

# Sjögren Sendromunda İskemik Modifiye Albumin Düzeyinin İnflamatuvar Parametreler ve Aterosklerozla İlişkisi

## *The Relationship between Inflammatory Parameters and Atherosclerosis with Ischemic Modified Albumin Levels in Sjögren Syndrome*

<sup>1</sup>Ferhat Gökmen, <sup>2</sup>Hakan Türkön, <sup>1</sup>Ayla Akbal, <sup>1</sup>Hatice Reşorlu, <sup>1</sup>Yılmaz Savaş, <sup>3</sup>Mustafa Reşorlu, <sup>1</sup>Beşir Şahin İnceer, <sup>4</sup>Muammer Müslim Köse

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>1</sup>Fizik tedavi ve Rehabilitasyon A.D., <sup>2</sup>Biyokimya A.D., <sup>3</sup>Radyoloji A.D., Çanakkale <sup>4</sup>Medipol Üniversitesi Tıp fakültesi Fizik tedavi ve Rehabilitasyon A.D., İstanbul

### Özet

Bu çalışmada Primer Sjögren Sendromu hastalarında (pSS) iskemik modifiye albümin (İMA) düzeyleri ve Karotis intima media kalınlığını (KIMK) belirlemeyi ve İMA düzeyleri ile inflamatuvar parametreler ve ateroskleroz arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Çalışmaya 20 pSS hastası ve 20 sağlıklı kontrol alındı. Klinik ve laboratuvar değerlendirmede eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), vizüel analog skalası (VAS)- ağız ve VAS-göz kuruluğu parametrelerinden yararlanıldı. Çalışmaya katılanların tamamı kadındı. Katılımcıların yaş ortalaması 46.6±9.1 yıl idi. Primer SS hastalarının yaş ortalaması 47.1±7.7 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 46.1±10 yıldır. Primer SS hastalarının ortalama hastalık süresi 5.8±4.4 yıl idi. Hasta ve kontrol grupları arasında İMA değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı (Sırasıyla 506.4±52.8 AbsU vs 482.7±34.7 AbsU; p=0.101) ve klinik parametreler arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Karotis intima media kalınlığının hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı (Sırasıyla 0.70±0.13 mm vs 0.61±0.09 mm; p= 0.016). Karotis intima media kalınlığı ile klinik parametreler arasındaki ilişki incelendiğinde KIMK ile yaş (r=0.700, p<0.001) ve ESH (r=0.312, p=0.05) arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı. Sonuç olarak çalışmamızda İMA değerlerinin normal, KIMK değerlerinin ise yüksek olduğu ve her ikisi arasında herhangi bir ilişki olmadığı gösterilmiştir. Karotis intima media kalınlığının yüksek olması, kardiyovasküler risk faktörlerine sahip olmayan pSS hastalarında kardiyovasküler hastalıkların habercisi olabilir. Primer SS hastalarında İMA düzeylerini değerlendirmek için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Sjögren sendromu, iskemik modifiye albümin, ateroskleroz, karotis intima media kalınlığı

### Abstract

The goal of this study was to determine ischemic modified albumin (IMA) levels and the carotid intima-media thickness (CIMT) in Primary Sjögren Syndrome (pSS) patients. We also aimed to search the relationship between inflammatory parameters and atherosclerosis with ischemic modified albumin levels. Twenty pSS patients and 20 healthy control subjects were enrolled in this study. Clinical evaluations were done by using clinical parameters [Visual analog scale (VAS), dryness of mouth and eyes] and laboratory parameters [erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP)]. All patients were females. The mean age of all subjects was 46.6±9.1. The mean age for pSS patients was 47.1±7.7 years, and 46.1±10 years for healthy subjects. The duration of disease in pSS patients was 5.8±4.4 years. There were no statistically significant differences between IMA levels of patients and healthy subjects (506.4±52.8 AbsU and 482.7±34.7 AbsU respectively; p=0.101). There were also no statistically significant correlation for clinical parameters. The CIMT were statistically significantly higher for patients when compared to healthy subjects (0.70±0.13 mm and 0.61±0.09 mm respectively; p= 0.016). When we analyzed the relationship between CIMT and clinical parameters, we determined statistically significant positive correlation between CIMT and age (r=0.700, p<0.001), and ESR (r=0.312, p=0.05). As a result, our study revealed normal IMA levels and higher CIMT levels, and no correlation between both of them. The higher levels of CIMT levels may be a precursor of cardiovascular disease in PSS patients without cardiovascular risk factors. Further clinical studies are now required to evaluate IMA levels in pSS

**Key words:** Sjögren's syndrome, ischemic modified albumin, atherosclerosis, carotid intima-media thickness

### GİRİŞ

Sjögren sendromu (SS) nedeni bilinmeyen başta tükürük bezi ve gözyaşı bezleri olmak üzere tüm ekzokrin bezleri tutan ve ekzaglandüler tutulumlarında görülebildiği, tutulan organlarda mononükleer hücre infiltrasyonları ile karakterize kronik, otoimmün, lenfoproliferatif bir hastalıktır (1). Hastalık izole tek başına görülür ise primer, başka bir bağ dokusu hastalığına eşlik ederse sekonder SS olarak tanımlanmaktadır.

Hastalık kadınlarda daha sık görülmektedir. Başlangıç yaşı da genellikle 4 ile 6. dekalara rastlamaktadır (2). Hastaların % 80-90 kadarında eritrosit sedimentasyon hızında (ESH) artış vardır. C-reaktif protein (CRP) ise normal sınırlarda olabilir. Oto antikor sıklıkla pozitif olarak bulunur (3-4). Sistemik inflamasyonla giden hastalıklarda kronik hipoksi ve oksidatif stresin bir yanıtı olarak başta romatoid artrit olmak üzere bağ dokusu hastalıklarında oksidatif stres ürünlerinin arttığı tespit

edilmiştir (5,6). Oksidatif stresin pSS patogenezinde rol oynayabileceğini düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda oksidatif stresin tükrük bezi disfonksiyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, pSS hastalarının kan plazma ve dudak biyopsisi örneklerinde oksidatif stres belirteçlerinin arttığı tespit edilmiştir (7,8). Bir oksidatif stres ürünü olan iskemik modifiye albümin (İMA); albümin yapısındaki son amino terminali, kobalt, bakır ve nikel gibi transisyon metallerinin bağlandığı bölgedir (9). İskemi durumunda ortaya çıkan hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı ve membran bozulması gibi nedenler bu transisyon metallerinin albüminin N-terminaline bağlanmalarını azaltır. Yapısında değişiklik meydana gelmiş olan bu albümine iskemik modifiye albümin denir (10-12). Son yıllarda yapılan çalışmalarda kardiyak iskemi belirtici olarak çalışılan İMA'nın farklı patolojilerde de artabileceği gösterilmiştir (13-15). Sistemik kronik inflamasyonla giden hastalıklarda da yüksek bulunmuş ve kronik hipoksi ve oksidatif stresin bir yanıtı olarak artmış olabileceği düşünülmüştür (16).

Ateroskleroz multifaktoriyel kronik inflamasyonun rol aldığı, büyük ve orta büyüklükteki arterlerin bir hastalığıdır (17). Karotis intima media kalınlığı (KIMK) aterosklerozun iyi bir göstergesidir. Karotis intima media kalınlığı ile miyokard enfarktüsü, inme ve periferik arter hastalığı arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (18-21). Karotis intima media kalınlığı, kardiyovasküler risk faktörlerine sahip olmayan romatizmal hastalıklarda kardiyovasküler hastalıkların habercisi olabilir (22, 23). Bu bilgiler ışığında pSS hastalarında İMA düzeyleri ve KIMK ile inflamatuvar parametreler ve ateroskleroz arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 20 pSS hastası ve 20 sağlıklı kontrol alındı. Bu çalışma, yerel etik kurul tarafından onaylandı ve tüm hastalardan çalışma öncesi aydınlatılmış yazılı onamları alındı.

### Hastaların dahil edilme kriterleri

Çalışmaya, kliniğimizde takip edilen ve Amerika-Avrupa uzlaşısı grubu Sjögren sendromu sınıflama kriterlerini karşılayan hastalar dahil edildi. Hastanemiz yerel etik kurulu tarafından onaylandı ve tüm hastalar, çalışma öncesi bilgilendirilerek aydınlatılmış yazılı onamları alındı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, hastalık süresi, eşlik eden hastalıkların varlığı, eklem ağrısı, yorgunluk, ağız ve göz kuruluğunun varlığı sorgulandı. Klinik değerlendirmede ESH, CRP, Vizuel analog skalası (VAS)-ağız ve VAS-göz kuruluğu gibi klinik ve laboratuvar parametrelerden yararlandı. Miyokard enfarktüsü, diğer kardiyak problemler, böbrek yetmezliği, hiperlipidemi, hipertansiyon, diabetes mellitus, karaciğer hastalığı, malignite ve diğer romatizmal hastalık öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldı.

### Serum İMA Düzeyi Ölçümü

Serum İMA düzeyleri Bar-Or ve arkadaşlarının tanımladığı kolorimetrik metodla çalışılmıştır (24). Bu metotta 200 µL serum %0.1 (w/v) 'lik 50 µL kobalt klorid çözeltisine eklenerek 10 dakika nazikçe karıştırılarak albumin kobalt bağlanma reaksiyonunun yeterli düzeyde gerçekleşmesi beklendi. Ardından 50 µL dithiothreitol (DDT) (1.5mg/mL H<sub>2</sub>O) renklendirici ajan olarak eklendi. 2 dakikalık bekleme sürecinin ardından 1.0 mL 0.9% NaCl reaksiyonu sonlandırmak için eklendi. Daha sonra renk değişimi 470 nm de spektrofotometri (Hitachi U-2900 Spectrophotometer) ile ölçüldü. Ölçüm sonuçları Absorbans ünitesi olarak (AbsU) rapor edildi.

### Karotis intima media kalınlığı

Karotis intima media kalınlığı 15 dakika dinlenme sonrası sırt üstü yatar pozisyonda baş 20-30 derece karşı tarafa dönük olarak muayene edildi. Radyoloji uzmanı tarafından Toshiba Aplio XG model doppler ultrasonografi ve 12 MHz lineer transducer ile görüntüler elde edildi. Karotis intima media kalınlığı common karotis arter bulbus düzeyinden 1 cm proksimalden ve posterior duvardan yapıldı. Karotis arterin lümen-intima ve media-adventisya sınırları çift çizgi olacak şekilde tespit edildi. Ölçümler lümen bakan ekojen çizgi ile dışta adventisyanın ekojen çizgileri arasından elde edildi. Her iki karotis arterin 3 ayrı noktadan elde edilen sonuçların ortalaması alındı.

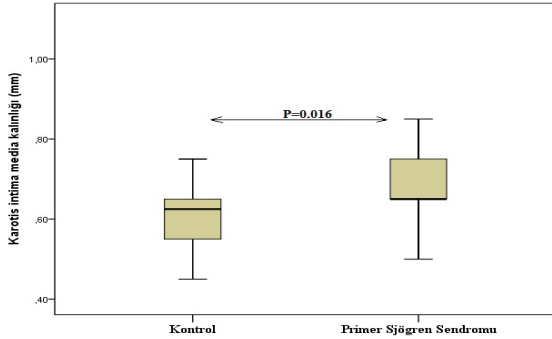
### İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin analizi SPSS versiyon 15.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri ile incelendi. Tanımlayıcı verilerin sunumunda ortalama, standart sapma, frekans ve yüzde değerleri kullanıldı. Gruplar arası analiz edilecek değişkenler için student t testi kullanıldı. Vaka

**Tablo 1.** Primer SS hastaları ve kontrol grubunun klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Hasta (n:20)	Kontrol (n:20)	p değeri
Yaş ( yıl )	47.1±7.7	46.1±10	0.747
Hastalık süresi (yıl)	5.7±4.4	-	-
ESH(mm/saat)	26.55±16.32	18.15±9.10	0.052
CRP(mg/dl)	0.35±0.34	0.41±0.35	0.602
Tükrük bezi biyopsis (pozitif/negatif)	13 (%65)/7 (%35)	-	-
Anti-SSA (pozitif/negatif)	12 (%60)/8 (%40)	-	-
Anti-SSB (pozitif/negatif)	7 (%35)/13 (%65)	-	-
Rf (pozitif/negatif)	8 (%40)/12 (%60)	-	-
VAS-ağız kuruluğu (0-100 mm)	59.0±25	-	-
VAS-göz kuruluğu (0-100 mm)	57.0±27	482.70±34.68	-
İMA (AbsU)	506.45±52.86	0.61±0.09	0.101
KIMK (mm)	0.70±0.13		0.016

**ESH:** eritrosit sedimentasyon hızı; **CRP:** C-reaktif protein; **Rf:** romatoid faktör; **VAS:** vizüel analog skala; **İMA:** iskemik modifiye albümin; **KIMK:** karotis intima media kalınlığı.



**Şekil 1.** Primer sjögren sendromu ve kontrol grubuna ait karotis intima media kalınlıklarının karşılaştırılması.

grubunda sürekli değişkenler arasındaki ilişki Spearman's korelasyon testi ile incelendi. P-değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya 20 pSS hastası, 20 kontrol grubu olmak üzere toplam 40 kişi dahil edildi. Çalışmaya katılanların tamamı kadındı. Katılımcıların yaş ortalaması 46.6±9.1 yıl idi. Primer SS hastalarının yaş ortalaması 47.1±7.7 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 46.1±10 yıldır. Hasta ve kontrol grubunda yaş açısından anlamlı bir fark yoktu. Primer SS hastalarının ortalama hastalık süresi 5.8±4.4 yıl idi. Hastaların tamamı hidroksiklorokin tedavisi alıyordu. Hasta ve kontrol grupları arasında İMA değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı (Sırasıyla 506.4±52.8 AbsU vs 482.7±34.7 AbsU p=0.101). İskemik modifiye albümin değerleri ile klinik parametreler arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Primer SS hastalarının ortalama KIMK kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı (Sırasıyla 0.70±0.13 vs 0.61±0.09; p= 0.016) (Şekil 1). Karotis intima media kalınlığı ile klinik parametreler arasındaki ilişki incelendiğinde KIMK ile yaş (r=0.700, p<0.001) ve ESH (r=0.312, p=0.05) arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmışken, CRP, İMA, VAS-ağız kuruluğu ve VAS-göz kuruluğu parametreleri ile herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Hasta ve kontrol gruplarının klinik ve laboratuvar verilerinin tamamı Tablo 1 de belirtilmiştir.

## TARTIŞMA

Çalışmamızda pSS hastalarında İMA düzeyleri kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu. Ayrıca, İMA düzeyleri ile klinik parametreler arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Çalışmamızın bir başka önemli bulgusu da pSS hastalarında KIMK kontrol grubuna kıyasla yüksek bulunmuş ve KIMK ile yaş ve ESH arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmamıştır. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma pSS hastalarında İMA düzeyini ve ateroskleroz ile ilişkisini değerlendiren bu konu hakkında yapılan ilk çalışmadır. Sjögren sendromu başta olmak üzere romatizmal hastalıklarda inflamasyon derecesini saptamada çok sayıda akut faz proteinleri kullanılmaktadır. Pratikte akut faz cevabını değerlendirmek için sıklıkla ESH ve CRP testleri kullanılmaktadır (2). ESH sıklıkla yüksektir ancak nonspesifiktir (3). CRP ise genellikle normaldir (4).

Bu testler pSS hastalarında hastalık aktivitesini monitörize etmek için de kullanılmaktadır (4). Son yıllarda İMA düzeylerinin hem romatizmal hemde romatizma dışı hastalıklarda inflamasyonla ilişkili olarak artmış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (25). Literatürde İMA düzeyleri ile romatizmal hastalıklar arasındaki ilişkiyi gösteren çok az çalışma vardır. Karataş ve arkadaşları akut romatizmal ateş hastalarında yaptıkları bir çalışmada İMA düzeylerinin akut dönemde yüksek olduğunu ve akut faz reaktanları ile korelasyon gösterdiğini, kronik dönemde ise sağlıklı kontrollerle benzer düzeyde olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışma sonucunda İMA düzeylerinin inflamasyon ile ilişkili olabileceğini, ancak daha güçlü çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini savunmuşlardır (26). Toker ve ark. nin akut romatizmal ateş hastalarında yaptıkları çalışmada ise, İMA düzeylerinin yüksek olduğunu, ESH ve CRP ile anlamlı bir pozitif korelasyon gösterdiğini ve tedavi sonrası normal değerlere geldiğini saptamışlardır. Bu çalışmada İMA düzeylerinin akut faz reaktanları ile birlikte değerlendirildiğinde tedavi takibinde de kullanılabileceğini sonucuna ulaşmışlardır (27). Leitemperguer ve ark. nin romatoid artrit hastalarında yaptıkları çalışmada ise İMA düzeylerinin sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada, romatoid artrit inflamasyon ve oksidatif strese ilişkili olduğu ve hastalık sürecinde oksidatif streste artışın romatoid artrit patolojisine katkı sağladığı sonucuna varmışlardır (28). Çapkin ve ark. Behçet hastalarında yaptıkları çalışmada ise İMA düzeylerinin sağlıklı kontrol grubundan yüksek olduğunu, ayrıca vasküler tutulumu olan Behçet hastalarında bu oranın daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışma sonucunda İMA düzeylerinin Behçet hastalarında oksidatif stresin önemli bir belirteci olduğunu ve özellikle vasküler tutulumu olan Behçet hastaların ayırımında yararlı olabileceği sonucuna varmışlardır (29). Bizim çalışmamızda ise pSS hasta grubunda İMA düzeylerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ayrıca Hastaların İMA düzeyleri ile ESR ve CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Bu sonuçların diğer romatizmal hastalıklardan farklı olmasının nedeni olarak pSS'nin klinik seyri daha yavaş olması, dolayısıyla inflamasyonun subklinik seyretmesi ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca, akut faz reaktanları ile ilişki olmaması ise, akut faz reaktanlarının pSS da non spesifik ve normal seyretmesine bağlı olabilir.

Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozis (SLE) gibi otoimmün hastalıklarda erken ateroskleroz nedeniyle kardiyovasküler hastalık görülme sıklığı artmıştır (30, 31). Karotis intima media kalınlığının ölçümü ile aterosklerotik sürecin başlangıcını erken dönemde ortaya koymak mümkündür (18). Romatoid artrit hastalarında yapılan çalışmalarda KIMK nin arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca KIMK ile ESH, CRP, hastalık süresi ve hastalık şiddeti arasında ilişkili olduğu görülmüştür (32). SLE hastalarında yapılan bir çalışmada KIMK'nın artmış olduğunu ve KIMK ile ESH, hastalık aktivitesi ve hastalık süresi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (33). Hem RA hem de SLE hastalarında yapılan bu çalışmalarda artmış olan KIMK ile kardiyovasküler hastalık görülme sıklığının arttığı gösterilmiştir. Otoimmün bir hastalık olan pSS hastalarında yapılan çalışmalara baktığımızda ise Akyel ve ark. 35 pSS ve 20 sağlıklı kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada KIMK her iki grupta benzer, flow-mediated dilation (FMD) nin ise bozulmuş olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışma sonucunda pSS hastalarında KIMK normal olmasına rağmen endotelial disfonksiyon var olduğunu göstermişlerdir (34). Primer SS hastalarında yapılan başka bir çalışmada KIMK sağlıklı kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Ayrıca, anti-SSA pozitif hasta grubunda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada immün sistem bozukluğu ile karakterize otoimmün hastalıkların erken aterosklerozla ilişkili olabileceği

sonucuna varmışlardır (35). Atzeni ve ark. yaptıkları çalışmada ise KİMK pSS hastalarında sağlıklı kontrollerle benzer bulunmasına rağmen pulse wave velocity (PWV) değerleri hasta grubunda daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucunda PWV değerlerinin pSS hastalarında erken endotelial disfonksiyonu belirlemede yararlı bir belirteç olabileceğini düşünmüşlerdir (36). Çalışmamızda ise pSS hastalarında KİMK sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek bulduk. Ayrıca KİMK ile yaş ve ESH arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptamışken, İMA düzeyleri ile arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Bu sonuçlara baktığımızda KİMK, pSS hastalarında inflamasyona bağlı subklinik aterosklerozun belirlenmesinde yararlı bir belirteç olarak görülmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışma bildiğimiz kadarı ile pSS hastalarında İMA düzeylerini değerlendiren ilk çalışmadır. Bu çalışma pSS hastalarında İMA ve KİMK düzeylerini belirlemek ve her ikisi arasındaki ilişkinin var olup olmadığını ortaya koymak için planlanmıştır. Çalışmamızda İMA değerlerinin normal, KİMK değerlerinin ise yüksek olduğu ve her ikisi arasında herhangi bir ilişki olmadığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar önceki çalışmalar ile birlikte değerlendirildiğinde, KİMK kardiyovasküler risk faktörlerine sahip olmayan pSS hastalarında kardiyovasküler hastalıkların habercisi olabilir. Ancak, pSS hastalarında İMA düzeylerinin inflamasyon ve ateroskleroz ile ilişkili olabileceğini söyleyebilmek için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

#### KAYNAKLAR

- Galvez J, Saiz E, Lopez P, et al. Diagnostic evaluation and classification criteria in Sjögren's syndrome. *Joint Bone Spine* 2009;76:44-9.
- Thomas E, Hay EM, Hajeer A, Silman AJ. Sjögren's syndrome: A Community-Based study of prevalence and impact. *British J Rheumatol* 1998;37:1069-76.
- Mark L Francis: Sjögren's syndrome. [www.emedicine.com](http://www.emedicine.com)
- Kabasakal Y. Sjgren Sendromu. In: Gümüüşdiş G, Doğanavşargil E. eds. *Klinik Romatoloji İstanbul: Deniz Matbaası*, 1999:333-8.
- İşık A, Selek Ş. Total Antioxidant Response and Oxidative Stress in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2007;21:67-73.
- Shah D, Mahajan N, Sah S, Nath SK, Paudyal B. Oxidative stress and its biomarkers in systemic lupus erythematosus *J Biomed Sci* 2014;17:21-3.
- Norheim KB, Jonsson G, Harboe E, Hanasand M, Gøransson L, Omdal R. Oxidative stress, as measured by protein oxidation, is increased in primary Sjögren's syndrome. *Free Radic Res* 2012;46:141-6.
- Kurimoto C, Kawano S, Tsuji G, et al. Thioredoxin may exert a protective effect against tissue damage caused by oxidative stress in salivary glands of patients with Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2007;34:2035-43.
- Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia—a preliminary report. *J Emerg Med* 2000;19:311-5.
- McCord J. Oxygen-derived free radicals in post ischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985;312:159-63.
- Cobbe SM, Poole-Wilson PA. The time of onset and severity of acidosis in the myocardial ischemia. *J Mol Cell Biol* 1980;12:745-60.
- Berenshtein E, Mayer B, Goldberg C, et al. Patterns of mobilization of copper and iron following myocardial ischemia: possible predictive criteria for tissue injury. *J Mol Cell Biol* 1997;29:3025-34.
- Ma SG, Wei CL, Hong B, Yu WN. Ischemia modified albumin in type 2 diabetic patients with and without peripheral arterial disease. *Clinics* 2011;66(10):1677-80.
- Mastella AK, Moresco RN, da Silva DB et al. Evaluation of ischemia modified albumin in myocardial infarction and prostatic diseases. *Biomed Pharmacother* 2009;63:762-6.
- Mentese A, Koksal I, Sumer AU, Arslan M, Karahan SC, Yılmaz G. Diagnostic and Prognostic Value of Ischemia-modified albumin in Patients with Crimean Congo hemorrhagic fever. *J Med Virol* 2013;85(4):684-8.
- Özdemir M, Kiyici A, Balevi A et al. Assessment of ischaemia/modified albumin level in patients with psoriasis. *Clinical and experimental dermatology* 2012;37(6):610-4.
- Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology* 2007;57:513-22
- Kuller L, Borhani N, Furberg C et al. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 1994;139:1164-79.
- Touboul PJ, Elbaz A, Koller C et al. Common carotid artery intima-media thickness and brain infarction: the Etude du Profil Genetique de l'Infarctus Cerebral (GENIC) casecontrol study. The GENIC Investigators. *Circulation* 2000;102:313-8.
- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults: Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340:14-22.
- Poredos P. Intima-media thickness: indicator of cardiovascular risk and measure of the extent of atherosclerosis. *Vasc Med* 2004;9:46-54.
- Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Martin J, Gonzalez-Gay MA. Carotid intima-media thickness predicts the development of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2009;38:366-71.
- Evans MR, Escalante A, Battafarano DF, Freeman GL, O'Leary DH, Del Rincon I. Carotid predicts incident acute coronary syndromes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2011;63:1211-20
- Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia—A preliminary report. *J Emerg Med* 2000;19:311-5
- Duarte MM, Rocha JB, Moresco RN et al. Association between ischemia modified albumin, lipids and inflammation biomarkers in patients with hypercholesterolemia. *Clin Biochem* 2009;42:666-71.
- Karataş Z, Baysal T, Şap F, Alp H, Mehmetoğlu I. Increased ischaemia-modified albumin is associated with inflammation in acute rheumatic fever. *Cardiol Young* 2014;24(3):430-6.
- Toker A, Karatas Z, Altın H et al. Evaluation of Serum Ischemia Modified Albumin Levels in Acute Rheumatic Fever Before and After Therapy. *The Indian Journal of Pediatrics* 2014;81(2):120-5.
- Leitemperguer MR, Tatsch E, Kober H, De Carvalho JA, Moresco RN, Da Silva JE. Assessment of ischemia-modified albumin levels in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Lab* 2014;60(6):1065-70.
- Capkin E, Karkucak M, Kola M, Karaca A, Aydın Capkin A, Caner Karahan S. Ischemia-modified albumin (IMA): A novel marker of vascular involvement in Behçet's disease? *Joint Bone Spine* 2014; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2014.06.007>
- Roman MJ, Moeller E, Davis A et al. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2006;144(4):249-56.
- Roman MJ, Shanker BA, Davis A et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349(25):2399-406.
- Scarno A, Perrotta FM, Cardini F et al. Beyond the joint: Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *World J Orthop* 2014;5(3):328-35.
- Hassan AA, Habib HM, Eissa AA. Peripheral arterial disease in patients with systemic lupus erythematosus: a prospective controlled study. *Int J Rheum Dis* 2013;16(3):319-24.
- Akyel A, Tavil Y, Yayla C et al. Endothelial dysfunction in primary Sjögren syndrome. *West Indian Med J* 2012;61(9):870-2.
- Vaudo G, Bocci EB, Shoenfeld Y et al. Precocious intima-media thickening in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2005;52(12):3890-7.
- Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Signorello MC et al. New parameters for identifying subclinical atherosclerosis in patients with primary Sjögren's syndrome: a pilot study. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32(3):361-8.