra ve ikincisi 50'lerin ortalarında menopozdan sonra.

RA ile ilişkili sekonder Sjögren sendromunun gelişimi, farklı bir genetik arka planda (HLA-DR4) meydana gelir; oküler semptomlar oral semptomlardan daha yaygındır ve farklı bir dizi terapötik yanıt, farklı bir patojenetik süreci düşündürür. Sekonder Sjögren sendromu ve ilerleyici sistemik skleroz, kendi otoantikor paternleri, genetik yatkınlıkları, klinik belirtileri ve terapötik gereksinimleri ile üçüncü bir farklı patojenetik süreç gibi görünmektedir [19].

### **2.2.3. Etiyoloji**

#### **2.2.3.1. Genetik eğilim**

Sjögren sendromuna genetik yatkınlık, majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf II gen bölgesindeki allellere, özellikle HLA-DR ve HLA-DQ allellere bağlanabilir. Bu gen ilişkileri hastaların etnik kökenlerine göre değişiklik göstermektedir. Kesin bir bağlantı kurmak için bu alanda daha fazla çalışma gereklidir [22].

#### **2.2.3.2. Çevresel faktörler**

Enfeksiyöz ajanlar, özellikle virüsler dahil olmak üzere çevresel faktörlerin, Sjögren sendromunun patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir. Virüslerin moleküler taklit yoluyla otoantikor üretimini teşvik ettiği ve doku yıkımına neden olduğu düşünülmektedir. Kronik hepatit C virüsü, bir hasta alt grubunda SS gelişiminde rol oynamıştır. Epstein-Barr virüsü, Sjögren sendromunda oluşan gözyaşı

bezinin B lenfoproliferasyonunda da rol oynayabilir. İnsan T-hücreli lösemi virüsü-1 de, HTLV-1 tax genine sahip farelerin Sjögren sendromuna benzeyen ekzokrinopati geliştirdiği bildirildiğinden, hastalıkla ilişkili görünmektedir [22].

### **2.2.3.3. Hormonal faktörler**

Östrojen eksikliğinin rolü, erkeklere kıyasla kadınlarda Sjögren sendromunun baskınlığını açıklamak için kullanılabilir. Hayvan çalışmaları, azalmış östrojen seviyeleri ile SS benzeri semptomlar arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Aromataz genleri inaktive edilmiş ve dolayısıyla östrojen sentezleyemeyen fareler, Sjögren sendromuna benzeyen otoimmünite belirtileri geliştirdi. Fareler üzerinde yürütülen başka bir çalışma, östrojen düzeyinin eksikliğine bağlı olarak, retinoblastom ilişkili protein 48'in (RbAp48) transgenik ekspresyonunun ekzokrin bezlerde dokuya özgü apoptozu indüklediğini ileri sürmektedir. Bununla birlikte, insanlar üzerinde yapılan çalışmalar zıt sonuçlar göstermiştir. Östrojen reseptör agonistleri, Sjögren sendromu gibi otoimmün ekzokrinopatilerin önlenmesi ve tedavisinde potansiyele sahip olabilir. Dahası, prolaktin östrojen aktivitesini destekleyen; ama yüksek seviyelerde östrojen üretimini inhibe eden proenflamatuvar bir hormondur [22].

### **2.2.4. Patogenez**

Sjögren sendromunun altında yatan neden kapsamlı olarak araştırılmasına rağmen, patogenez belirsizliğini koruyor. Geniş anlamda, patogenez çok faktörlüdür; Hastalığa genetik yatkınlığı olan kişilerde çevresel faktörlerin iltihabı tetiklediği düşünülmektedir. Patogenezdeki ilk adımlar muhtemelen glandüler vasküler endotelial hücrelerini, glandüler epitel hücrelerini veya bunların altında yatan stromal ve dendritik hücreleri içerir. Sjögren sendromunun hayvan modellerinde (obez olmayan diyabetik şiddetli kombine immün yetmezlikli fareler), epitel hücreleri ve lokal endotelial venüllerdeki değişiklikler fonksiyonel lenfositlerin yokluğunda bile meydana gelir ve metalloproteinazların işlenmesinden kaynaklanabilir. Bununla birlikte, bu farelerde kuruluk bezde T lenfositleri görünene kadar oluşmaz. Önemli adımlar, lenfositlerin bez içine göçünü teşvik eden adheziv proteinlerin up-



regülasyonu ile lenfositlerin ve dendritik hücrelerin bezine yerleşme döngüsünü sürdüren kemokinlerin üretimini içerir. Dendritik hücrelerin anormallikleri organa özgü lenfositik lokalizasyonun önemli bir özelliği olarak da öne sürülmüştür; bu hücrelerin dokularda anormal lenfosit tutulmasına ve lenfositlerle metalloproteinazları aktive eden tip 1 interferon üretimine neden olduğu öne sürülmektedir. Doğal ve edinsel bağışıklık sistemleri karşılıklı olarak uyarıcı olabilir. Tükürük bezi örneklerinde sitokin üretimi üzerine gen profili çıkarma çalışmaları, bağışıklık yanıtının bu şekilde sürdürülmesinde tip I ve tip II interferonların önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Özetle, Sjögren sendromunun mevcut histopatolojik, genetik, serolojik ve gen profili oluşturma verilerini içeren bir patogenez modeli önerilebilir. Adımlar şunları içerebilir: a) Bezde, hücresel nekroza veya apoptoza ve ardından glandüler hücre yüzeyinde Sjögren'in SS-A proteininin ekspresyonuna (SS-A proteininin çift sarmallı bir RNA ile kompleksler oluşturduğu bilinmektedir ve bu kompleks apoptotik hücrelerin kabarcıklarında bulunur) yol açan bir ilk saldırı (viral ya da non-viral); b) Hasarlı bez tarafından, bezin yüksek endotelial venüllerinde kemokinleri ve hücre adeziv molekülleri up-regüle eden sitokinlerin üretimi, lenfositlerin ve dendritik hücrelerin bez içine göçünü (yerleşmesini) destekleyen bir süreç; c) T-yardımcı lenfositlerin etkisi altında B lenfositleri tarafından HLA-DR pozitif antijen sunan hücrelerin ürettiği SS-A antijenine karşı antikör üretimi; d) Bezdeki dendritik hücrelere Toll reseptörleri ve Fc-gama reseptörleri ile bağlanan anti-SS-A ve ribonükleoprotein içeren immün komplekslerin oluşumu; e) Lenfositlerin hedeflenmesi, lenfosit ve metalloproteinaz aktivasyonu ve glandüler hücrelerin apoptozu sürecini devam ettiren tip 1 interferonların, dendritik hücreler tarafından üretimi. Doğal ve edinsel bağışıklık sistemlerini birbirine bağlayan bu kısır döngü, genetik olarak yatkın bireylerde (yani, HLA-DR3 için pozitif) meydana gelir. Bu bireyler SS-A antijenine karşı bir immün yanıt oluşturur ve böylece Toll reseptörlerini karakteristik interferon tip 1 imzasını vermek üzere uyarıcı immün kompleksler oluşur. SLE gibi diğer otoimmün bozukluklar otoantikörler ve tip 1 interferon imzaları ile karakterize edildiğinden, bu model yeni terapötik hedeflerin geliştirilmesi için daha genel bir model sağlayabilir [19].

### 2.2.5. Klinik

Son yıllarda SS'li yeni tanı almış erişkin hastalarda klinik tabloların heterojenliği daha iyi anlaşılmıştır. Genel hasta grubunun yaklaşık %80'i sicca sendromunun bir formuyla başvurur. En yaygın senaryo, kuru gözler ve ardından ağız kuruluğu ve diğer sicca semptomlarıdır. Bu nedenle oftalmologlar ve optometristler sıklıkla bu hastaları ilk gören ve erken vakaları teşhis etmek için benzersiz bir konumda bulunan ilk kişilerdir. Daha az yaygın olarak, ağız kuruluğu ilk ortaya çıkan bulgu olabilir veya sicca semptomları aynı anda gelişebilir. Sjögren Sendromu Vakfı tarafından yakın zamanda yapılan bir hasta anketi, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) semptomların başlaması ile tanı zamanı arasındaki ortalama sürenin <4 yıl olduğunu göstermektedir. Sjögren sendromunun diğer yaygın görülen belirtileri enflamatuvar eklem ve kas ağrısı, kronik yorgunluk, şişmiş tükürük bezleri, demiyelinizan hastalık, nöropatiler veya anormal laboratuvar değerlerini içerebilir. Pediyatrik popülasyonda çocukluk çağı SS'sinin en yaygın sunumu tekrarlayan parotittir. Sjögren hastalarının %25'inde veya daha fazlasında takip sırasında bir noktada, ciddi iç organ tutulumu veya ekstraplandüler belirtiler meydana gelir. SS'li hastaların çoğu, enflamatuvar eklem ve kas ağrısından muzdariptir. Artraljiler artritlerden daha sık gözlenir; ancak sinovit %15-35 oranında gelişebilir. Patern tipik olarak poliartikülerdir; fakat oligoartiküler ve monoartiküler semptomlar ve/veya eklem şişmesi meydana gelebilir. Ellerin küçük eklemleri, el bilekleri ve dizler en sık etkilenir. Artrit tipik olarak aşındırıcı değildir ve deforme olmaz. SS'de tüm gastrointestinal sistem etkilenebilir. Ağız kuruluğuna ek olarak, reflü, yutma güçlüğü, hazımsızlık ve kronik kabızlık yaygın şikayetlerdir ve yemek borusu, mide veya bağırsaklardaki hareketlilik sorunlarından veya tükürük akışının azalmasından kaynaklanabilir. SS'de pulmoner komplikasyonlar sık görülür. Kronik öksürük sıklıkla üst solunum yollarının kuruması (kserotrakea), reflü veya interstisyel akciğer hastalığına bağlı olarak SS'de ortaya çıkar. Kronik hastalık anemisi, lökopeni ve lenfopeni, Sjögren'in en sık görülen hematolojik belirtileridir. Ancak bazen otoimmün nötropeni, hemolitik anemi, trombositopeni veya agranülositoz teşhis edilebilir [20].

### 2.2.6. Hastalık aktivite ölçüm kriterleri

Klinik kullanım için, hastalık şiddeti ve aktivitesi de onaylanmış araştırma araçlarıyla ölçülebilir: biri hastanın kuruluk, ağrı ve yorgunluk dahil semptom şiddeti hakkındaki kendi bildirimini değerlendirir ve EULAR Sjögren Sendromu Hasta Bildirim Endeksi (ESSPRI) [23] olarak adlandırılır. Diğer ekzokrin glandüler genişlemenin kapsamını, organa özgü belirtileri ve belirli laboratuvar anormalliklerini puanlar ve ESSDAI [24] olarak adlandırılır [25]. ESSPRI, semptom şiddetinin doğrulanmış bir ölçüsüdür, oysa ESSDAI hastalık aktivitesinin doğrulanmış bir ölçüsüdür [26]. Bu endeksler, klinik deneylerde sonuç ölçütleri olarak kullanılmak ve birincil SS alanındaki klinik araştırmaları geliştirmek için oluşturulmuştur. Her iki endeks de doğrulanmıştır. Geçerli, güvenilir ve değişime duyarlı oldukları gösterilmiştir. Ancak değişime duyarlılık, ESSDAI için ESSPRI'den daha iyiydi [25].

### 2.3. Kronik Periodontit

Periodontal hastalık (PD), diş çevresindeki koruyucu ve destekleyici dokuları etkileyen enflamatuvar bir süreçtir. Diş yüzeyinde bakteri plağı birikmesi, diş eti iltihabı olarak bilinen marjinal doku iltihabına yol açar. Diş eti iltihabı oldukça yaygındır ve ABD popülasyonunun %90'ında mevcuttur. Tedavi edilmediği takdirde diş eti iltihabı, periodontal ataşman desteğinin kaybı (klinik ataşman kaybı [CAL]) ve kemik erimesi ile karakterize olan periodontite ilerleyebilir ve sonunda diş hareketliliği ve kaybı ile sonuçlanır. Kronik periodontit, ağrısız ve yavaş ilerleme ile karakterize yaygın bir hastalıktır. Çoğu yaş grubunda ortaya çıkabilir; ancak dünya çapında yetişkinler ve yaşlılar arasında en yaygındır, ABD'deki yetişkinlerin yaklaşık %35'i (30-90 yaş)  $CAL \geq 3$  mm ve sondalama derinliği  $\geq 4$  mm olan en az bir bölgeden etkilenir. Periodontit tedavisinde ilk zorluk, zamanında ve doğru bir teşhistir. Hastalığın erken evrelerinde teşhis ve tedavisi gelecekteki sıkıntıları önleyecektir. Hastalık ağrısız olduğu için hastalar nadiren bakım ararlar. Bu nedenle, progresyon, belirgin radyografik kemik kaybı ve/veya diş hareketliliği ile karakterize edilen, orta ila ileri derecelerde şiddete ulaşana kadar hastalığın teşhis edilmemesi nadir değildir. İkinci zorluk, bu hastalığa katkıda bulunan tüm faktörleri teşhis etmek ve uygun şekilde kontrol etmektir. Periodontal hastalıkların birincil etiyojisi, konak

destekleyici dokuların doğrudan ve dolaylı olarak tahrip olmasına neden olabilen bakterilerdir. Aslında çoğu kronik periodontit vakası, ‘scaling ve root planing’ yoluyla subgingival ortamdaki bakteri kütesinin ve diş taşının mekanik olarak uzaklaştırılması/azaltılmasıyla başarıyla yönetilir. Bununla birlikte, yerel çevreyi veya konak yanıtını etkileyen herhangi bir faktör, hastalığın ilerlemesine ve tedaviye yanıtta katkıda bulunabilir. Bu faktörler arasında sigara, diyabet, stres, genetik faktörler, tıkaçıcı travma, iyatrojenik diş hekimliği ve hasta uyumu sayılabilir. Çok sayıda ve karmaşık katkıda bulunan faktörler nedeniyle, kronik periodontitin başarılı yönetimi çok zor olabilir. Bu nedenle, klinisyenlerin bir tedavi planına başlamadan önce hastanın hastalığa duyarlılığına, mevcut hastalığa yanıtına ve tedaviye potansiyel yanıtına katkıda bulunan risk faktörlerinin farkında olması zorunludur [27].

Kronik periodontitin patogenezi çok faktörlüdür. Bakteriyel, çevresel, immünolojik ve genetik faktörlerin etkileşiminden kaynaklanır. Subgingival bakteriler, kronik periodontitten sorumlu ana faktördür. *P. gingivalis* ve *Fusobacterium nucleatum*, periodontit gelişimi ile yüksek oranda ilişkilidir. Periodontit bölgeleri, büyük hacimli enflamatuvar hücre infiltratları ve vasküler proliferasyonlarla karakterize edilir. Patojenik bakteriler tarafından salınan bakteri plağı ve virülans faktörlerine karşı bağışıklık yanıtı B-hücresi aracılıdır. Plazma hücreleri ve lenfositler, periodontit bölgelerindeki baskın enflamatuvar hücrelerdir. Sigara içmek kronik periodontit için bilinen bir risk faktörüdür. Sigara ve bileşenleri, anaerobik bakteri üremesini destekleyen ve doku tahribatını desteklemeye yardımcı olan vasküler tedarik seviyesini azaltan hipo-oksijenize bir ortam üretir. Genetiğin periodontit gelişimindeki rolü tartışmalıdır [28]. Tedavi edilmemiş kronik periodontitli hastalarda karakteristik klinik bulgular bu semptomları içerir: Supragingival ve subgingival plak (ve diş taşı), dişeti şişmesi, kızarıklık ve dişeti noktalama kaybı, değişmiş dişeti sınırları (yuvarlanmış, düzleşmiş, kraterli papilla, çekilme), cep oluşumu, sondalamada kanama, ataşman kaybı, kemik kaybı (açısal/dikey veya yatay), kök furkasyonu tutulumu, artan diş hareketliliği, diş pozisyonunda değişiklik, diş kaybı [29]. Hastalıkla ilgili araştırma perspektifi, farklı periodontit fenotiplerinin algılanan benzersiz özelliklerini vurgulayan ve dört farklı periodontit formunun tanınmasına yol açan 1999 sınıflandırma sistemini etkiledi:

1. Nekrotizan periodontit
2. Kronik periodontit
3. Agresif periodontit
4. Sistemik hastalıkların bir belirtisi olarak periodontit

2017 Dünya Çalıştayı kapsamında tek bir tanımın benimsenmesi önerilmektedir. Bir hasta, aşağıdaki durumlarda klinik bakım bağlamında bir periodontit vakasıdır: 1. İnterdental CAL,  $\geq 2$  bitişik olmayan dişlerde saptanabilir veya 2. Bukkal veya oral CAL  $\geq 3$  mm ve  $> 3$  mm ceplenme,  $\geq 2$  dişte saptanabilir. Patofizyolojiye dayanarak, açıkça farklı üç periodontit formu tanımlanmıştır [30]: 1. Nekrotizan periodontit, 2. Sistemik hastalıkların doğrudan bir belirtisi olarak periodontit, 3. Periodontit

<b>Tablo 5: Periodontitin Evrelendirilmesi ve Derecelendirilmesi İçin Çerçeve</b>					
		<b>Hastalık Şiddeti ve Tedavinin Karmaşıklığı</b>			
		<b>Evre 1:</b> Hafif periodontit	<b>Evre 2:</b> Orta periodontit	<b>Evre 3:</b> Ek diş kaybı potansiyeli olan şiddetli periodontit	<b>Evre 4:</b> Geniş diş kaybı ve diş kaybı potansiyeli olan ileri periodontit
Hızlı ilerleme kanıtı veya riski, beklenen tedavi yanıtı ve sistemik sağlık üzerindeki etkiler	<b>Evre A</b> <b>Evre B</b> <b>Evre C</b>	Bireysel Evre ve Derece Ataması			

(30 no'lu kaynaktan alınmıştır.)

## 2.4. Kalprotektin

Kalprotektin (CLP), S100A8 ve S100A9 olmak üzere iki protein tarafından oluşturulan bir heterodimerdir. Bu proteinler, monositlerin ve nötrofillerin sitozolik protein içeriğinin yarısını temsil eder. Bu hücreler tarafından anti-mikrobiyal bir ajan olarak üretilirler. CLP başlangıçta majör lökosit proteini L1 veya 27E10 olarak adlandırılmıştı. Daha sonra, aynı zamanda farklı eş anlamlıları olan S100A8 ve S100A9'un kombinasyonu olarak tanımlandı: miyeloid ilişkili proteinler-8 ve 9 (MRP-8 ve MRP-9); 8 ve 14 kDa'lık göç engelleyici faktörle ilişkili protein (MRP-8 ve MRP-14); kalgranülin A ve B; alarminler.

S100A8 ve S100A9'un enflamatuvar süreçteki etkisi neredeyse 20 yıl önce gösterilmiştir. Ancak romatizmal hastalıkların patogenezindeki rolü ancak son yıllarda büyük ilgi görmüştür. Yaklaşan kanıtlar, CLP'nin kanser gelişimi, obezite, demansın ilerlemesi ve aterosklerotik plak oluşumunda da rol oynayabileceğini göstermektedir. Oda sıcaklığında stabil olan CLP, enflamatuvar hastalıklarda aday bir biyobelirteçtir ve enflamatuvar bağırsak hastalıklarının takibinde fekal seviyeleri rutin olarak ölçülmektedir. Sağlıklı deneklerde serum seviyeleri genellikle 1 mcg/ml'nin altında rapor edilir; ancak enflamasyon sırasında 100 kat artabilir [31].

### 2.4.1. S100A8/9 yapısı

S100A8 ve S100A9 proteinleri, S100 protein ailesine aittir ve merkezi bir menteşe bölgesi ile bağlanmış iki  $\alpha$ -heliksten oluşan ortak bir sarmal-ilmek-sarmal motif yapısını paylaşır. Her monomer iki  $Ca^{+2}$  iyonunu ve  $Zn^{+2}$  gibi diğer divalant metal iyonlarını bağlayabilir. S100 protein ailesinin iyon bağlama özellikleri, oligomerizasyonu ve dolayısıyla işlevlerini modüle eder. S100A8 ve S100A9, homodimerler, heterodimerler (S100A8/A9) veya heterotetramerler (S100A8/A9) şeklinde bulunabilir. Heterodimer en kararlı formdur ve protein biyolojik etkileşimlerinin çoğundan sorumludur. S100A8 ve S100A9 ayrı olarak eksprese edilir; ancak S100A8'in turn-over'ı S100A9'dan daha yüksektir. S100A9 nakavt farelerde olduğu gibi, bağlayıcı partnerinin yokluğunda S100A8 serum seviyeleri neredeyse tespit edilemez [31].

### 2.4.2. Kalprotektinin biyolojisi

S100A8 ve S100A9 proteinleri klasik olarak, patojenle ilişkili moleküler modeller (PAMP'lar) veya hasarla ilişkili moleküler modeller (DAMP'lar) yoluyla aktivasyonlarından sonra, erken farklılaşma aşamasında granülositler, monositler ve makrofajlar tarafından eksprese edilir. Spesifik koşullar altında endotel hücreleri, keratinositler, osteoklastlar, kondrositler ve fibroblast benzeri sinoviyositler gibi diğer hücreler CLP'yi eksprese edebilir ve salgılayabilir.

CLP'nin bağışıklık sürecindeki kesin işlevi henüz çözülmemiştir. Konakçının enfeksiyonlara verdiği yanıtta çok önemli olan hücre iskeletinin regülasyonu, lökosit göçü ile ticareti ve enflamasyonun güçlendirilmesi gibi bazı önemli işlevler kabul edilmiştir. CLP ayrıca bakteriler için metal besin maddeleri olan  $Mn^{+2}$  ve  $Zn^{+2}$ 'nin şelasyonundan dolayı doğrudan anti-mikrobiyal etkiye sahiptir.

CLP, doğal bağışıklık yanıtının bir parçasıdır. TLR-4'ün endojen bir ligandı olan DAMP olarak tanınır. TLR4, patern tanıma reseptör ailesine aittir ve PAMP'lar ve DAMP'lar ile etkileşime girdikten sonra tehlike sinyalini iletir. CLP, lipopolisakkarit (LPS) gibi patojen türevli faktörlere yanıtta aracılık eder ve enfeksiyonlarda ve sepsiste meydana gelen enflamatuvar sürece katkıda bulunur. TNF- $\alpha$ 'nın yukarısındaki enflamatuvar yolakta yer alır ve TNF- $\alpha$  gibi, LPS toksisitesi için çok önemlidir. Tüm DAMP molekülleri gibi, CLP de fagositlerin homeostazında ikili bir role sahiptir. Stabil bir durumda hücre iskeletinin düzenlenmesine katkıda bulunur ve fagositler aktive edildiğinde bir tehlike sinyali olarak salınır [31].

### 2.4.3. Kalprotektinin intraselüler fonksiyonları

Polimorfonükleatlarda (PMN'ler), CLP, hücre göçüne izin veren tübülüne bağlı hücre iskeletinin hızlı yeniden düzenlenmesinde rol oynar. Kalsiyum varlığında, S100A8 ve S100A9 heterotetramerler oluşturur ve tübülün polimerizasyonuna izin vererek hücre zarına gider. S100A9-nakavt farelerin granülosit göçünü azalttığına dair kanıt, CLP'nin hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesinde rolü olduğu fikrini desteklemektedir. CLP, oksidatif patlamanın aktivasyonunda rol oynar. Kalsiyum varlığında, S100A9 sitozoldeki araşidonik aside bağlanır ve onu protein kinaz C'ye

bağlı bir mekanizma yoluyla nötrofil plazma zarındaki nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz kompleksine taşır. S100A8 ve S100A9, NADPH oksidaz üzerinde birçok etkiye sahiptir. S100A8 ve S100A9, NADPH oksidaz kompleksinin gp91phox, p67phox ve rac-2 alt birimleri ile etkileşime girerek PMN aktivitesi için gerekli olan reaktif oksijen türlerinin üretimini indükler. CLP, PAMP'lar veya DAMP'lar tarafından bir tehlike sinyalinin ardından sonra granülositler ve diğer hücreler tarafından salgılanır. Daha yakın zamanda keşfedilen ek bir mekanizma, nötrofil hücre dışı tuzaklarda (NET'ler) kromatine bağlı CLP'nin salınmasıdır. Protein ayrıca, doku hasarı meydana geldikten sonra nekrotik hücrelerden pasif olarak salgılanabilir [31].

#### **2.4.4. Kalprotektinin ekstraselüler fonksiyonları**

S100A8 ve S100A9, protein konformasyonuna göre farklı afinite ile reseptörlerine bağlanır. CLP heterodimeri, heparan sülfat proteoglikan, karboksilatlanmış N-glikan gibi farklı hücre yüzeyi proteinlerini ve doğrudan veya karboksilatlanmış glikanlar aracılığıyla TLR4'ü ve gelişmiş glikolize edilmiş son ürünler için reseptörü (RAGE) bağlar. TLR4, ana CLP reseptörüdür ve tercihen heterodimer tarafından bağlanır. Sinyal iletim kaskadına, çekirdeğe giden ve TNF- $\alpha$ , interlökin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-23, kemokin (CXC)-8 ve diğer CXC'ler gibi proenflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu destekleyen miyeloid farklılaşması birincil yanıt-88 proteini (MyD88) ve NF-kB aracılık eder. RAGE ayrıca CLP ile bağlanır ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) ve NF-kB dahil olmak üzere enflamatuvar sinyal yollarını aktive eder. Özellikle S100A8 ve S100A9'un ekspresyonu NF-kB aktivasyonunu takiben artar, böylece S100A8 ve S100A9 üretiminden sorumlu hücrelerin bir otokrin ve parakrin uyarımı yoluyla enflamasyonu güçlendiren pozitif bir geri besleme döngüsü oluşturur.

S100A8 ve S100A9'un önemli bir işlevi, lökosit kemotaksisinin ve doku infiltrasyonunun düzenlenmesidir. CLP lökositler üzerindeki integrin reseptörlerinin ekspresyonunu indükler, böylece fibrinojen, fibronektin ve endotel hücrelerine adezyonunu artırır. CLP endotelde proenflamatuvar ve trombojenik bir tepkiye neden olur: karboksilatlanmış glikanlar ve TLR4 yoluyla endotel hücrelerine bağlanır ve hücre aktivasyonuna yol açar. CLP aktivasyonunun ardından endotel hücreleri, IL-8



ve monosit kemotaktik protein- (MCP-) 1 gibi CXC'leri ve ilave S100A8 ve S100A9'u eksprese eder. Endotel hücreleri, ayrıca yüzeylerinde vasküler hücre adezyon moleküllerini (VCAM), hücreler arası adezyon moleküllerini (ICAM) ve selektinleri eksprese eder, bu kemotaktik bir meyil ile sonuçlanır, bu da daha sonra PMN'leri çeker ve bunların endotelyuma bağlanmasını kolaylaştırır. CLP salınımı, hücre-hücre temaslarının kaybına yol açar ve sonuç olarak lökosit ekstrasvazasyonu ile endotelin geçirgenliğini değiştirir. Ayrıca vasküler ve doku hasarından sorumlu olan endotel hücre apoptozunu ve nekrozunu tetikler [31].

#### **2.4.5. Edinsel bağışıklıkta varsayılan rol**

Doğal bağışıklık yanıtının bir endojen aktivatörü olarak klasik rolü ile birlikte, CLP enflamasyon ile edinsel bağışıklık yanıtı arasında bir bağlantıyı temsil edebilir. CLP, antijen sunan hücreler tarafından aktivasyon işlemi sırasında oto-reaktif CD8+ T hücrelerinin uyarılmasına katkıda bulunur. Bu molekül, CD40/CD40 ligand sinyallemesi ile birlikte kostimulatör bir güçlendiricidir ve T hücrelerinin tolerans kaybına yol açar. Bir fare otoimmünite modelinde S100A8 ve S100A9'un yokluğu, otoreaktif CD8+ T hücreleri tarafından azalmış IL-17 üretimi ve daha düşük otoantikor üretimi ile sonuçlandı. Proenflamatuvar aktivitesine ek olarak, CLP edinsel bağışıklık sisteminde düzenleyici bir işlev de uygular. Dendritik hücrelerde aşırı CLP ekspresyonu, bozulmuş bir T hücresi proliferasyonu ile ilişkilidir. Chih-Ru ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırma [32], CLP'nin düzenleyici T hücreleri üzerinde eksprese edilen CD69'un endojen ligandı olduğunu göstermiştir. CLP ve CD69 arasındaki etkileşim, CD4+ T hücrelerinin düzenleyici T hücrelerine farklılaşmasını destekler, böylece T hücre yanıtının alevlenmesini engeller. Ayrıca CLP, sitokin üretimini düzenler, özellikle bir anti-enflamatuvar sitokin olan transforme edici büyüme faktörü-β'nın ekspresyonunu destekler [31].

## 2.5. Kalprotektinin Romatolojik Hastalıklardaki Kullanımı

### 2.5.1. Romatoid artrit

S100A8 ve S100A9, makrofajlar, PMN'ler, sinoviyal fibroblastlar ve kondrositler tarafından üretildikleri RA sinoviyal dokuda ve sinoviyal sıvıda en fazla up-regüle edilmiş proteinlerdir. S100A8 ve S100A9, enflamatuvar sürecin amplifikasyonunda, nötrofil ve monosit alımında, kıkırdak yıkımında ve kemik rezorpsiyonunda yer alır. S100A8 ve S100A9 üreten makrofajlar, eklem yıkımının önemli bölgelerinde, sinoviyal membranda ve kıkırdak-pannus birleşiminde bulunur ve burada kemik rezorpsiyonu lehine bir dengesizliğe neden olurlar.

TLR4'ün CLP dahil ligandları ile etkileşimi, sinoviyal fibroblast proliferasyonunu ve metalloproteinaz (MMP)-1, IL-6 ve ilave S100A8 ve S100A9 üretimini indükler. Aktive kondrositler ayrıca CLP'yi de eksprese eder ve bu da TLR4 sinyali ve NF-kB'nin aktivasyonu ile bu hücreler üzerinde katabolik bir etki yaratır. Bu aktivasyon, proteoglikan tükenmesine, yeni kıkırdak oluşumunun önlenmesine ve nihayetinde kondrosit ölümüne yol açar. CLP ayrıca PMN'lerin degranülasyonuna ve MMP'lerin ve kollajenazların salınmasına neden olarak kıkırdak bozulmasına katkıda bulunur. Osteoklast farklılaşması ayrıca, bir fare modelinde öncelikle TLR4 aracılı bir sinyal ve S100A8 kaynaklı osteoklastik kemik rezorpsiyonu yoluyla CLP'den etkilenir.

Sağlıklı denekler veya osteoartrit (OA), spondiloartrit (SpA), SLE ve psödogout olan hastalarla karşılaştırıldığında RA hastalarının serumunda CLP seviyeleri daha yüksektir. Yine de RA teşhisine yardımcı olacak herhangi bir sınır değeri belirlenmemiştir. RA sinoviyal sıvısında >5 mcg/ml kadar bile yüksek CLP seviyeleri gözlenir ve RA'yı OA ve diğer enflamatuvar artritlerden ayırt edebilir.

CLP serum seviyeleri, hastalık aktivitesi ile koreledir ve birçok çalışmada daha şiddetli RA belirteçleri ile ilişkilidir. CLP'nin, RF ve anti-CCP pozitif hastaların serumunda seronegatif olanlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. CLP, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve serum amiloid A proteini (SAA) dahil olmak üzere enflamatuvar endekslerle koreledir ve seviyeler aracılığıyla TNF- $\alpha$  inhibitörleri ile ters orantılıdır. CLP serum seviyeleri, hem geleneksel hem de biyolojik

hastalığı modifiye eden anti-romatizmal ilaçlarla tedaviye yanıt olarak düşebilir. Gerçekten de CLP serum seviyeleri, klasik enflamatuvar endekslere kıyasla enflamatuvar değişikliklere hızlı ve daha belirgin bir yanıt göstermiştir, bu nedenle tedavi yanıtını değerlendirmek için hassas bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir. Kortikosteroidlerin CLP serum seviyeleri üzerinde tartışmalı bir etkisi gözlenmiştir. Etkili kortikosteroid tedavisi, otoimmün hastalıklarda CLP serum düzeylerini düşürür. Ancak Klingberg ve arkadaşları [33], kortikosteroid uygulamasından sonra beyaz kan hücreleri sayısındaki artışla birlikte CLP düzeylerinde bir artış bildirdi. Kortikosteroidlerin RA'da monositlerde, dendritik hücrelerde ve sinoviyal makrofajlarda S100A8 ekspresyonunu indükleyebileceğine dair kanıtlar vardır. Bu nedenle kortikosteroidler, dolaşımdaki PMN'lerde de CLP ekspresyonunu destekleyebilir. CLP, özellikle büyük eklemlerde, bağımsız olarak ultrasonografi değerlendirme puanlarıyla ilişkilendirilmiştir. Inciarte-Mundo ve arkadaşları [34], remisyonadaki RA ve psöriatik artrit (PsA) hastalarında ultrasonografi değerlendirmesinde CLP'nin sinovit ile ilişkili olduğunu göstermiştir. CLP serum seviyeleri, CRP ve ESH ile karşılaştırıldığında en yüksek ayırt edici kapasiteye sahipti ve sinovit varlığı için 1,66 mcg/ml'lik bir eşik de tanımlandı. Özellikle, CLP radyografik skorlarla korele olduğu gösterilen tek biyobelirteçtir ve bazal CLP'nin radyografik hasarı öngörebileceğine dair bazı kanıtlar vardır. Vogl ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada [35], CLP optik moleküler görüntüleme ile bir fare artrit modelinde enflamasyon belirteci olarak test edildi. Eklemlerdeki subklinik hastalık aktivitesinin belirlenmesinde duyarlı görüldü [31].

### **2.5.2. Sjögren sendromu**

Sağlıklı deneklere kıyasla SS hastalarında artan serum CLP seviyeleri ilk olarak Kuruto ve arkadaşları [36] ve daha sonra, spesifik olarak birincil SS'ye atıfta bulunmayan bir çalışma dışında, diğer çalışmalar tarafından doğrulandı. Nordal ve arkadaşları [37], CLP serum seviyelerinin hastalık aktivitesinin bazı endeksleri ile, özellikle yorgunluk skoru ile korele olduğunu; ancak ESH ve CRP ile korelasyon göstermediğini gösterdi; CLP ve artrit arasında bir ilişki gözlenmedi. SS hastalarından alınan tükürükte sağlıklı deneklerden daha yüksek bir konsantrasyonda CLP bulundu

ve tükürükte CLP seviyeleri SS hastalarının serumundan daha yüksekti. Özellikle, normal deneklere kıyasla SS hastalarında fekal CLP artmıştır. Gerçekten de CLP, SS hastalarında gastrointestinal mukozanın ekzokrin bezleri tarafından da üretilir. SS hastalarından alınan tükürük bezi biyopsilerinde de CLP bulundu. CLP, enflamatuvar hücreler tarafından lokal olarak salınabileceği gibi, epitel hücreleri tarafından aktif olarak salgılanabilir. Bir CLP reseptörü olan RAGE'in, SS hastalarının labiyal tükürük bezlerindeki miyoepitelyal hücreleri tarafından aşırı eksprese edildiğine dair kanıt, CLP'nin lokal enflamasyon gelişimindeki etkisini doğrular. Tükürük bezlerinde CLP ekspresyonu ile lenfositik odak skoru arasında bir ilişki bulunmamıştır, tükürükteki CLP konsantrasyonu SS'de lokal enflamatuvar aktivitenin umut verici bir belirteci olabilir [31].

## **2.6. Kalprotektinin Periodontal Hastalıktaki Yeri**

PD, oral bakteriyel enfeksiyonun neden olduğu kronik enflamatuvar bir hastalıktır ve çevredeki periodontal dokularda enflamasyon ve alveolar kemik yıkımı ile sonuçlanır. Çeşitli çalışmalar, CLP'nin PD patolojisine dahil olduğunu göstermiştir ve PD'li hastalarda değişen CLP seviyeleri tespit edilebilir. CLP ve alt birimlerinin varlığı insan diş taşı, dişeti oluğu sıvısı (GCF) ve tükürükte gözlenmiştir. Bir dizi kesitsel çalışma, PD hastalarında PD olmayan deneklere göre, GCF'de önemli ölçüde daha yüksek CLP seviyeleri ve 20 kata kadar daha yüksek S100A8 seviyeleri gösterdi. Diğer araştırmalar ayrıca, GCF'deki CLP konsantrasyonlarının prostaglandin E2, IL-1 $\beta$ , kollajenaz veya aspartat aminotransferaz seviyeleri ile PD için sondalamada kanama (BOP), cep sondalama derinliği (PPD), dişeti endeksi (GI) ve diğer biyobelirteçler gibi klinik göstergelerle pozitif korelasyon gösterdiğini ileri sürmüştür [38].

Boylamsal bir çalışmada, Kaner ve arkadaşları [39] jeneralize agresif periodontitli (AgP) hastaların cerrahi olmayan tedavisinden önce ve sonra GCF'deki CLP seviyelerini araştırdı ve tedavinin CLP seviyelerini önemli ölçüde azalttığını, değişiklik seviyelerinin PPD azalması ile yüksek oranda ilişkili olduğunu gözlemledi. Bu grubun daha karmaşık bir çalışmasında "scaling ve root planing" tedavisinden 3 ay sonra jeneralize AgP'li hastalarda başlangıçta en derin bölgelerden GCF toplandı

ve örnekler CLP seviyeleri için araştırıldı. Hastalık aktivitesi, aynı bölgelerde 3 ila 6 ay arasında PPD'deki ( $>0.5$  mm) artış olarak tanımlandı. Bireysel parametrelerin aktiviteyi tahmin etme yeteneği, alıcı çalışma karakteristiği (ROC) eğrisi oluşturularak belirlendi. Bulgular, CLP'nin toplam miktarı ve konsantrasyonunun, önemli bir öngörücü fayda gösterdiğini gösterdi. CLP düzeyleri cut-off değerlerinden yüksek olan hastalar, negatif hastalara göre daha fazla aktif bölge gösterdi. Yukarıdaki bu sonuçlar, GCF'deki CLP seviyelerinin ve bunların değişikliklerinin enflamatuvar durumlarla ilişkili olduğunu gösterdi. Ayrıca, CLP seviyesi, genelleştirilmiş AgP'li hastalarda periodontal tedavinin izlenmesi için hem bölge hem de denek seviyelerinde hastalık aktivitesinin bir göstergesidir.

Andersen ve arkadaşları [40] kronik periodontitli (CP) hastaların GCF'deki CLP düzeyinin sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmiştir; ancak değerler, hastalardaki sağlıklı ve klinik olarak hastalıklı bölgeler arasında fark göstermedi. Yazarlar ayrıca 3 ve 6 aylık cerrahi olmayan periodontal tedaviden sonra klinik parametrelerin düzeldiğini ve hastalıklı bireylerde CLP seviyesinin önemli ölçüde azaldığını doğruladılar. Buna karşılık, Kajiura ve arkadaşları [41] periodontit hastalarında periodontal ceplerin enflamatuvar ve sağlıklı bölgelerinden alınan GCF numunelerindeki CLP konsantrasyonlarını araştırdı. Sonuçlar, CLP düzeylerinin enflamatuvar bölgelerde sağlıklı bölgelere göre önemli ölçüde daha yüksek olduğunu gösterdi. Ek olarak, CLP konsantrasyonları GI ile pozitif korelasyon gösterdi. Kajiura ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada yazarlar, periodontitli hastalardan alınan GCF numunelerindeki toplam CLP miktarlarının sağlıklı bireylerinkinden önemli ölçüde yüksek olduğunu; ancak hastalık numunelerindeki CLP konsantrasyonlarının biraz daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. Yazarlar, CLP konsantrasyonları ve miktarları arasındaki farklılıkların, periodontitli hastaların enflamatuvar bölgelerindeki GCF hacmindeki artışa atfedildiğini varsaymışlardır. Ayrıca yazarlar, diyabetik periodontitli hastalardan alınan GCF numunelerindeki toplam CLP miktarlarının, diabetes mellituslu hastalardan yaklaşık iki kat daha yüksek olduğunu gözlemlediler. Özellikle, PD hastalarında hastalıklı ceplerden alınan GCF'deki CLP konsantrasyonları, diğer enflamatuvar bozuklukları olan deneklerin örneklerinden belirgin şekilde daha yüksekti (yaklaşık düzinelerce kez). GCF'deki proteinin esas olarak enflamatuvar periodontal ceplerdeki granülositlerden ve

monositlerden/makrofajlardan türetildiği, GCF'yi belirli bir dar alanda hapsederek ve enflamatuvar hücrelerin büyük hacimde ve yüksek düzeyde CLP üretmesini sağladığı düşünülmektedir.

Zhan ve arkadaşları [42], agresif AgP'li hastaların sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek trombosit aktivasyon durumu sergilediğini bildirdi. Agresif AgP'li hastalardan alınan plazmadaki ve GCF'deki CLP seviyeleri, sağlıklı kontrollerinkinden önemli ölçüde daha yüksekti. Ayrıca GCF'deki CLP seviyesi, trombosit büyük hücre oranı ve ortalama trombosit hacmi ile negatif korelasyon gösterdi. Yakın tarihli bir çalışmada, Holmström ve arkadaşları [43], CLP ve hastalık dışı değişkenlerin etkisi dahil olmak üzere çeşitli araçların tükürük seviyeleri ve periodontal sağlık arasındaki ilişkiyi geniş bir yetişkin kohortunda araştırdı. Sonuçlar, >64 yaşındaki bireylerde CLP düzeylerinin 40-64 yaşındaki deneklere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu; ancak <40 yaşındaki katılımcılarla karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık gözlemlenmediğini ortaya koydu. Tükürükteki CLP düzeylerinin periodontal parametrelerle ilişkili olduğu bulundu. Ortalama CLP seviyeleri, BOP > %20 olanlarda  $BOP \leq \%20$  olanlarla karşılaştırıldığında 1.37 kat yüksekti ve PPD < 4 mm olanlarla karşılaştırıldığında,  $PPD \geq 4$  mm olan kişilerde 1.35 kat daha yüksekti. Ayrıca bu çalışmada yazarlar, erkekler ve kadınlar arasında ve sigara içenler ve içmeyenler arasında CLP seviyelerinde önemli bir farklılık gözlemlenmemiştir. Birkaç tükürük proteom araştırması, PD'li hastalarda S100A8/S100A9'un aşırı eksprese edildiğini de göstermiştir. Yakın zamanda yapılan proteomik çalışmalar, sağlıklı olanlara kıyasla periodontit veya jinjivit olan deneklerde (çalışmaya bağlı olarak) proteinlerden birinin veya her ikisinin ekspresyon seviyelerinde önemli farklılıkların bulunabileceğini göstermiştir. Özellikle, periodontit deneklerinin GCF'deki hem S100A8 hem de S100A9 seviyeleri, periodontal olarak sağlıklı bireylerden daha yüksekti [38].

<b>Tablo 6: Romatizmal Hastalıklarda Biyobelirteç Olarak Serum Kalprotektin Kullanımını Destekleyen Kanıtlar</b>					
<b>Hastalık</b>	<b>Tanı</b>	<b>Hastalık Değerlendirilmesi</b>	<b>Tedavi Değerlendirilmesi</b>	<b>Spesifik Hastalık Bulguları ile İlişki</b>	<b>Prognoz</b>
<b>Romatoid Artrit</b>	SK ve OA, SpA, SLE, JIA, CPPD ile karşılaştırıldığında daha yüksek seviyeler bulunur	Enflamasyonun laboratuvar belirteçleri ile korelasyon Hastalık aktivite ölçümleri ile korelasyon Ultrason ve radyografik hasar skorları ile korelasyon	Etkili tedaviyi takiben azalma	Yüksek seviyeler, pozitif romatoid faktör ve ACPA ile ilişkilidir	Yüksek seviyeler hastalık nüksetmesinin habercisidir Yüksek seviyeler yapısal hasarın habercisidir
<b>Sjögren Sendromu</b>	SK ile karşılaştırıldığında daha yüksek seviyeler bulunur	Enflamasyonun laboratuvar belirteçleri ile korelasyon yok Histolojik düzeyde enflamasyonun derecesi ile korelasyon yok	-	-	-

SK: Sağlıklı Kontroller; OA: Osteoartrit; SpA: Spondiloartrit; SLE: Sistemik Lupus Eritematozus; JIA: Juvenil İdiyopatik Artrit; CPPD: Kalsiyum Pirofosfat Dehidrat Birikimi Hastalığı; ACPA: Anti-Sitrüline Peptit Antikorları (31 no'lu kaynaktan alınmıştır.)

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışma, Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı'nda ve Diş Hekimliği Fakültesi'nde Aralık 2020-Aralık 2021 tarihleri arasında gerçekleştirilmiş bir prospektif, vaka-kontrol çalışması olup çalışma protokolü Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu tarafından oybirliğiyle 22 Ekim 2020'de 772 karar numarası ile onaylandı.

#### **3.1. Hasta-Kontrol Grupları**

Çalışmaya 2010 ACR/EULAR sınıflandırma kriterlerine [11] göre RA tanısı almış 76 hasta, hasta kontrol grubu için 2016 ACR-EULAR sınıflandırma kriterlerine [21] göre SS tanısı almış 24 hasta dahil edildi. Sağlıklı kontrol grubu olarak 40 gönüllü seçildi. Çalışmaya katılan tüm hastaların ve sağlıklı gönüllülerin bilgilendirilmiş onam formu alındı. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri olarak 18 yaş altı olmak ile aktif enfeksiyon ve kanser öyküsü olması alındı.

#### **3.2. Verilerin Toplanması**

Tüm RA ve SS hastaları ayaktan poliklinikte görülerek değerlendirildi. Çalışma ve kontrol grubundaki bireylerin demografik özellikleri kaydedildi. Anamnez ve fizik muayene not edildikten sonra hemogram, CRP, ESH, BUN, kreatinin, ALT, AST, RF, anti-CCP, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, ANA, HBs Ag, anti-HBs, anti-HBc total ve anti-HCV değerleri işlendi [Ek 1]. Eş zamanlı olarak serum kalprotektin ve varsa eksik laboratuvar parametreleri için venöz kan ile kalprotektin için tükürük örneği alındıktan sonra Diş Hekimliği (MÇ) tarafından periodontit muayenesi yapıldı.

RA hastaları için doktor global görsel analog ölçek (VAS), 0 ile 10 arasında puanlandırıldı. Bilateral proksimal interfalangeal ve metakarpofalangeal eklemler ile el bileği, dirsek, omuz ve diz eklemleri muayene edilerek toplam hassas ve şiş eklemler sayıları kaydedildi [Ek 2]. Hasta ağrı VAS, 0 ile 10 arasında puanlandırıldı. Hasta global VAS, 0 ile 10 arasında puanlandırıldı. 20 sorudan oluşan Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) yapıldı: Her soruya, verilen zorlanma şiddeti yanıtına göre 0 ile 3



arasında puan verildi, toplam puan 20'ye bölünerek kaydedildi [Ek 3]. Bu veriler kullanılarak hastalık aktivitesinin ölçülmesi için DAS28-CRP ve DAS28-ESR değerleri hesaplandı. Puanlara göre <2.6 remisyon; 2.6 – 3.2 düşük hastalık aktivitesi; >3.2 - ≤5.1 orta hastalık aktivitesi; >5.1 yüksek hastalık aktivitesi olarak kabul edildi. Sjögren sendromu hastaları için hastalık aktivitesi, ESSDAI ve ESSPRI ile değerlendirildi. ESSPRI, hastalara son 2 haftada kuruluk, yorgunluk ve ağrı şikayetleri sorularak her bir kategori 0'dan 10'a kadar puanlandı [Ek 5]. ESSDAI skoru <5 ise hafif, 5-13 arasında ise orta ve ≥14 ise ağır hastalık aktivitesi olarak kabul edildi [Ek 6].

### **3.2.1. Venöz kan örneklerinin toplanması**

Bir serum ayırıcı tüp kullanılarak kan örnekleri aynı gün alındı ve oda sıcaklığında 30 dakika pıhtılaşmasına izin verildikten sonra 1000 x g'de 15 dakika santrifüj edildi. Serum ayrılarak Eppendorf tüpünde -80 °C'de saklandı.

### **3.2.2. Tükürük örneklerinin toplanması**

Hastalara örnekleme protokolü hakkında bilgi verildikten sonra her hastadan uyarılmamış tam tükürük, aynı gün steril bir kap içine toplandı. Numune alımından 1 saat önce yemek yememeleri, sıvı içmemeleri ve diş fırçalamamaları konusunda bilgilendirildiler. Numuneler Eppendorf tüp içinde 10.000 x g'de 5 dakika santrifüj edildi. Sulu katman ayrılarak yeni bir Eppendorf tüpünde -80 °C'de saklandı.

### **3.2.3. Periodontit muayenesi**

Hastalar ve sağlıklı gönüllüler, Romatoloji polikliniğinde muayene edildikten ve serum ile tükürük örneklerini verdikten sonra aynı gün Diş Hekimliği'nde periodontit açısından muayene edildi. Bakılan ölçütler arasında plak endeksi, kanama endeksi, periodontal cep derinliği, kronik periodontit sınıflaması ve periodontit ciddiyet evresi bulunmaktaydı [Ek 4]. Çalışmaya katılanlar, elde edilen bulgular kullanılarak 2017 güncel periodontit sınıflamasına göre sınıflandırıldı [30].

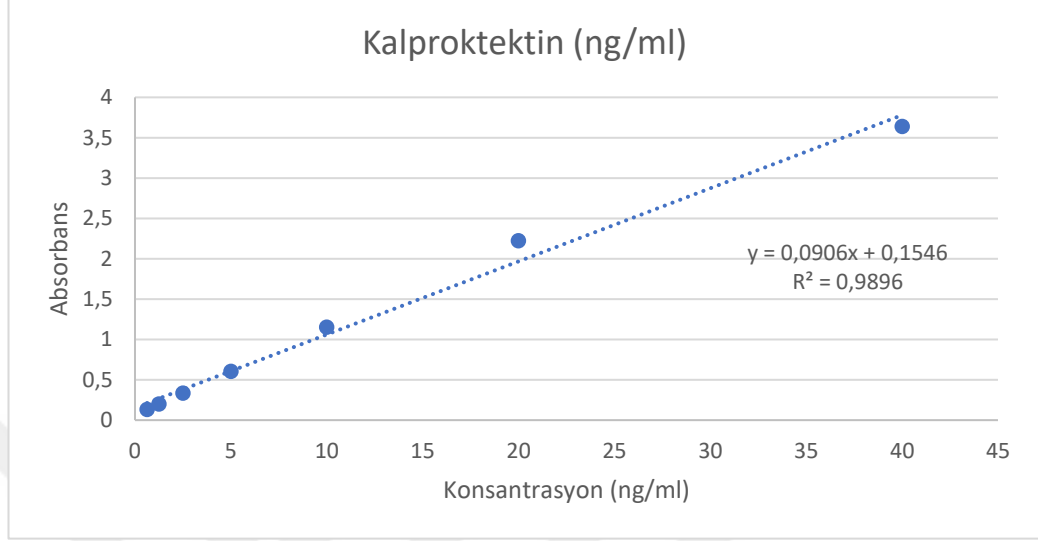
### 3.3. Kan ve Tükürük Örneklerinin Laboratuvar Değerlendirmesi

S100A8 ve A9, üreticinin talimatına göre hassas enzim bağlantılı immünosorbent tahlili (ELISA) kiti (R&D Systems, Minneapolis, MN, ABD) ile belirlendi. Standart eğri, tedarikçi tarafından sağlanan S100A8 ve A9 standardı kullanılarak çizildi.

### 3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler “Statistical Package for Social Sciences” (SPSS, Chicago, IL) Windows 22.0 programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama±standart sapma (“standard deviation” [SD]), normal dağılmayan değişkenler ise ortanca, minimum-maksimum değerler, çeyreklik arası değer (“interquartile range”, [IQR]) kullanılarak verildi. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi. Niteliksel verilerin analizinde Ki-kare test, test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Çalışma ve kontrol grupları arasındaki değişken analizleri; normal dağılan veriler için Student-T testi kullanılarak, normal dağılmayan veriler için ise Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Üçlü grup karşılaştırmaları Kruskal Wallis testiyle yapıldı. Laboratuvar değerleri ve klinik ölçekler arasındaki korelasyonlar Spearman korelasyon testiyle değerlendirildi. p-değeri <0.05 anlamlı kabul edildi. Üç grup karşılaştırması yapılması nedeniyle tip 1 hata olasılığını ortadan kaldırmak için post hoc analizlerde p değerinin anlamlılık sınırı p <0.01 olarak azaltılmıştır.

Şekil 1: Kalprotektinin Standart Eğri Grafiği



Tablo 7: Kalprotektinin Standart Konsantrasyonları (ng/ml)

Standart Konsantrasyonları (ng/ml)	Absorbans Değerleri
40	3,637
20	2,221
10	1,152
5	0,605
2,5	0,333
1,25	0,198
0,625	0,13

## 4. BULGULAR

Çalışmamıza 76 RA tanılı hasta, hasta kontrol grubu olarak 24 SS tanılı hasta ve sağlıklı kontrol grubu olarak 40 sağlıklı gönüllü alındı.

### 4.1. Romatoid Artrit Tanılı Hastaların Bulguları

RA tanılı hastaların ortanca yaşı 49 (18-78) olarak hesaplandı. 59 hasta (%77,6) kadındı. Sigara içmeyen kişi sayısı 58 (%76,3), aktif içici sayısı 14 (%18,4) ve ex-smoker sayısı 4 (%5,3) olarak bulundu. Okuma-yazması olmayan 6 kişi (%7,9), ilköğretim mezunu 31 kişi (%40,8), lise mezunu 20 kişi (%26,3) ve lisans mezunu ise 19 kişiydi (%25). Hiç alkol kullanan yoktu. Komorbiditesi olan 27 kişiydi (%35,5). Ailede RA tanısı alan 8 kişi (%10,5) varken ailesinde SS tanılı kimse yoktu. 41 hasta (%53,9) steroid kullanıyordu. 16 hasta (%21,1) DMARD-naif'ti, 38 hasta (%50) DMARD kullanıyordu, 13 hasta (%17) biyolojik ajan kullanıyordu ve 7 hasta (%9) ise hem DMARD hem de biyolojik ajan tedavisi altındaydı.

75 hastada bakılan RF, 60 hastada (%80) pozitif. RF'nin ortanca değeri 59 IU/mL (6-672) olarak saptandı. 73 hastada bakılan anti-CCP, 59 hastada (%80,8) pozitif. Anti-CCP'nin ortanca değeri 120 U/mL'ydı (5-7320). Ortanca tanı süresi 2 yıl (0-31), ortanca semptom süresi ise 4 yıl (0-31) olarak bulundu. Ortanca CRP değeri 4,85 mg/L (0-96) ve ortanca ESH değeri 19,5 mm/saat (2-81) olarak saptandı. 72 hastada bakılan DAS28-CRP'de 28 kişinin (%38,9) düşük hastalık aktivitesi, 32 kişinin (%44,4) orta hastalık aktivitesi, 12 kişinin (%16,7) yüksek hastalık aktivitesi olduğu görüldü. Ortanca DAS28-CRP değeri 3,65 (0,96-8,21) olarak bulundu. 72 hastada bakılan DAS28-ESR'de 19 kişide (%28,8) düşük hastalık aktivitesi, 29 kişide (%43,9) orta hastalık aktivitesi, 18 kişide (%27,3) yüksek hastalık aktivitesi görüldü. Ortanca DAS28-ESR değeri 4,3 (1-8,2) olarak bulundu. Ortanca hassas eklem sayısı 2 (0-28), ortanca şiş eklem sayısı 2 (0-28) olarak saptandı. Ortanca HAQ değeri 0,55 (0-2,15), ortanca doktor global VAS değeri 5 (0-10), ortanca hasta ağrı VAS değeri 5 (0-10), ortanca hasta global VAS değeri 5 (0-10) olarak bulundu.

65 hastada bakılan periodontit evresinde 35 hasta (%53,8) hafif evrede, 18 hasta (%27,7) orta evrede, 12 hasta (%18,5) ciddi evrede saptandı. Biz çalışmamızda,

2017 periodontit sınıflamasına [30] göre evre I (hafif) hastaları periodontit yok olarak kabul ettik ve evre II, III ve IV (orta, ciddi) hastaları periodontit var kabul ettik. Bu nedenle bu 65 hastanın 30'unda (%46,2) periodontit vardı. Ortanca serum kalprotektin değeri 9,95 ng/mL (0,78-38,23), ortanca tükürük kalprotektin değeri ise 29,97 ng/mL (0,64-75,85) olarak bulundu. Periodontiti olanların: Ortanca serum kalprotektin değeri 10,4 ng/mL (0,7-38,23), tükürük kalprotektin değeri 31,7 ng/mL (0,64-75,85) olarak saptandı. Periodontiti olmayanların: Ortanca serum kalprotektin değeri 9,3 ng/mL (2,3-33,9), tükürük kalprotektin değeri 27,3 ng/mL (1,6-40,74) olarak saptandı. Ortanca plak endeksi ortalaması 1 (0-2,86), ortanca diş eti endeksi ortalaması 0,66 (0-2,25), ortanca cep derinliği ortalaması 1,7 (1,02-3,03) olarak bulundu.

Hastalar DAS28-CRP değerlerine göre iki gruba ayrıldı: DAS28CRP < 3,2 ve DAS28CRP ≥ 3,2. Serum kalprotektin değeri, yüksek hastalık aktivitesi olan grupta, düşük hastalık aktivitesi olan gruba göre daha yüksek saptandı [YHA ve DHA: 11,5 (0,78-38,23); 8,3 (1,6-24,4) (p:0,02)]. Tükürük kalprotektin değerlerinde iki grup arasında fark saptanmadı (p:0,67). Ayrıca romatoid artritli hastalarda seropozitif olan ve olmayan hastaların serum ve tükürük kalprotektin düzeyleri arasında istatistiksel bir fark saptanmadı.

**Tablo 8: Romatoid Artrit Tanılı Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri (n:76)**

Yaş, yıl [ortanca (min-maks)]	49 (18-78)
Kadın, n (%)	59 (77,6)
Eğitim	
Okuma-yazma yok, n (%)	6 (7,9)
İlköğretim mezunu, n (%)	31 (40,8)
Lise mezunu, n (%)	20 (26,3)
Lisans mezunu, n (%)	19 (25,0)
Sigara	
Yok, n (%)	58 (76,3)
Var, n (%)	14 (18,4)
Ex-smoker, n (%)	4 (5,3)
Alkol kullananlar, n (%)	0 (0,0)
Komorbidite varlığı, n (%)	27 (35,5)
Ailede RA varlığı, n (%)	8 (10,5)
Steroid kullanımı, n (%)	41 (53,9)
İlaç kullanımı	
DMARD-naif, n (%)	16 (21,1)
Kortikosteroid kullanan, n (%)	41 (53,9)
DMARD kullanan, n (%)	38 (50)
Biyolojik ajan kullanan, n (%)	13 (17)
DMARD + Biyolojik ajan kullanan, n (%)	7 (9)
RF pozitifliği, n (%)	60/75 (80)
RF değeri (IU/mL) [ortanca (min-maks)]	59 (6-672)
Anti-CCP pozitifliği, n (%)	59/73 (80,8)
Anti-CCP değeri (U/mL) [ortanca (min-maks)]	120 (5-7320)
Tanı süresi, yıl [ortanca (min-maks)]	2 (0-31)
Semptom süresi, yıl [ortanca (min-maks)]	4 (0-31)
CRP (mg/L) [ortanca (min-maks)]	4,85 (0-96)
ESH (mm/sa) [ortanca (min-maks)]	19,5 (2-81)
DAS28-CRP [ortanca (min-maks)]	3,65 (0,96-8,21)
DAS28-CRP	
Düşük hastalık aktivitesi, n (%)	28/72 (38,9)
Orta hastalık aktivitesi, n (%)	32/72 (44,4)
Yüksek hastalık aktivitesi, n (%)	12/72 (16,7)
DAS28-ESR [ortanca (min-maks)]	4,3 (1-8,2)

DAS28-ESR	
Düşük hastalık aktivitesi, n (%)	19/72 (28,8)
Orta hastalık aktivitesi, n (%)	29/72 (43,9)
Yüksek hastalık aktivitesi, n (%)	18/72 (27,3)
Hassas eklem sayısı [ortanca (min-maks)]	2 (0-28)
Şiş eklem sayısı [ortanca (min-maks)]	2 (0-28)
HAQ (0-3) [ortanca (min-maks)]	0,55 (0-2,15)
Doktor global VAS (0-10) [ortanca (min-maks)]	5 (0-10)
Hasta ağrı VAS (0-10) [ortanca (min-maks)]	5 (0-10)
Hasta global VAS (0-10) [ortanca (min-maks)]	5 (0-10)
Periodontit evresi	
Hafif, n (%)	35/65 (53,8)
Orta, n (%)	18/65 (27,7)
Ciddi, n (%)	12/65 (18,5)
Periodontit varlığı, n (%)	30/65 (46,2)
Serum kalprotektin (ng/mL) [ortanca (min-maks)]	9,95 (0,78-38,23)
Tükürük kalprotektin (ng/mL) [ortanca (min-maks)]	29,97 (0,64-75,85)
Periodontiti olanların	
Serum kalprotektini (ng/mL) [ortanca (min-maks)]	10,4 (0,7-38,23)
Tükürük kalprotektini (ng/mL) [ortanca (min-maks)]	31,7 (0,64-75,85)
Periodontiti olmayanların	
Serum kalprotektini (ng/mL) [ortanca (min-maks)]	9,3 (2,3-33,9)
Tükürük kalprotektini (ng/mL) [ortanca (min-maks)]	27,3 (1,6-40,74)
Plak endeksi ortalaması [ortanca (min-maks)]	1 (0-2,86)
Diş eti endeksi ortalaması [ortanca (min-maks)]	0,66 (0-2,25)
Cep derinliği ortalaması [ortanca (min-maks)]	1,7 (1,02-3,03)

#### 4.2. Sjögren Sendromu Tanılı Hastaların Bulguları

SS tanılı hastaların ortalama yaşı 48 (29-72) olarak hesaplandı. 24 hastanın tamamı (%100) kadındı. Okuma-yazması olmayan 2 kişi (%8,3), ilköğretim mezunu 13 kişi (%54,2), lise mezunu 4 kişi (%16,7) ve lisans mezunu ise 5 kişiydi (%20,8). Sigara içmeyen kişi sayısı 23 (%95,8), aktif içici sayısı 1 (%4,2) olarak bulundu, ex-smoker yoktu. Hiç alkol kullanan yoktu. Komorbiditesi olan 7 kişiydi (%29,2). Ortanca tanı süresi 4 yıl (0-15), ortalama semptom süresi 5,5 yıl (1-41) olarak bulundu.

4 hasta (%16,7) steroid kullanıyordu. 9 hasta (%37,5) DMARD-naif'ti, 14 hasta (%58,3) DMARD kullanıyordu, biyolojik ajan kullanan hasta yoktu. Ailede RA ve SS tanısı alan hasta yoktu.

21 hastada bakılan periodontit evresinde 9 hasta (%42,9) hafif evrede, 9 hasta (%42,9) orta evrede, 3 hasta (%14,3) ciddi evrede saptandı. RA tanılı hastalarda yaptığımız gibi 2017 periodontit sınıflamasına [30] göre evre I (hafif) hastaları periodontit yok olarak kabul ettik ve evre II, III ve IV (orta, ciddi) hastaları periodontit var kabul ettik. Bu nedenle bu 21 hastanın 12'sinde (%57,1) periodontit vardı. Ortanca serum kalprotektin değeri 5,82 ng/mL (0,77-36,77), ortanca tükürük kalprotektin değeri 34,29 ng/mL (4,21-43,55) olarak saptandı. Periodontiti olanların: Ortanca serum kalprotektin değeri 5,9 ng/mL (3,76-9,81), tükürük kalprotektin değeri 35,5 ng/mL (14,1-39,4) olarak saptandı. Periodontiti olmayanların: Ortanca serum kalprotektin değeri 5,3 ng/mL (0,7-36,7), tükürük kalprotektin değeri 33,3 ng/mL (4,21-43,5) olarak saptandı. Ortanca plak endeksi ortalaması 1,0 (0,17-11,1), ortanca diş eti endeksi ortalaması 1,0 (0,16-2), ortanca cep derinliği ortalaması 2,08 (1,26-2,97) olarak bulundu.

Ortanca CRP değeri 2,6 mg/L (0,4-10,4), ortanca ESH değeri 20 mm/saat (9-97) olarak bulundu. 21 hastada bakılan RF, 8 hastada (%38,1) pozitif. RF'nin ortanca değeri 10 IU/mL (8-72) olarak bulundu. ANA pozitifliği, 21 hastanın 19'unda (%90,5) saptandı. Anti-Ro/SSA pozitifliği 23 hastanın 18'inde (%78,3), anti-La/SSB pozitifliği 21 hastanın 8'inde (%38,1) saptandı. 10 üstünden hesaplanan ESSPRI-Kuruluk ortanca değeri 6 (0-10), ESSPRI-Yorgunluk ortanca değeri 6 (0-10), ESSPRI-Ağrı ortanca değeri 6 (0-9) olarak bulundu. Ortalama ESSPRI ortanca değeri ise 6 (0-8,66) olarak bulundu. 23 hastada değerlendirilen ESSDAI'de 17 hasta (%73,9) hafif, 5 hasta (%21,7) orta, 1 hasta (%4,3) ağır olarak sınıflandırıldı. Ortanca ESSDAI total değeri 2 (0-29) olarak bulundu.



**Tablo 9: Sjögren Sendromu Hastalarının Tanımlayıcı Özellikleri (n:24)**

Yaş, yıl [ortanca (min-maks)]	48 (29-72)
Kadın, n (%)	24 (100)
Eğitim	
Okuma-yazma yok, n (%)	2 (8,3)
İlköğretim mezunu, n (%)	13 (54,2)
Lise mezunu, n (%)	4 (16,7)
Lisans mezunu, n (%)	5 (20,8)
Sigara	
Yok, n (%)	23 (95,8)
Var, n (%)	1 (4,2)
Ex-smoker, n (%)	0 (0,0)
Alkol kullananlar, n (%)	0 (0,0)
Komorbidite varlığı, n (%)	7 (29,2)
Tanı süresi, yıl [ortanca (min-maks)]	4 (0-15)
Semptom süresi, yıl [ortanca (min-maks)]	5,5 (1-41)
Steroid kullanımı, n (%)	4 (16,7)
İlaç kullanımı	
DMARD-naif, n (%)	9 (37,5)
Kortikosteroid kullanan, n (%)	4 (16,7)
DMARD kullanan, n (%)	14 (58,3)
Biyolojik ajan kullanan, n (%)	0 (0,0)
DMARD + Biyolojik ajan kullanan, n (%)	0 (0,0)
Periodontit evresi	
Hafif, n (%)	9/21 (42,9)
Orta, n (%)	9/21 (42,9)
Ciddi, n (%)	3/21 (14,3)
Periodontit varlığı, n (%)	12/21 (57,1)
Serum kalprotektin (ng/mL) [ortanca (min-maks)]	5,82 (0,77-36,77)
Tükürük kalprotektin (ng/mL) [ortanca (min-maks)]	34,29 (4,21-43,55)
Periodontiti olanların	
Serum kalprotektini [ortanca (min-maks)]	5,9 (3,76-9,81)
Tükürük kalprotektini [ortanca (min-maks)]	35,5 (14,1-39,4)
Periodontiti olmayanların	
Serum kalprotektini [ortanca (min-maks)]	5,3 (0,7-36,7)
Tükürük kalprotektini [ortanca (min-maks)]	33,3 (4,21-43,5)
Plak endeksi ortalaması [ortanca (min-maks)]	1,0 (0,17-11,1)
Diş eti endeksi ortalaması [ortanca (min-maks)]	1,0 (0,16-2)

Cep derinliği ortalaması [ortanca (min-maks)]	2,08 (1,26-2,97)
CRP (mg/L) [ortanca (min-maks)]	2,6 (0,4-10,4)
ESH (mm/sa) [ortanca (min-maks)]	20 (9-97)
RF pozitifliği, n (%)	8/21 (38,1)
RF değeri (IU/mL) [ortanca (min-maks)]	10 (8-72)
ANA pozitifliği, n (%)	19/21 (90,5)
Anti-Ro/SSA pozitifliği, n (%)	18/23 (78,3)
Anti-La/SSB pozitifliği, n (%)	8/21 (38,1)
ESSPRI-Kuruluk (0-10) [ortanca (min-maks)]	6 (0-10)
ESSPRI-Yorgunluk (0-10) [ortanca (min-maks)]	6 (0-10)
ESSPRI-Ağrı (0-10) [ortanca (min-maks)]	6 (0-9)
Ortalama ESSPRI (0-10) [ortanca (min-maks)]	6 (0-8,66)
ESSDAI	
Hafif, n (%)	17/23 (73,9)
Orta, n (%)	5/23 (21,7)
Ağır, n (%)	1/23 (4,3)
ESSDAI total [ortanca (min-maks)]	2 (0-29)

### 4.3. Periodontal Endekslerin ve Laboratuvar Parametrelerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması

RA grubunun %77,6'sı (n:59) kadın hasta iken, SS grubunun tamamı ve sağlıklı kontrol grubunun %62,5'i kadındı (p:0,002, SK/SS). Grupların yaş ortalamaları arasında bir fark yoktu (p:0,15). Her üç grubun periodontit yönünden değerlendirmeleri ve periodontit evrelendirmesi arasında fark saptanmadı (p:0,16).

Ortalama serum kalprotektin değerleri RA grubunda diğer iki gruba göre daha yüksek saptandı ve RA grubu ile SS grubu arasında istatistiksel fark saptanırken, RA grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel fark saptanmadı [RA, SS ve SK sırasıyla: 13,6 (9,8); 8,1 (7,5) ve 10,9 (6,02) (p:0,01)].

Ortanca tükürük kalprotektin değerleri sağlıklı kontrol grubunda diğer iki gruba göre daha yüksek saptandı ve RA grubuyla sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel fark saptanırken, RA grubu ile SS grubu arasında istatistiksel fark saptanmadı. [RA, SS, SK sırasıyla: 29,97 (0,05-75,85); 34,29 (4,21-43,55); 38,98 (4,62-66,85) (p:0,01)].

Ortanca plak endeksi ve diş eti endeksi ortalaması, sağlıklı kontrol grubunda RA grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanırken SS hasta kontrol grubuyla arasında bir fark saptanmadı [RA ve SK sırasıyla: p:0,002; p:0,019]. Ortanca cep derinliği ortalaması değerinde gruplar arasında bir fark saptanmadı (p:0,09).

Her 3 grup hastanın serum kalprotektin ve tükürük kalprotektin değerlerinin periodontiti olan ve olmayan hastalarda karşılaştırmaları yapıldı. RA tanılı hastalarda ortanca tükürük kalprotektin düzeyleri, periodontiti olan hastalarda periodontiti olmayanlara göre daha yüksek saptanırken serum kalprotektin değerleri arasında istatistiksel bir fark saptanmadı. [Periodontit Evre I ve Periodontit Evre II-IV sırasıyla: 27,3 (1,6-40,74); 31,7 (0,64-75,85) (p:0,04)]. SS ve sağlıklı kontrol grubunda, serum ve tükürük kalprotektin değerleriyle periodontit varlığı arasında istatistiksel bir ilişki saptanmadı.

**Tablo 10: Periodontal Endekslerin ve Laboratuvar Parametrelerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması**

	<b>Romatoid Artrit Hasta Grubu (n:76)</b>	<b>Sjögren Sendromu Hasta Grubu (n:24)</b>	<b>Sağlıklı Kontrol Grubu (n:40)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Kadın, n (%)</b>	59 (77,6)	24 (100)	25 (62,5)	0,002* 0,003**
<b>Yaş, yıl [ortanca (min-maks)]</b>	49 (18–78)	48 (29–72)	42,5 (20–65)	0,15
<b>Sigara</b>				
<b>Yok, n (%)</b>	58 (76,3)	23 (95,8)	21/33 (63,6)	0,19*
<b>Var, n (%)</b>	14 (18,4)	1 (4,2)	12/33 (36,4)	0,023**
<b>Ex-smoker, n (%)</b>	4 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	
<b>Periodontit varlığı, n (%)</b>	30/65 (46,2)	12/21 (57,1)	26 (65)	0,16
<b>Periodontit evresi</b>				
<b>Hafif, n (%)</b>	35/65 (53,8)	9/21 (42,9)	14 (35)	0,61
<b>Orta, n (%)</b>	18/65 (27,7)	9/21 (42,9)	23 (57,5)	
<b>Ciddi, n (%)</b>	12/65 (18,5)	3/21 (14,3)	3 (7,5)	
<b>Serum kalprotektin (ng/mL) [ortanca (min-maks)]</b>	9,95 (0,78–38,23)	5,82 (0,77–36,77)	10,16 (2,27–30,56)	0,013** 0,01***
<b>Tükürük kalprotektin (ng/mL) [ortanca (min-maks)]</b>	29,97 (0,64–75,85)	34,29 (4,21–43,55)	38,98 (4,62–66,85)	0,001** 0,001#
<b>Plak endeksi ortalaması [ortanca (min-maks)]</b>	1 (0–2,86)	1,0 (0,17–11,1)	1,31 (0,2–3)	0,002** 0,001#
<b>Diş eti endeksi ortalaması [ortanca (min-maks)]</b>	0,66 (0–2,25)	1,0 (0,16–2)	1,26 (0–2,88)	0,023** 0,019#
<b>Cep derinliği ortalaması [ortanca (min-maks)]</b>	1,7 (1,02–3,03)	2,08 (1,26–2,97)	1,92 (1,14–3,39)	0,09

\*:Sjögren/sağlıklı kontrol grubu; \*\*: RA/Sjögren/sağlıklı kontrol grupları; \*\*\*:

RA/Sjögren kontrol grubu; #: RA/sağlıklı kontrol grubu

**Tablo 11: Serum Kalprotektin ve Tükürük Kalprotektin Değerlerinin Periodontiti Olan ve Olmayan Hastalarda Karşılaştırılması**

	<b>Periodontit Evre I (n:58)</b>	<b>Periodontit Evre II-IV (n:68)</b>	<b>p değeri</b>
<b><u>Romatoid Artrit</u></b>			
Serum kalprotektin [ortanca (min-maks)]	9,3 (2,3-33,9)	10,4 (0,7-38,23)	0,7
Tükürük kalprotektin [ortanca (min-maks)]	27,3 (1,6-40,74)	31,7 (0,64-75,85)	<b>0,04</b>
<b><u>Sjögren Sendromu</u></b>			
Serum kalprotektin [ortanca (min-maks)]	5,3 (0,7-36,7)	5,9 (3,76-9,81)	0,6
Tükürük kalprotektin [ortanca (min-maks)]	33,3 (4,21-43,5)	35,5 (14,1-39,4)	0,2
<b><u>Sağlıklı Kontrol Grubu</u></b>			
Serum kalprotektin [ortanca (min-maks)]	10,6 (3,7-30,56)	9,8 (2,27-25,38)	0,8
Tükürük kalprotektin [ortanca (min-maks)]	42,11 (10,37-60,11)	37,8 (4,62-66,85)	0,4

#### **4.4. Serum ve Tükürük Kalprotektin Düzeylerinin Hastalık Aktivitesiyle ve Oral Endekslerle Korelasyonu**

RA hasta grubunda, serum ve tükürük kalprotektinin, periodontit varlığı, DAS28-CRP, DAS28-ESR, HAQ, sigara, komorbidite, semptom süresi, tanı süresi, CRP, ESH, plak endeksi ortalaması, diş eti endeksi ortalaması ve cep derinliği ortalamasıyla korelasyonları yapıldı. (Tablo 12).

RA hasta grubunda serum kalprotektinin CRP, ESH, DAS28-CRP ve DAS28-ESR ile korele olduğu görüldü [sırasıyla (r:0,57; r:0,26; r:0,57; r:0,26) ve (p:0,00; p:0,02; p:0,00; p:0,02)]. Diğer oral endeksler ve periodontit varlığı ile serum kalprotektin arasında bir korelasyon saptanmadı.

RA hasta grubunda tükürük kalprotektinin periodontit ve plak endeksi ortalaması arasında pozitif yönde bir korelasyon saptanırken, HAQ ile negatif yönde bir korelasyon saptandı [sırasıyla (r:0,25; r:0,45; r:-0,25) ve (p:0,04; p:0,001; p:0,45)].

SS hasta grubunda; serum ve tükürük kalprotektinin, periodontit, ESSDAI, ortalama ESSPRI, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, ANA, RF, CRP ve ESH ile korelasyonu araştırıldı (Tablo 13). Serum kalprotektinin CRP ve ESSDAI ile korele olduğu görüldü [sırasıyla (r:0,43; r:0,56) ve (p:0,03; p:0,00)]. SS hasta grubunda tükürük kalprotektiniyle diğer endeksler, hastalık ativitesi ve immünolojik tetkikler arasında bir korelasyon saptanmadı.

**Tablo 12: Romatoid Artrit Hasta Grubunda Serum ve Tükürük Kalprotektin Düzeylerinin Hastalık Aktivite ve Oral Endekslerle Korelasyonu**

	Periodontit	DAS28-CRP	DAS28-ESR	HAQ	Sigara	Komorbidite	Semptom süresi	Tam süresi	CRP	ESH	Plak endeksi ortalaması	Diş eti endeksi ortalaması	Cep derinliği ortalaması
<b>Serum kalprotektin</b>													
<b>r</b>	0,042	0,42	0,269	0,2	-0,021	0,085	0,009	-0,033	0,57	0,269	0,095	0,00	0,261
<b>p</b>	0,74	<b>0,00</b>	<b>0,029</b>	0,07	0,858	0,467	0,935	0,779	<b>0,00</b>	<b>0,029</b>	0,499	0,999	0,059
<b>Tükürük kalprotektin</b>													
<b>r</b>	0,253	-0,056	-0,095	-0,25	0,014	0,062	-0,068	-0,107	0,219	-0,085	0,453	0,117	0,188
<b>p</b>	<b>0,042</b>	0,641	0,448	<b>0,02</b>	0,905	0,594	0,561	0,356	0,064	0,496	<b>0,001</b>	0,405	0,179

**Tablo 13: Sjögren Sendromu Hasta Grubunda Serum ve Tükürük Kalprotektin Düzeylerinin Hastalık Aktivite ve Oral Endekslerle Korelasyonu**

	Periodon tit	ESSDAI	Ortalama ESSPRI	Anti- RO/SSA	Anti- La/SSB	ANA	RF	CRP	ESH
Serum kalprotektini	0,1	0,567	0,028	-0,143	0,146	0,134	-0,283	0,432	0,065
	0,63	<b>0,005</b>	0,898	0,515	0,528	0,563	0,213	<b>0,039</b>	0,779
Tükürük kalprotektini	0,2	-0,212	-0,119	-0,334	-0,113	-0,161	-0,065	-0,002	0,044
	0,2	0,333	0,59	0,12	0,625	0,486	0,78	0,993	0,849



## 5. TARTIŞMA

Biz bu çalışmamızda RA tanılı hastalarda serum ve tükürük kalprotektin düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı ve ikincil olarak da bu hastalarda periodontiti değerlendirerek serum ve tükürük kalprotektin düzeylerinin periodontitle ilişkisi olup olmadığını ortaya koymayı hedefledik. Sonuç olarak, RA tanılı hastalarda kontrol gruplarına göre daha yüksek serum kalprotektin değerleri saptandı. Ayrıca, RA'lı hastalarda serum kalprotektin değerleriyle hastalık aktivite ölçütlerinden CRP, DAS28-CRP, ESH, DAS28-ESR arasında pozitif yönde korelasyon saptandı.

Kalprotektin, karaciğerde sentezlenmeyen; ancak dolaşımdaki ve enflamatuvar dokulardaki aktive PMN'ler tarafından üretilen önemli bir akut faz proteini olarak kabul edilir. TNF- $\alpha$ , IL-6 veya IL-1 $\beta$  gibi sitokinlerin aksine, kalprotektin nispeten stabildir ve ölçülmesi kolaydır, bu da onu enflamatuvar hastalıklar için aday bir biyobelirteç haline getirir. Kalprotektin normalde insan vücudu sıvılarında (örn. plazma, sinoviyal sıvı, tükürük ve idrar) ve dışkıda bulunur ve düzeyi pnömoni, sepsisemi, idrar yolu enfeksiyonu, RA ve enflamatuvar bağırsak hastalıkları dahil olmak üzere çeşitli enfeksiyöz ve enflamatuvar hastalıklarda önemli ölçüde artar. RA'lı hastaların, sağlıklı bireylere kıyasla sinoviyal sıvı ve plazmada yüksek CLP seviyeleri gösterdiği belirtilmiştir; bu sonuç artrit iltihabı ve hastalık aktivitesinin klinik parametreleriyle yakından ilişkilidir. Bizim çalışmamızda da daha önceki çalışmalara benzer şekilde serum kalprotektin değeri RA'lı hastalarda yüksek saptanmıştır. Her ne kadar sağlıklı kontrol grubuyla arasında istatistiksel olarak fark saptanmasa da Sjögren grubuyla istatistiksel olarak fark saptanmıştır. Young Lee ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde (849 RA/266 kontrol), RA grubunda serum kalprotektin değerleri daha yüksek saptanmış ve hastalık aktivitesiyle pozitif yönde korelasyon saptanmıştır (SMD = 2.337, 95% CI = 1.544–3.130,  $p < 1.0 \times 10^{-8}$ ) [44].

MK Jonsson ve arkadaşlarının [45] tedavi almayan 215 erken romatoid artritli hastasında serum kalprotektin değerleri, diğer hastalık aktivite ölçütleriyle ve ultrasonografik bulgularla korele saptanmıştır. Bazalde saptanan yüksek kalprotektin değerleri 1. yıl sonundaki radyografik progresyon açısından prediktif değer olarak

saptanmıştır. Bizim çalışmamızda radyografik ve ultrasonografik bir değerlendirme yapılmamıştır. Bu çalışmada, tedavi yanıtıyla serum kalprotektin arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Ayrıca hastalar başka bir hasta kontrol grubuyla karşılaştırılmamıştır.

Deane ve arkadaşlarının [46] yakın zamanda 215 pre-RA hastasında yaptıkları bir çalışmada, serum kalprotektin düzeyleri yüksek saptanmış; anti-CCP ile RF testiyle birlikte 3 yıl içinde RA gelişimini predikte edebileceği ileri sürülmüştür.

Yine yakın zamanda Ateş ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (80 RA/30 sağlıklı kontrol) serum kalprotektin düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek saptanmış; hastalık aktivite parametreleri, ultrasonografik bulgularla ve klinik bulgularla korele bulunmuştur [47]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastalık süresi ortalama 2 yılın altında olan hastalar alınmıştır. Aynı şekilde serum kalprotektin değerleri hastalık aktivite ölçütleri, CRP ve ESH ile ilişkili saptanmıştır.

Daha önceki çalışmalarda RA'lı hastalarda serum kalprotektinin, RF ve anti-CCP pozitif hastaların serumunda seronegatif olanlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda hastaların yaklaşık %80'i seropozitif olmasına rağmen seronegatif olanlarla serum ve tükürük kalprotektin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ayrıca romatoid artritte periodontit şiddetinin RF ve anti-CCP seropozitifliğiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda, hastalarımızda seropozitiflik varlığıyla periodontit arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Kalprotektin, RA eklemlerindeki enflamasyonu sistemik enflamatuvar aktiviteyle değil, direkt uyarır [4]. Böylece kalprotektinin lokal hastalık aktivitesi için daha spesifik bir belirteç olması olasıdır. Hastalarımızı periodontit yönünden değerlendirdiğimizde %57,1 hastada periodontit orta-ciddi evrede saptandı. Daha önce yapılan RA ile serum kalprotektin ilişkisini araştıran çalışmalarda periodontit yönünden değerlendirme yapılmamıştır. Yine benzer şekilde daha önce RA'lı hastalarda tükürük kalprotektin düzeylerini araştıran bir çalışma yapılmamıştır. Bizim çalışmamızda orta-ciddi periodontiti olan RA hastalarının tükürük kalprotektin değerleri daha yüksek saptanırken, SS ve sağlıklı kontrol grubunda böyle bir ilişki saptanmamıştır. RA hasta grubunda; tükürük kalprotektin ile periodontit ve plak endeksi ortalaması arasında pozitif yönde korelasyon saptanırken HAQ skoruyla

negatif yönde bir korelasyon saptandı. Periodontit, oral bakteriyel enfeksiyonun neden olduğu kronik enflamatuvar bir hastalıktır ve çevredeki periodontal dokularda enflamasyon ve alveolar kemik yıkımı ile sonuçlanır. Çeşitli çalışmalar, kalprotektinin periodontit patolojisine dahil olduğunu göstermiştir ve periodontitli hastalarda değişen kalprotektin seviyeleri tespit edilebilir [9].

Que ve arkadaşları [48] deneysel olarak indüklenen diş eti iltihabının erken evresi sırasında jinvival sıvıda kalprotektin ve alt birimlerini (S100A8/ S100A9) ölçmüş ve bireyler arası varyasyonları araştırmıştır. Bulgular, deneysel diş eti iltihabının erken evresindeki kalprotektin düzeylerinin, yanıt modellerine göre farklılaşan denekler arasında değişiklik gösterdiğini göstermektedir. Ayrıca, AgP'li ve CP'li hastalardan alınan jinvival sıvı kalprotektin seviyelerinin, jinvivitli hastalardan ve sağlıklı deneklerden önemli ölçüde daha yüksek olduğu öne sürülmüştür.

Zhou ve arkadaşları [49], 21 gün boyunca tüm oral hijyen önlemlerini bırakan ve ardından 7 gün boyunca uygulamalara devam eden deneklerde, plak kaynaklı deneysel diş eti iltihabının erken fazı sırasında, tükürükte CLP dahil, proenflamatuvar biyobelirteçlerin düzey değişikliklerini araştırdı. Sonuçlar, tükürükteki CLP seviyelerinin plak birikimi ile kademeli olarak arttığını ve 21. günde doruğa ulaştığını gösterdi, bu tükürükteki CLP seviyelerinin diş eti iltihabının derecesini yansıtabileceğini gösterdi. Haririan ve arkadaşları, PD'li hastaların ve periodontal olarak sağlıklı bireylerin serum ve tükürüklerindeki CLP düzeylerini araştırdı. Sonuçlar, PD'li hastaların hem serumunda hem de tükürüğünde CLP düzeylerinin, sağlıklı deneklerinkinden önemli ölçüde daha yüksek olduğunu gösterdi; ancak AgP'li ve CP'li hastalar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi [38]. Ayrıca, tükürükteki CLP seviyeleri, klinik parametreler (örn. PPD ve BOP) ve periodontopatojen *Treponema denticola*'nın varlığı ile önemli ölçüde korelasyon gösterdi. Lira-Junior ve arkadaşları [50], jeneralize AgP hastalarında serumdaki ortalama CLP seviyelerinin sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı derecede yüksek (2.06 kat) olduğunu belirtti. Ancak diş eti iltihabı olan hastalar ile sağlıklı bireyler arasında anlamlı bir fark görülmedi. Tükürük dikkate alındığında, genelleştirilmiş AgP (veya diş eti iltihabı) olan hastalar ile sağlıklı denekler arasında ortalama CLP seviyelerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır. Sun ve arkadaşları [51], AgP'li hastalarda serum CLP seviyelerinin sağlıklı kontrollerdekinden önemli ölçüde yüksek olduğunu keşfetti. Yazarlar ayrıca erkek

deneklerin serumunda daha yüksek CLP seviyeleri olduğunu öne sürdüler; cinsiyet farklılığına, S100A8 tek nükleotid polimorfizminin neden olduğu konak yanıtındaki genetik varyasyon neden olabilir.

Periodontit ve RA arasında benzer patogenetik mekanizmalar gösterilmiştir. TNF- $\alpha$  ve IL-1 gibi proenflamatuvar sitokinler, doku matris metalloproteinazları (MMP-9,-10) ve mikrobiyal enzimler her iki hastalıkta da önemli rollere sahiptirler [52, 53].

Ayrıca her iki hastalıkta ortak genetik ve çevresel epidemiyolojik risk faktörleri saptanmıştır. Birçok çalışmada RA'lı hastalarda periodontitin sağlıklı popülasyona göre daha sık olduğu gösterilmiştir. Yine RA'lı hastalarda periodontal enfeksiyonların hastalık aktivitesi yüksek ve anti-CCP pozitif hastalarda daha sık olduğu gösterilmiştir [54, 55].

Belibasakis ve arkadaşlarının yaptıkları (52 RA, 40 Behçet, 57 sağlıklı kontrol) çalışmada, RA grubunda serum RF-IgA pozitif olan hastalarda periodontit şiddeti, sıklığı ve Porphyromonas gingivalis düzeyleri daha yüksek saptanmış. Yine aynı çalışmada hastalık aktivitesiyle periodontit arasında korelasyon saptanmış. Bizim çalışmamızda serum RF-IgM bakılmıştı. Bu nedenle bu veri hakkında bir yorum yapamıyoruz [56].

Kötü oral hijyen sonucu diş etinde plak birikmekte ve bunun sonucunda periodontite zemin hazırlamaktadır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, periodontitin cerrahi dışı tedavisiyle RA hastalık aktivitesinde azalma saptanmıştır [57].

Yine başka bir çalışmada anti-TNF ajanlarla tedavinin periodontitli hastalarda hastalık şiddetini azalttığı gösterilmiştir [58].

Bütün bunların sonucu olarak periodontit RA gelişiminde ve progresyonunda bir risk faktörü olarak görülmekte ve her iki hastalığın ortak bazı patogenetik

mekanizmalara sahip olduğu düşünölmektedir. Bu nedenle, RA'lı hastalarda kalprotektin düzeylerini değerlendirirken mutlaka periodontit olup olmadığı da değerlendirilmelidir.

Tükürük kalprotektin, plak endeksi ve diş eti endeksi ortalamaları sağlıklı kontrol grubunda romatoid artritli hastalara göre istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır. Bizim çalışma grubumuzun sigara içme oranı %18,4 olarak saptanırken, sağlıklı kontrol grubunda %36,4 olarak saptandı. Sjögren grubunda sadece 1 hasta sigara kullanıyordu. Sigara RA ve periodontit patogenezinde önemli bir çevresel risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Sağlıklı kontrol grubunda sigara içenlerle tükürük kalprotektin arasında bir ilişki saptanmasa da bu grupta sigara içen oranının daha yüksek olması sonuçların yüksek çıkmasında katkıda bulunmuş olabilir. Yapılan korelasyon analizlerinde sigara kullanımıyla kalprotektin ve periodontit arasında bir ilişki saptanmadı.

Sjögren sendromu, başlıca tükürük ve göz yaşı bezlerini tutan kronik enflamasyonla karakterize otoimmün bir hastalıktır. Enflamatuvar durumlarda, S100A8 ve S100A9 epitel hücrelerinde bulunmuştur. Bu nedenle, kalprotektin hastalık aktivitesi için potansiyel bir biyobelirteç olarak gösterilebilir. Bizim çalışmamızda, SS tanılı hastalarda diğer iki gruba göre serum ve tükürük kalprotektin düzeyleri düşük saptanmıştır. Ayrıca serum ve tükürük kalprotektin düzeyleriyle hastalık aktivite parametreleri, hasta kökenli ölçekler, immünolojik testler, hastalık süresi, yaş ve periodontitle bir ilişki saptanmamıştır. SS hasta grubunda düşük hastalık aktivitesine sahip 17 hasta, orta-yüksek hastalık aktivitesine sahip 6 hasta mevcuttu. Orta ve yüksek hastalık aktivitesine sahip hasta grubuyla serum kalprotektin düzeyleri arasında pozitif yönde korelasyon saptandı (p:0,005). SS hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre artan serum kalprotektin seviyeleri, ilk olarak Kuruto ve ark. [36] tarafından gösterildi ve daha sonra diğer çalışmalarla onaylandı. Ayrıca başka birçok çalışmada SS tanılı hastalarda serum kalprotektin düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Nordal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada [37] serum kalprotektin, anti-Ro, anti-La ve yorgunluk şiddet skoruyla ilişkili çıkmıştır. Bizim çalışmamızda da yüksek hastalık

aktivitesi (ESSDAI) ile serum kalprotektin arasında pozitif yönde korelasyon saptandı. Cuida ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya [6] alınan 23 primer SS tanılı hastada 10 sağlıklı kontrol grubuna göre tükürük kalprotektin düzeylerinin arttığı ve fokus skoruyla korele olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamıza dahil edilen 24 SS tanılı hastanın sadece 10 tanesi biyopsi ile değerlendirildiğinden böyle bir korelasyon için yorum yapamıyoruz.

Jazzar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada [59] ağız kuruluğu Sjögren dışı sebeplere bağlı olan hastalar ve sağlıklı kontrolle yapılmış ve parotid tükürükte kalprotektin yüksek saptanırken, toplam tükürükte yükseklik saptanmamıştır. Yine bu çalışmada MALT lenfoma hastalarında yüksek saptanmıştır. Özellikle daha yüksek lenfoma riski taşıyan SS alt grupları arasında ayırım yapılmasına yardımcı olabileceğini düşündürmektedir.

Bizim çalışmamıza benzer şekilde Brun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada [60], SS'li hastaların plazma kalprotektin seviyeleri sikka semptomu olmayan hastalardan farklı olarak saptanmamış. Plazma kalprotektin, diğer genel laboratuvar hastalık aktivitesi ölçümleri gibi, temel olarak primer romatizmal hastalığın sistemik enflamasyonu ile ilişkili görünmektedir. Ek olarak, SS'li hastalarda tükürük bezi iltihabı, esas olarak lenfositler ve az veya sıfır sayıda granülosit ile karakterizedir. Kalprotektin esas olarak monositlerin/makrofajların ve granülositlerin bir ürünü olduğundan, iltihaplı ekzokrin bezlerde veya komşu yapılarda lokal olarak artan kalprotektin üretimi, muhtemelen plazma seviyelerine sadece kısmen katkıda bulunacaktır.

## 6. SONUÇ

Romatoid artrit yaygın bir kronik enflamatuvar hastalıktır. Uluslararası gruplar tarafından geliştirilen ve yaygın olarak kabul edilen klinik parametreler, RA'daki hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılmıştır. CRP ve ESH, sistemik enflamasyonun mevcut en iyi laboratuvar belirteçleri olarak kabul edilir; ancak her zaman hastalık aktivitesi ve ilerlemesi ile ilişkili değildir. Önceki çalışmalar, serum kalprotektin düzeylerinin hastalık aktivitesi ile korele olduğunu ve RA'lı hastalarda tedavi yanıtını öngörebildiğini göstermiştir.

CLP, S100A8/A9 proteinlerinin bir heterokompleksidir ve aynı zamanda miyeloid ilişkili protein 8/14 olarak da adlandırılır. Bu proteinin çeşitli otoimmün enflamatuvar hastalıklarda yükseldiği gösterilmiştir ve hasarla ilgili bir molekül olarak sınıflandırılır. Ayrıca, enflamatuvar bağırsak hastalığında hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılır. CLP granülosit, monosit ve makrofajlara bağlanan ve RA patogenezinde önemli olan interlökin-1 ve -6 gibi sitokinlerin ve tümör nekroz faktör-alfa'nın salınımını indükleyen proenflamatuvar bir proteindir. CLP sadece dolaşımdaki granülositlerden ve makrofajlardan değil, aynı zamanda sinoviyal doku makrofajlarından, enflamasyon alanındaki aktive lökositlerden ve aktive sinoviyal hücrelerden de salınır. Bu nedenle, serum kalprotektin seviyeleri sistemik enflamatuvar aktivitenin yanı sıra lokal aktiviteyi de yansıtır.

Romatoid artrit ve kronik periodontit benzer patogenetik mekanizmalara sahiptir. Romatoid artritli hastalarda hastalık aktivitesi ile periodontal hastalık şiddetinin korele olduğu gösterilmiştir. Aynı şekilde, kronik periodontiti olanlarda da tükürük kalprotektin yüksekliği gösterilmiştir. Bu yaptığımız çalışma dışında, tükürük kalprotektinle RA hastalık aktivitesini araştıran ve periodontitle ilişkisini araştıran başka araştırma yoktur.

Bu çalışmada romatoid artritli hastalarda serum kalprotektin değerleri sağlıklı ve hasta kontrol grubuna göre yüksek saptanmış ve hastalık aktivitesiyle korele bulunmuştur. Buna karşılık romatoid artritli hastalarda tükürük kalprotektin değerleri, sağlıklı ve hasta kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. Romatoid artritli hastalarda periodontal enflamasyon tükürük kalprotektin değerleri ile korele çıkarken, diğer iki grupta böyle bir ilişki saptanmamıştır. Bu çalışma, diğer çalışmalara benzer şekilde

serum kalprotektin düzeylerinin hastalık aktivite belirteçleriyle pozitif yönde korele olduğunu göstermiştir.





## **7. KAYNAKLAR**

- 1.** Harris ED Jr. Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med.* 1990 May 3;322(18):1277-89. Erratum in: *N Engl J Med* 1990 Oct 4;323(14):996
- 2.** McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011 Dec 8;365(23):2205-19
- 3.** Ehrchen JM, Sunderkötter C, Foell D, Vogl T, Roth J. The endogenous Toll-like receptor 4 agonist S100A8/S100A9 (calprotectin) as innate amplifier of infection, autoimmunity, and cancer. *J Leukoc Biol.* 2009 Sep;86(3):557-66
- 4.** Abildtrup M, Kingsley GH, Scott DL. Calprotectin as a biomarker for rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol.* 2015 May;42(5):760-70
- 5.** Kang KY, Woo JW, Park SH. S100A8/A9 as a biomarker for synovial inflammation and joint damage in patients with rheumatoid arthritis. *Korean J Intern Med.* 2014 Jan;29(1):12-9
- 6.** Cuida M, Halse AK, Johannessen AC, Tynning T, Jonsson R. Indicators of salivary gland inflammation in primary Sjogren's syndrome. *Eur J Oral Sci.* 1997 Jun;105(3):228-33
- 7.** Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol.* 2001 Jun;72(6):779-87
- 8.** de Smit M, Westra J, Vissink A, Doornbos-van der Meer B, Brouwer E, van Winkelhoff AJ. Periodontitis in established rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional clinical, microbiological and serological study. *Arthritis Res Ther.* 2012 Oct 17;14(5):R222
- 9.** Kido J, Nakamura T, Kido R, Ohishi K, Yamauchi N, Kataoka M et al. Calprotectin, a leukocyte protein related to inflammation, in gingival crevicular fluid. *J Periodontal Res.* 1998 Oct;33(7):434-7
- 10.** Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid Arthritis. *The Lancet* 2016 May; 388(10055):2023-38

- 11.** Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010 Sep;62(9):2569-81
- 12.** Gulati M, Farah Z, Mouyis M. Clinical features of rheumatoid arthritis. *Medicine* 2018;46(4):211-15
- 13.** Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995 Jan;38(1):44-8
- 14.** Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford).* 2003 Feb;42(2):244-57
- 15.** Aletaha D, Nell VP, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(4):R796-806
- 16.** van der Heijde DM, van 't Hof MA, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis.* 1990 Nov;49(11):916-20
- 17.** Fransen J, Stucki G, van Riel P. Rheumatoid arthritis measures: Disease Activity Score (DAS), Disease Activity Score-28 (DAS28), Rapid Assessment of Disease Activity in Rheumatology (RADAR), and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI). *Arthritis Care & Research* 2003 October; 49(55):S214-24
- 18.** Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2011 Mar;70(3):404-13
- 19.** Fox RI. Sjögren's syndrome. *The Lancet* 2005;366(9482):321-31

- 20.** Vivino FB. Sjogren's syndrome: Clinical aspects. *Clinical Immunology* 2017;182:48-54
- 21.** Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(1):35-45
- 22.** Nair JJ, Singh TP. Sjogren's syndrome: Review of the aetiology, Pathophysiology & Potential therapeutic interventions. *J Clin Exp Dent.* 2017; 9(4):e584-9
- 23.** Seror R, Ravaud P, Mariette X, Bootsma H, Theander E, Hansen A et al.; EULAR Sjögren's Task Force. EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jun;70(6):968-72
- 24.** Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, Baron G, Tzioufas A, Theander E et al.; EULAR Sjögren's Task Force. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jun;69(6):1103-9. Erratum in: *Ann Rheum Dis.* 2011 May;70(5):880
- 25.** Seror R, Bootsma H, Saraux A, Bowman SJ, Theander E, Brun JG et al.; EULAR Sjögren's Task Force. Defining disease activity states and clinically meaningful improvement in primary Sjögren's syndrome with EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient-reported indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis.* 2016 Feb;75(2):382-9
- 26.** Seror R, Theander E, Brun JG, Ramos-Casals M, Valim V, Dörner T et al.; EULAR Sjögren's Task Force. Validation of EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis.* 2015 May;74(5):859-66
- 27.** Shaddox LM, Walker CB. Treating chronic periodontitis: current status, challenges, and future directions. *Clin Cosmet Investig Dent.* 2010;2:79-91

28. Weam Banjar, Muteb H. Alshammari. Genetic factors in pathogenesis of chronic periodontitis. *Journal of Taibah University Medical Sciences* 2014;9(3):245-7
29. Dommisch H, Kebschull M. Chronic Periodontitis. *Newman and Carranza's Clinical Periodontology Thirteenth Edition Chapter 27* 2019:342
30. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol.* 2018 Jun;89(Suppl 1):S159-72. Erratum in: *J Periodontol.* 2018 Dec;89(12):1475
31. Ometto F, Friso L, Astorri D, Botsios C, Raffeiner B, Punzi L et al. Calprotectin in rheumatic diseases. *Exp Biol Med (Maywood).* 2017 Apr;242(8):859-73
32. Chih-Ru L, Tong-You WW, Hsien-Yu T, Ying-Ta W, Pei-Yu W, Shui-Tein C. Glycosylation-dependent interaction between CD69 and S100A8/S100A9 complex is required for regulatory T-cell differentiation. *FASEB J* 2015;29:5006-17
33. Klingberg E, Carlsten H, Hilme E, Hedberg M, Forsblad-d'Elia H. Calprotectin in ankylosing spondylitis – frequently elevated in faeces, but normal in serum. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:435-44
34. Inciarte-Mundo J, Ramirez J, Hernandez MV, Ruiz-Esquide V, Cuervo A, Cabrera-Villalba SR et al. Calprotectin and TNF through serum levels identify power Doppler ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis patients in remission or with low disease activity. *Arthritis Res Ther* 2016;18:160
35. Vogl T, Eisenblätter M, Völler T, Zenker S, Hermann S, van Lent P et al. Alarmin S100A8/S100A9 as a biomarker for molecular imaging of local inflammatory activity. *Nat Commun* 2014;5:4593
36. Kuruto R, Nozawa R, Takeishi K, Aral K, Yokota T, Takasaki Y. Myeloid calcium binding proteins: expression in the differentiated HL-60 cells and detection in sera of patients with connective tissue diseases. *J Biochem* 1990;108:650–3
37. Nordal HH, Brun JG, Halse AK, Madland TM, Fagerhol MK, Jonsson R. Calprotectin (S100A8/A9), S100A12, and EDTA-resistant S100A12 complexes (ERAC) in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 2014;43:76–8

- 38.** Wei L, Liu M, Xiong H. Role of Calprotectin as a Biomarker in Periodontal Disease. *Mediators of Inflammation* 2019;2019
- 39.** Kaner D, Bernimoulin JP, Kleber BM, Heizmann WR, Friedmann A. Gingival crevicular fluid levels of calprotectin and myeloperoxidase during therapy for generalized aggressive periodontitis. *Journal of Periodontal Research* 2006;41(2):132-9
- 40.** Andersen E, Dessaix IM, Perneger T, Mombelli A. Myeloid-related protein (MRP8/14) expression in gingival crevice fluid in periodontal health and disease and after treatment. *Journal of Periodontal Research* 2010;45(4):458-63
- 41.** Kajiura Y, Lew JH, Ikuta T et al. Clinical significance of GCF sIL-6R and calprotectin to evaluate the periodontal inflammation. *Annals of Clinical Biochemistry* 2017;54(6):664-70
- 42.** Zhan Y, Lu R, Meng H, Wang X, Hou J. Platelet activation and platelet-leukocyte interaction in generalized aggressive periodontitis. *Journal of Leukocyte Biology* 2016;100(5):1155-66
- 43.** Holmström SB, Lira-Junior R, Zwicker S et al. MMP-12 and S100s in saliva reflect different aspects of periodontal inflammation. *Cytokine* 2019;113:155-61
- 44.** Bae SC, Lee YH. Calprotectin levels in rheumatoid arthritis and their correlation with disease activity: a meta-analysis. *Postgrad Med.* 2017 Jun;129(5):531-537
- 45.** Jonsson MK, Sundlisæter NP, Nordal HH, Hammer HB, Aga AB, Olsen IC et al. Calprotectin as a marker of inflammation in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Dec;76(12):2031-2037
- 46.** Bettner LF, Peterson RA, Bergstedt DT, Kelmenson LB, Demoruelle MK, Mikuls TR et al. Combinations of Anticyclic Citrullinated Protein Antibody, Rheumatoid Factor, and Serum Calprotectin Positivity Are Associated With the Diagnosis of Rheumatoid Arthritis Within 3 Years. *ACR Open Rheumatology* 2021 Oct;3(10):684-9
- 47.** Torgutalp M, Yayla ME, Eroglu DS, Dincer ABK, Yurteri EU, Okatan IE et al. Serum Calprotectin is Indicating Clinical and Ultrasonographic Disease Activity in

Rheumatoid Arthritis, even with Normal C-Reactive Protein Levels. *Mediterr J Rheumatol*. 2021 Feb 15;32(1):56-65

**48.** Que ML, Andersen E, Mombelli A. Myeloid-related protein (MRP)8/14 (calprotectin) and its subunits MRP8 and MRP14 in plaque-induced early gingival inflammation. *Journal of Clinical Periodontology* 2004;31(11):978-84

**49.** Zhou M, Meng HX, Zhao YB, Chen ZB. Changes of four proinflammatory proteins in whole saliva during experimental gingivitis. *The Chinese Journal of Dental Research* 2012;15(2):121-7

**50.** Lira-Junior R, Öztürk VÖ, Emingil G, Bostanci N, Boström EA. Salivary and serum markers related to innate immunity in generalized aggressive periodontitis. *Journal of Periodontology* 2017;88(12):1339-47

**51.** Sun X, Meng H, Shi D et al. Analysis of plasma calprotectin and polymorphisms of S100A8 in patients with aggressive periodontitis. *Journal of Periodontal Research* 2011;46(3):354-60

**52.** Marotte H, Farge P, Gaudin P, Alexandre C, Mouglin B, Miossec P. The association between periodontal disease and joint destruction in rheumatoid arthritis extends the link between the HLA-DR shared epitope and severity of bone destruction. *Ann Rheum Dis*. 2006 Jul;65(7):905-9

**53.** Kuula H, Salo T, Pirilä E, Tuomainen AM, Jauhiainen M, Uitto VJ et al. Local and systemic responses in matrix metalloproteinase 8-deficient mice during *Porphyromonas gingivalis*-induced periodontitis. *Infect Immun*. 2009 Feb;77(2):850-9

**54.** Bartold PM, Marshall RI, Haynes DR. Periodontitis and rheumatoid arthritis: a review. *J Periodontol*. 2005 Nov;76(11 Suppl):2066-74

**55.** Dissick A, Redman RS, Jones M, Rangan BV, Reimold A, Griffiths GR et al. Association of periodontitis with rheumatoid arthritis: a pilot study. *J Periodontol*. 2010 Feb;81(2):223-30

- 56.** Manoil D, Bostanci N, Mumcu G, Inanc N, Can M, Direskeneli H et al. Novel and known periodontal pathogens residing in gingival crevicular fluid are associated with rheumatoid arthritis. *J Periodontol.* 2021 Mar;92(3):359-70
- 57.** Research, Science and Therapy Committee. Position Paper: Diagnosis of Periodontal Diseases. *J Periodontol.* 2003 Aug;74(8):1237-1247
- 58.** Mayer Y, Balbir-Gurman A, Machtei EE. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy and periodontal parameters in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol.* 2009 Sep;80(9):1414-20
- 59.** Jazzar AA, Shirlaw PJ, Carpenter GH, Challacombe SJ, Proctor GB. Salivary S100A8/A9 in Sjögren's syndrome accompanied by lymphoma. *J Oral Pathol Med.* 2018 Oct;47(9):900-906
- 60.** Brun JG, Cuida M, Jacobsen H, Kloster R, Johannesen AC, Høyeraal HM, Jonsson R. Sjögren's syndrome in inflammatory rheumatic diseases: analysis of the leukocyte protein calprotectin in plasma and saliva. *Scand J Rheumatol.* 1994;23(3):114-8

## 8. EKLER

### Ek 1: Hasta Veri Formu

<b>Hasta adı:</b>
<b>TC kimlik no:</b>
<b>Hasta protokol no:</b>
<b>Doğum yeri:</b>
<b>Yaşadığı yer/Adres:</b>
<b>Telefon no:</b>
<b>Eğitim süresi:</b>
<b>Özgeçmiş:</b> DM <input type="checkbox"/> HT <input type="checkbox"/> KAH <input type="checkbox"/> SVO <input type="checkbox"/>
<b>Soygeçmiş:</b>
<b>Sigara:</b> Aktif <input type="checkbox"/> Kullanmıyor <input type="checkbox"/> Ex-smoker <input type="checkbox"/> ..... paket/yıl
<b>Alkol:</b>
<b>Tanı yılı:</b>
<b>Semptom başlangıç yılı:</b>
<b>Kullandığı ilaçlar:</b>
<b>Laboratuvar:</b> WBC: Nötrofil: Lenfosit: HGB: PLT: CRP: ESH: BUN: Kreatinin: ALT: AST: RF: Anti-CCP: Anti-Ro/SSA: Anti-La/SSB: ANA: HBs Ag: Anti HBs: Anti HBc Total: Anti HCV: DAS28-CRP:
<b>Serum kalprotektin:</b>
<b>Tükürük kalprotektin:</b>
<b>Minör tükürük bezi biyopsisi:</b>
<b>Fizik muayene:</b>



## Ek 2: Romatoid Artrit Hastalık Aktivitesi Değerlendirme Formu

Tarih:...../...../.....

### ARA Fonksiyonel Sınıflama

- Sınıf I: Günlük işlerini (kişisel bakım, günlük mesleki ve diğer yaşamsal aktiviteler, spor vb. sosyal aktiviteler) zorlanmadan yapar.
- Sınıf II: Günlük işlerini yapar; ancak bir veya birkaç eklemden rahatsızlık veya hareket kısıtlılığı vardır.
- Sınıf III: Kişisel bakım ve aktivitelerde kısıtlılık yaşar.
- Sınıf IV: Yatak veya tekerlekli sandalyeye bağımlı, kişisel bakımda kısıtlı veya hiç yapamaz.

### Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi (Doktor) (Son hafta için)

Aktif değil 0.....1.....2.....3.....4.....5.....6.....7.....8.....9.....10 Çok aktif

### Periferik Eklemler

Sağ Taraf			Sol Taraf	
Şiş	Hassas		Şiş	Hassas
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	PIP I	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	PIP II	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	PIP III	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	PIP IV	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	PIP V	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

---

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	MCP I	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	MCP II	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	MCP III	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	MCP IV	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	MCP V	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

---

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	El bileği	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Dirsek	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Omuz	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Diz	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Total şiş eklem sayısı:

Total Hassas Eklem Sayısı:

### Ek 3: Görsel Ağrı Skalası ve HAQ Soru Formu

#### GÖRSEL AĞRI SKALASI (Hasta) (Son hafta için)

Ağrısı yok 0.....1.....2.....3.....4.....5.....6.....7.....8.....9.....10 Şiddetli ağrı

#### Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi (Hasta) (Son hafta için)

Aktif değil 0.....1.....2.....3.....4.....5.....6.....7.....8.....9.....10 Çok aktif

#### HAQ SORU FORMU

Hiç Zorlanmadan	Biraz Zor	Çok Zor	Yapamıyorum
(0)	(1)	(2)	(3)

#### Giyinme-Genel Bakım

1. Ayakkabı bağlamak ve düğme iliklemek üzere giyinmek
2. Saç yıkamak

#### Oturup Kalkmak

3. Kolluğu olmayan dik bir sandalyeden kalkmak
4. Yatağa yatıp kalkmak

#### Yemek Yeme

5. Bıçakla et kesme
6. Dolu bir bardağı ağıza götürmek
7. Açılmamış karton bir süt kutusunu açmak

#### Yürüyüş

8. Düz yolda yürümek
9. Beş basamak çıkıp inmek

#### Hijyen

10. Tüm vücudunu yıkayıp kurulayabiliyor mu?
11. Banyo yapabiliyor mu?
12. Tualete gidip gelebiliyor mu?

#### Uzanma

13. Başının üstündeki seviyede bulunan bir raftan 2-3 kilo kadar bir ağırlığı alabiliyor mu?
14. Yerde bulunan bir giysiyi eğilip alabiliyor mu?

#### Kavrama

15. Araba kapılarını açabiliyor mu?
16. Daha önce açılmamış bir kavanoz kapağını açabiliyor mu?
17. Muslukları kapatıp açabiliyor mu?

#### Diğer Aktiviteler

18. Evin dışındaki işleri (örneğin alışveriş) yapabiliyor mu?
19. Arabaya inip binebiliyor mu?
20. Elektrikli süpürge kullanabiliyor mu?



## Ek 4: Periodontoloji Formu

### PERİODONTOLOJİ FORMU

Tarih: / /

<b>Hasta adı:</b>			
<b>Hasta protokol no:</b>			
<b>Plak endeksi:</b>			
<b>Diş eti endeksi:</b>			
<b>Kanama endeksi:</b>			
<b>Periodontal cep derinliği:</b>			
<b>Klinik ataşman seviyesi:</b>			
<b>Kronik periodontit sınıflaması:</b>	Hafif	Orta	Ciddi
<b>Periodontit ciddiyet evresi:</b>	Evre I	Evre II	Evre III
Evre IV			

#### Plak indeksi (Silness & Loe)

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7

#### Dişeti Oluğu Kanama İndeksi (Mühlemann & Son)

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
V													V
P													P
L													L
7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7

#### Rölatif Dişeti Kenarı Konum Seviyesi (Stente Göre)

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
V													V
P													P
L													L
7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7

#### Sondalama Derinliği

7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
V													V
P													P
L													L
7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7

## Ek 5: EULAR Sjögren Sendromu Hasta Bildirim Endeksi (ESSPRI)

**Hasta Adı Soyadı:**

**Tarih:**

1. Son 2 hafta içinde kuruluk şikâyetiniz ne kadar ağır seyrediyor?

Kuruluk yok	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	En ağır seviyede
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	---------------------

2. Son 2 haftadır yorgunluk şikâyetiniz ne kadar ağır seyrediyor?

Yorgunluk yok	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	En ağır seviyede
------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	---------------------

3. Son 2 haftadır ağrı şikâyetiniz (kol ve bacaklarındaki eklem veya kas ağrıları) ne kadar ağır seyrediyor?

Ağrı yok	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	En ağır seviyede
-------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	---------------------

## Ek 6: EULAR Sjögren Sendromu Hastalık Aktivite Endeksi (ESSDAI)

	Aktivite Düzeyi	Açıklama
<b>Konstitüsyonel</b> (Enfeksiyon kaynaklı ateş ve istemli kilo kaybı dışlanarak)	Yok=0	Semptom yok
	Düşük=3	Hafif veya aralıklı ateş (37.5-38.5 °C)/ gece terlemesi ve/veya vücut ağırlığının %5-10'u kadar istemsiz kilo kaybı
	Orta=6	Şiddetli ateş (>38.5° C)/ gece terlemesi ve/veya vücut ağırlığının %10'undan fazla istemsiz kilo kaybı
<b>Lenfadenopati ve Lenfoma</b> (Enfeksiyon dışlanarak)	Yok=0	Semptom yok
	Düşük=4	Herhangi bir lenf nodu bölgesinde ≥1 cm veya inguinal bölgede ≥2 cm büyüklüğünde lenfadenopati
	Orta=8	Herhangi bir lenf nodu bölgesinde ≥2 cm veya inguinal bölgede ≥3 cm büyüklüğünde lenfadenopati, ve/veya splenomegali (fizik muayene veya görüntüleme ile tespit edilmiş)
	Yüksek=12	Malign B hücreli proliferatif hastalık tanısı mevcut
<b>Salgı Bezleri</b> (Taş ve enfeksiyon dışlanarak)	Yok=0	Glandüler şişme yok
	Düşük=2	Az miktarda glandüler şişme: parotis bezi ≤3 cm veya submandibular bez ≤2 cm veya lakrimal bez ≤1 cm
	Orta=4	Majör glandüler şişme: Parotis bezi >3 cm veya submandibular bez >2 cm veya lakrimal bez >1 cm
<b>Eklemler</b> (Osteoartrit dışlanarak)	Yok=0	Aktif eklem tutulumu yok
	Düşük=2	Sabah tutukluğunun (>30 dak) eşlik ettiği el, el bileği, ayak ve ayak bileğinde artralji

	Orta=4	1-5 sinovit
	Yüksek=6	≥6 sinovit
<b>Cilt</b>	Yok=0	Aktif cilt tutulumu yok
	Düşük=3	Eritema multiforme
	Orta=6	Sınırlı cilt vaskülit (ürtikeryal vaskülit veya ayak ve ayak bileğine sınırlı purpura veya subakut kutanöz lupus)
	Yüksek=9	Diffüz cilt vaskülit (ürtikeryal vaskülit veya yaygın purpura veya vaskülit ilişkili ülserler)
<b>Akciğerler</b>	Yok=0	Aktif akciğer tutulumu yok
	Düşük=5	Radyografide bulgu vermeyen bronşiyal tutulumla bağlı persistan öksürük VEYA nefes darlığı yapmayan ve solunum fonksiyon testini bozmayan radyografi veya HRCT’de bulgu veren interstisyel akciğer hastalığı
	Orta=10	Orta düzeyde aktif akciğer tutulumu: Efor dispnesi (NYHA II) veya solunum fonksiyon testinde kısıtlamaya neden olan (%70 >DL <sub>co</sub> ≥%40 veya %80>FVC≥%60) ve HRCT’de saptanan interstisyel akciğer hastalığı
	Yüksek=15	Yüksek düzeyde aktif akciğer tutulumu: İstirahat dispnesi (NYHA III, IV) veya bozulmuş solunum fonksiyon testlerine (DL <sub>co</sub> <%40 veya FVC <%60) neden olan HRCT’de saptanan interstisyel akciğer hastalığı
<b>Böbrekler</b>	Yok=0	Aktif renal tutulum yok: Proteinüri <0.5 gr/gün, hematüri yok, lökositüri yok, asidoz yok veya hasara bağlı uzun süreli stabil proteinüri mevcut

	Düşük=5	Hafif düzeyde aktif böbrek tutulumu: Böbrek yetmezliği olmadan tübüler asidoz veya proteinüri (0.5- 1 gr/gün) varken hematüri veya böbrek yetmezliği (GFR $\geq$ 60 ml/dak) olmaması
	Orta=10	Orta düzeyde aktif böbrek tutulumu: Böbrek yetmezliği varken (GFR <60 ml/dak) tübüler asidoz veya proteinüri (1- 1.5 gr/gün) varken hematüri veya böbrek yetmezliği (GFR $\geq$ 60 ml/dak) olmaması veya ektramembranöz glomerülonefrit/ ciddi interstisyel lenfoid infiltrat olduğuna dair histolojik kanıt
	Yüksek=15	Ciddi düzeyde aktif böbrek tutulumu: Proteinüri $\geq$ 1.5 gr/gün veya hematüri veya böbrek yetmezliği (GFR <60 ml/dak) veya proliferatif glomerulonefrit/ kriyoglobulinemi ilişkili böbrek tutulumu olduğuna dair histolojik kanıt
Kas	Yok=0	Aktif kas tutulumu yok
	Düşük=6	Hafif düzeyde aktif myozit: Güçsüzlük olmadan ve kreatin kinaz düzeyinde 2 kat kadar artış varken anormal EMG, MR veya biyopsi bulguları

	Orta=12	Orta düzeyde aktif myozit: Güçsüzlük (maksimal defisit 4/5) ve kreatin kinaz düzeyinde 2-4 kat kadar artış varken anormal EMG, MR veya biyopsi bulguları
	Yüksek=18	Ciddi düzeyde aktif myozit: Güçsüzlük (defisit $\leq 3/5$ ) ve kreatin kinaz düzeyinde 4 kattan fazla artış varken anormal EMG, MR veya biyopsi bulguları
PSS	Yok=0	Aktif periferik sinir sistemi tutulumu yok
	Düşük=5	Hafif düzeyde aktif PSS tutulumu: sinir ileti çalışmaları ile gösterilmiş saf duyuşsal aksonal polinöropati veya Trigeminal nevrâlji



	Orta=10	Orta düzeyde aktif PSS tutulumu: Sinir ileti çalışmaları ile gösterilmiş maksimal motor defisit 4/5 olduğu aksonal duyu-motor nöropati, kriyoglobulinemik vaskülitin eşlik ettiği saf duyuusal nöropati, hafif-orta seviyede ataksiye neden olan ganglionopati, hafif fonksiyonel yetersizliğe (maksimal motor defisit 4/5 veya hafif ataksi) neden olan enflamatuvar demiyelinize polinöropati veya periferik orijinli kraniyal sinir tutulumu (Trigeminal nevralsi dışı)
	Yüksek=15	Ciddi düzeyde aktif PSS tutulumu: Sinir ileti çalışmaları ile gösterilmiş motor defisit $\leq 3/5$ olduğu aksonal duyu-motor nöropati, vakülitin neden olduğu periferik sinir tutulumu (mononöritis multipleks), ciddi seviyede ataksiye neden olan ganglionopati, ciddi fonksiyonel yetersizliğe (motor defisit $\leq 3/5$ veya ciddi ataksi) neden olan enflamatuvar demiyelinize polinöropati
SSS	Yok=0	Aktif santral sinir sistemi tutulumu yok

	Orta=10	Orta düzeyde aktif SSS tutulumu özellikleri: Santral orijinli kraniyal sinir tutulumu, saf duyuusal arazla sınırlı optik nörit veya multipl skleroz benzeri sendrom veya ispatlanmış bilişsel bozukluk
	Yüksek=15	Ciddi düzeyde aktif SSS tutulumu özellikleri: Serebrovasküler olay veya geçici iskemik atağa neden olan serebral vaskülit, nöbet, transvers myelit, lenfositik menenjit, motor defisitli multipl skleroz benzeri sendrom
Hematolojik	Yok=0	Otoimmün sitopeni yok
	Düşük=2	Otoimmün orijinli sitopeni: Nötropeni ( $1000 < \text{nötrofil} < 1500/\text{mm}$ ) ve/veya anemi ( $10 < \text{hemoglobin} < 12 \text{ g/dl}$ ) ve/veya trombositopeni ( $100000 < \text{trombosit} < 150000/\text{mm}$ ) veya lenfopeni ( $500 < \text{lenfosit} < 1000/\text{mm}$ )
	Orta=4	Otoimmün orijinli sitopeni: Nötropeni ( $500 \leq \text{nötrofil} \leq 1000/\text{mm}$ ) ve/veya anemi ( $8 \leq \text{hemoglobin} \leq 10 \text{ g/dl}$ ) ve/veya trombositopeni ( $50000 \leq \text{trombosit} \leq 100000/\text{mm}$ ) veya lenfopeni ( $\leq 500/\text{mm}$ )
	Yüksek=6	Otoimmün orijinli sitopeni: Nötropeni ( $\text{nötrofil} < 500/\text{mm}$ ) ve/veya anemi ( $\text{hemoglobin} < 8 \text{ g/dl}$ ) ve/veya trombositopeni ( $\text{trombosit} < 50000/\text{mm}$ )

Biyolojik	Yok=0	Aşağıdaki biyolojik özelliklerden hiçbiri yok
	Düşük=1	Klonal komponent ve/veya hipokomplementemi (düşük C4 veya C3 veya CH50) ve/veya hipergamaglobulinemi veya yüksek IgG seviyesi (16-20g/L)
	Orta=2	Kriyoglobulinemi ve/veya hipergamaglobulinemi veya yüksek IgG seviyesi (>20g/L), ve/veya yeni başlangıçlı hipogamaglobulinemi veya yakın zamanlı IgG seviyesinde düşme (<5 g/L)