

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SJÖGREN HASTALARINDA HASTALIK AKTİVASYONU,
ANKSİYETE-DEPRESYON VE KİNEZYOFOBİ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. TEMEL UTKU ÖZTÜRK

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2021

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SJÖGREN HASTALARINDA HASTALIK AKTİVASYONU,
ANKSİYETE-DEPRESYON VE KİNEZYOFOBİ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. TEMEL UTKU ÖZTÜRK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. RECEP TUNÇ

KONYA, 2021

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nedim Yılmaz Selçuk baŐta olmak üzere tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Tez konusunun belirlenmesi, çalışmanın planlanması ve sürdürölmesi, ortaya çıkan problemlerin özölmesi konularında desteğini esirgemeyen; uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam Prof. Dr. Recep Tunç'a teşekkür ederim.

Bilgisini ve vaktini esirgmeden çok değerli yardımlarda ve katkıda bulunan değerli hocam Doç. Dr. Adem Küçük'e teşekkür ederim.

Her aŐamada destek veren ve yol gösteren Uzm. Dr. Mustafa ağrı Ergün'e teşekkür ederim.

Bugüne kadar olduğu gibi tez sürecinde de her zaman yanımda olan, sevgisini ve özverisini esirgmeden destek olan sevgili eŐim Pınar'a, biricik oğlum Yiğit'e teşekkür ederim.

ÖZET

Sjögren Hastalarında Hastalık Aktivasyonu ile Anksiyete, Depresyon ve Kinezyofobi Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Dr. Temel Utku Öztürk, Uzmanlık Tezi, Konya, 2021

Amaç: Sjögren hastalığında kas eklem tutulumunda kinezyofobi, psikiyatrik etkilerinde ise anksiyete ve depresyon sıklıkla görülmektedir. Bu çalışmanın amacı Sjögren hastalığı aktivasyonu ile kinezyofobi ve anksiyete-depresyon arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Yöntem: Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi romatoloji polikliniğine başvuran 18 yaş üstü, bilinen başka kas iskelet sistemi ve psikiyatrik hastalığı olmayan 66 Sjögren hastası ve 47 sağlıklı birey kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmamızda hastalara 'EULAR Sjögren Sendromu Hastalık Aktivite İndeksi', 'Tampa Kinezyofobi Ölçeği' ve 'Hastalık Anksiyete Depresyon Ölçeği' uygulanmıştır. Dosya taraması, fizik muayene ve genel sorgu yapılarak hastaların ESSDAİ skoru hesaplanmıştır. Hastalık aktivitesiyle kinezyofobi, anksiyete, depresyon ilişkisi incelenmiştir.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması $51,51 \pm 11,27$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması $49,40 \pm 12,91$ yıl olarak tespit edildi. Sjögren hastalarının Hastalık Aktivite İndeksi ESSDAİ ile Tampa Kinezyofobi Ölçek Skoru, HAD Depresyon ve HAD Anksiyete Ölçek Skorlarının arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0,05$). Hasta ve kontrol gruplarında HAD depresyon ve HAD anksiyete ölçek skorlarının dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p > 0,05$). Tampa Ölçek Skorunun anksiyete skor gruplarına göre dağılımı istatistiksel olarak farklı bulundu ($p = 0,023$). Bu fark anksiyete skor grubu 0-7 olan hastaların Tampa ölçek skorunun, anksiyete skoru ≥ 11 olan hastalardan daha düşük olmasından kaynaklanmaktaydı ($p = 0,027$). Tampa Ölçek Skoru ile yüksek anksiyete skoru arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptandı. Hasta ve kontrol gruplarında bakılan HAD depresyon ve HAD anksiyete ölçek skorları arasında pozitif yönde orta derecede anlamlı korelasyon tespit edildi ($p = 0,001$).

Sonuç: ESSDAİ ile kinezyofobi, anksiyete ve depresyon arasında ilişki yoktu. Sjögren hastalarında anksiyete ile kinezyofobi arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu. ESSDAİ ile kinezyofobi, anksiyete ve depresyon ilişkisini inceleyen daha geniş katılımlı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Sjögren Sendromu, ESSDAİ (EULAR Sjögren Sendromu Hastalık Aktivite İndeksi), Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği, Tampa Kinezyofobi Ölçeği



ABSTRACT

Investigation of the Relationship Between Disease Activation and Anxiety, Depression, and Kinesiophobia in Sjögren's Patients

Dr. Temel Utku Öztürk, Specialty Thesis, Konya, 2021

Objective: While kinesiophobia is observed in the muscle-joint involvement of Sjögren's disease, anxiety and depression are frequently observed in its psychiatric effects. The aim of this study is to investigate the relationship between Sjögren's disease activation and kinesiophobia and anxiety-depression.

Method: 66 Sjögren's patients over the age of 18, who did not have any other known musculoskeletal or psychiatric disorders, applied to the Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty rheumatology outpatient clinic and 47 healthy individuals were taken as the control group are included in this study. In this study, 'EULAR Sjögren Syndrome Disease Activity Index', 'Tampa Kinesiophobia Scale' and 'Disease Anxiety Depression Scale' were applied to the patients. The ESSDAI score of the patients was calculated by scanning the files, physical examination and general query. The relationship between disease activity and kinesiophobia, anxiety, and depression was investigated.

Results: The mean age of the patients was 51.51 ± 11.27 years, and the mean age of the control group was 49.40 ± 12.91 years. No significant correlation was found between the Disease Activity Index ESSDAI and Tampa Kinesiophobia Scale Score, HAD Depression and HAD Anxiety Scale Scores of Sjögren's patients ($p > 0,05$). No statistically significant difference was found between the distribution of HAD depression and HAD anxiety scale scores in the patient and control groups ($p > 0,05$). The distribution of Tampa Scale Score according to anxiety score groups was statistically different ($p = 0.023$). This difference was due to the fact that patients with anxiety score group 0-7 had a lower Tampa scale score than patients with anxiety score ≥ 11 ($p = 0,027$). A positive and significant correlation was found between Tampa Scale Score and high anxiety score. A moderately significant positive correlation was found between HAD depression and HAD anxiety scale scores in the patient and control groups ($p = 0.001$).

Conclusion: There was no relationship between ESSDAI and kinesiophobia, anxiety and depression. There was a significant relationship between anxiety and

kinesiophobia in Sjögren's patients. Further studies are needed to examine the relationship between ESSDAI and kinesiophobia, anxiety and depression.

Keywords: Sjögren's Syndrome, ESSDAI (EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index), Hospital Anxiety and Depression Scale, Tampa Kinesiophobia Scale



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VII
İÇİNDEKİLER.....	IX
TABLolar.....	XI
KISALTMALAR.....	XIII
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Sjögren Sendromu.....	2
2.1.1 Tanım ve Tarihçe.....	2
2.1.2 Epidemiyoloji.....	3
2.1.3 Etyopatogenez.....	3
2.1.4 Klinik.....	5
2.1.5 Tanı.....	9
2.1.6 Labaratuvar.....	12
2.1.7 Tanı Testleri.....	13
2.1.8 Ayırıcı Tanı.....	14
2.1.9 Tedavi.....	15
2.2 Anksiyete ve Depresyon Kavramı, Sjögren Sendromu ile İlişkisi.....	16
2.2.1 Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği.....	17
2.3 Kinezyofobi.....	17
2.3.1 Tampa Kinezyofobi Ölçeği.....	18
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	18
3.1 İstatistiksel Analiz.....	19
4. BULGULAR.....	20

5. TARTIŞMA.....	31
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	33
7. KAYNAKLAR.....	35
8. EKLER.....	43



TABLULAR

- Tablo 1: Amerikan–Avrupa Konsensus Kriterleri (AECG).....**
- Tablo 2: Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) Sjögren Sınıflama Kriterleri-2012.....**
- Tablo 3: ACR / EULAR Sjögren Sınıflandırma Kriterleri 2016.....**
- Tablo 4: Sjögren Sendromu ayırıcı tanıları.....**
- Tablo 5: Hasta ve kontrol grubunun yaş dağılımı.....**
- Tablo 6: Sjögren hastalarının Hastalık Aktivite İndeksi, Kinezyofobi Tampa Ölçek Skoru, HAD Depresyon ve HAD Anksiyete Ölçek Skorlarının dağılımı.....**
- Tablo 7: Kontrol grubunun HAD Depresyon ve HAD Anksiyete Ölçek Skorlarının dağılımı.....**
- Tablo 8: Sjögren hastalarının HAD Depresyon ve HAD Anksiyete Ölçek Skorlarına ait grupların dağılımı.....**
- Tablo 9: Kontrol grubunun HAD Depresyon ve HAD Anksiyete Ölçek Skorlarına ait grupların dağılımı.....**
- Tablo 10: Tüm katılımcıların HAD Depresyon ve HAD Anksiyete Ölçek Skor gruplarının karşılaştırılması.....**
- Tablo 11: Sjögren hastalarının yaşı ile Hastalık Aktivite İndeksi, Kinezyofobi Tampa Ölçek Skoru, HAD Depresyon ve HAD Anksiyete Ölçek Skorlarının ilişkisi.....**
- Tablo 12: Sjögren hastalarının Hastalık Aktivite İndeksi ile Kinezyofobi Tampa Ölçek Skoru, HAD Depresyon ve HAD Anksiyete Ölçek Skorlarının ilişkisi.....**
- Tablo 13: Sjögren hastalarında Tampa Kinezyofobi Ölçek Skoru ile HAD Depresyon ve HAD Anksiyete Ölçek Skorlarının ilişkisi.....**
- Tablo 14: Kontrol grubunun yaşı ile HAD Depresyon ve HAD Anksiyete Ölçek Skorlarının ilişkisi.....**
- Tablo 15: Hasta ve kontrol gruplarında HAD Depresyon ve HAD Anksiyete Ölçek Skorlarının ilişkisi.....**
- Tablo 16: Sjögren hastalarının yaş grubuna göre Hastalık Aktivite İndeks Skoru, Kinezyofobi Tampa Ölçek Skoru, HAD Depresyon ve HAD Anksiyete Ölçek Skorlarının dağılımı.....**

Tablo 17: Sjögren hastalarının yaş grubuna göre Hastalık Aktivite İndeks Skoru, Kinezyofobi Tampa Ölçek Skoru, HAD Depresyon ve HAD Anksiyete Ölçek Skorlarının dağılımı.....

Tablo 18: Sjögren hastalarının Hastalık Aktivite İndeks Gruplarına göre Kinezyofobi Tampa Ölçek Skoru, HAD Depresyon ve HAD Anksiyete Ölçek Skorlarının dağılımı.....

Tablo 19: Sjögren hastalarının Hastalık Aktivite İndeks Gruplarına göre HAD Depresyon ve HAD Anksiyete Ölçek Skor gruplarının karşılaştırılması.....

Tablo 20: Sjögren hastalarının kullandığı ilaçlara göre Hastalık Aktivite İndeks Skoru, Kinezyofobi Tampa Ölçek Skoru, HAD Depresyon ve HAD Anksiyete Ölçek Skorlarının dağılımı.....

Tablo 21: Sjögren hastalarının kullandığı ilaçlara göre HAD Depresyon ve HAD Anksiyete Ölçek Skor gruplarının karşılaştırılması.....

Tablo 22: Hasta ve kontrol gruplarının HAD Depresyon ve HAD Anksiyete Ölçek Skorları ile karşılaştırılması.....

Tablo 23: Hasta ve kontrol gruplarının HAD Depresyon ve HAD Anksiyete Ölçek Skor grupları ile karşılaştırılması.....

Tablo 24: Sjögren hastalarının HAD Depresyon Ölçek Skoru gruplarına göre Hastalık Aktivite İndeks ve Kinezyofobi Tampa Ölçek Skorunun karşılaştırılması.....

Tablo 25: Sjögren hastalarının Anksiyete Ölçek Gruplarına göre Hastalık Aktivite İndeks ve Kinezyofobi Tampa Ölçek Skorunun karşılaştırılması.....

KISALTMALAR

ACR	: Amerikan Romatoloji Derneği
AECG	: Amerikan-Avrupa Konsensus Grubu
AIDS	: Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu
ANA	: Antinükleer antikor
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BUT	: Göz yaşı kırılma zamanı
CK	: Kreatin kinaz
CMV	: Sitomegalovirüs
CNS	: Santral sinir sistemi
C3	: Kompleman 3
C4	: Kompleman 4
DES	: Kuru göz sendromu
DLCO	: Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi
DM	: Diyabetes Mellitus
DSM-5	: Depresif ve Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı
EBV	: Ebstein-bar virüs
EMG	: Elektromiyelografi
ESSDAİ	: EULAR Sjögren Sendromu Hastalık Aktivite İndeksi
EULAR	: Avrupa Romatizma Birliği
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
GN	: Glomerülonefrit
HAD	: Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği
HCV	: Hepatit C virüsü
HDV	: Hepatit delta virüsü

HIV	: İnsan immün yetmezlik virüsü
HLA	: İnsan lökosit antijeni
HRCT	: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi
HTLV	: İnsan T-lenfotropik virüsü
IGG	: İmmünglobülin G
IGG4	: İmmünglobülin G4
IGM	: İmmünglobülin M
KCS	: Keratokonjonktivit Sicca
LAP	: Lenfadenopati
MHC	: Majör histo-uyumluluk kompleksi
PSS	: Primer Sjögren Sendromu
RA	: Romatoid Artrit
RF	: Romatoid faktör
SFT	: Solunum fonksiyon testi
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SPSS	: Sosyal bilimler için istatistik paketi
SS	: Sjögren Sendromu

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Sjögren sendromu (SS), azalmış lakrimal ve tükürük bezi fonksiyonu ile karakterize, kronik, çok sistemli inflamatuvar bir hastalıktır. Deri kuruluğu ve diğer mukozal yüzeyler dahil olmak üzere ek hastalık belirtileri de mevcut olabilir. Sistemik ekstraglandüler özellikler arasında artrit, nefrit, sitopeni, pnömonit ve vaskülit bulunur. Nörolojik belirtiler periferik nöropati, miyelopati ve bilişsel bozukluklardır. Diğer otoimmün bozukluklarla karşılaştırıldığında belirgin artmış lenfoma riski vardır. SS ekzokrin bezleri dışındaki birçok organı etkileyebilir; bunlara eklem ve santral sinir sistemi de dahildir. Sjögren sendromu, artralji ve (daha az sıklıkla) artrit ve ayrıca genellikle asemptomatik olan miyopati dahil olmak üzere hem eklem hem de kas belirtileriyle ilişkili olabilir. Yorgunluk ve depresyon ise SS'de en yaygın semptomlardan biridir, ancak patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Fakat depresyonun SS'de yorgunluk ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (1). Duygulanım bozuklukları, SS hastalarında en yaygın psikiyatrik rahatsızlıktır (2, 3). SS'de depresyonun patofizyolojik temeli bilinmemektedir; kronik hastalık stresine bir yanıt ve proinflamatuvar sitokinlerin nöral yollar üzerindeki etkisi öne sürülmüştür.

Literatüre bakıldığı zaman depresyonun hareket kısıtlılığına, hareket kısıtlılığının da depresyona yol açtığı, birbirilerini tetikledikleri görülmektedir. Sjögren hastalığına bakıldığında multisistemik tutulum olabilmektedir. Hastalığın kas ve eklem tutulumunda kinezyofobi, psikiyatrik etkilerinde ise anksiyete, depresyon ve yorgunluk sıklıkla görülmektedir. Bu çalışmanın amacı Sjögren hastalık aktivasyonu ile kinezyofobi ve anksiyete-depresyon arasındaki ilişkiyi analiz etmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 SJÖGREN SENDROMU

2.1.1 Tanım ve tarihçe

SS, azalmış gözyaşı ve tükürük bezi fonksiyonu ile karakterize, göz ve ağız kuruluğu ile seyreden kronik otoimmün inflamatuvar bir hastalıktır (4, 5). Ek olarak, çoklu organları ve organ sistemlerini etkileyen çeşitli başka hastalık belirtileri ortaya çıkabilir ve SS'nin klinik özellikleri, ekzokrin glandüler özellikler ve ektraglandüler özellikler olmak üzere iki geniş kategoriye ayrılabilir (6).

SS diğer hastalıklarla ilişkili olmayan primer ve diğer romatizmal durumlarla birlikte olan veya örtüşen sekonder şekilde ortaya çıkabilir (7). Romatoid artrit (RA) ve sistemik lupus eritematozus (SLE) SS ile ilişkili en yaygın hastalıklardır.

SS, en yaygın olarak 50'li ve 60'lı yaşlardaki kadınlarda görülür.

Sicca Sendromu SS ile eş anlamlıdır, mevcut tıp ders kitaplarında nadiren kullanılır. Altta yatan etiyolojiye ilişkin bir detay olmaksızın gözlerin ve ağzın kuruluğuna atıfta bulunan bir terim olan "sicca kompleksi" ile karıştırılmamalıdır.

Keratokonjonktivit Sicca (KCS) genellikle SS'nin oküler bulgularını belirtmek için kullanılır. Terim, İsveçli oftalmolog Henrik Sjögren tarafından 1933'te sendromun tanımında ortaya çıkmıştı (8).

Kuru Göz Sendromu (DES) ve disfonksiyonel gözyaşı sendromu, sulu gözyaşı eksikliğinden (örn., SS) ve aşırı buharlaşmadan (örn., meibomian bezi disfonksiyonu) kaynaklanabilen oküler kuruluğa neden olan durumları belirtmek için kullanılmıştır (9, 10).

Belirgin parotis ve lakrimal glandüler genişleme ile karakterize olan Mikulicz Sendromu, SS'den ve ayrıca immünoglobulin G4 (IgG4) ile ilişkili hastalık dahil olmak üzere diğer koşullardan kaynaklanabilir (11).

2.1.2 Epidemiyoloji

Klinik olarak anlamlı kuru gözü olan hastaların sadece küçük bir azınlığı (yaklaşık yüzde 10) SS'ye sahiptir. Ağırlıklı olarak kadınları etkilemektedir. Hastalığın kadın erkek arasındaki görülme oranı ise 9'a 1'dir.

En yüksek insidans oranları Avrupa ve Asya'dan yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Meta-analizdeki prevalans 100.000 kişide 43 (yüzde 0.043) olarak bulunmuştur (12). Diğer popülasyona dayalı çalışmalarda bildirilen yaygınlık oranları, kısmen vaka tespitindeki farklılıklarla ilişkili olarak yüzde 0,01 ila 0,09 arasında değişmektedir (13-15).

2.1.3 Etyopatogenez

Hastalığın etyolojik ajanı ve patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. SS etyolojisinde pek çok faktör suçlanmaktadır. Kalıtsal ve çevresel faktörler (ilaçlar, ultraviyole, enfeksiyonlar, hormonlar vb) suçlanmaktadır.

Genomun, majör histo-uyumluluk kompleksinin (MHC) hem içinde hem de dışında birçok farklı bölgesi, SS'ye duyarlılık sağlar, ancak popülasyonlar ve çalışmalar arasında farklılık gösterir (16, 17).

SS'li hastaların akrabalarında çeşitli otoimmün bozukluk riskinin artmasıyla birlikte SS geliştirmeye yönelik ailesel bir eğilim mevcuttur (18). SLE ve RA dahil olmak üzere SS ile birliktelik gösteren diğer otoimmün hastalıklarla ilgili çalışmalara dayalı olarak SS ile birlikte ek otoimmün bozukluk görülme oranının yaklaşık yüzde 20 olduğu tahmin edilmektedir (19, 20). Bu nedenle, SS patogenezinde epigenetik faktörlerin ve çevrenin önemli bir rolü olması muhtemeldir.

SS, insan lökosit antijeni (HLA)-DR bölgesindekiler de dahil olmak üzere MHC genleri içindeki en sağlam genetik ilişkiyi gösterir. Genel Kafkas popülasyonunun yüzde 20 ila 25'i genişletilmiş HLA-DR3, B8, DQ2 ve kompleman 4 (C4) null alel haplotipini gösterirken, bu haplotip SS'li Kafkas hastalarının yaklaşık yüzde 50'sinde mevcuttur (18). Bu birlikteliğin önemli ölçüde heterojenliği farklı etnik gruplar arasında gözlenmektedir (21).

Kadınlarda SS'nin çarpıcı baskınlığı (15 ila 20:1, kadın-erkek oranı), SLE, RA gibi diğer sistemik otoimmün hastalıklarda olduğu gibi, cinsiyet hormonlarının hastalığın gelişimindeki rolüne işaret eder. Kadınlarda SS'nin klinik başlangıcı en sık

menopozun başlangıcından hemen sonra yaşamın altıncı on yılındadır. Hastalığın başlangıç yaşı, üreme çağındaki kadınlarda sık görülen SLE ile keskin bir tezat oluşturur.

SS'nin karakteristik otoantikörleri klinik hastalık başlangıcından 18 yıl öncesine kadar saptanabilir (22), bu nedenle üreme çağındaki bir kadında otoimmün süreç başlayabilir; ancak östrojen seviyeleri menopoz başlangıcı ile ciddi bir seviyede düşene kadar sikka veya diğer semptomlar klinik olarak görülmez. Hayvan modellerinde, östrojen lakrimal ve tükürük bezi iltihabına karşı korurken, östrojen geri çekilmesi tükürük bezi epitel hücrelerinin apoptozunu teşvik eder (23). Düşük serum dehidroepiandrosteron ve dihidrotosteron konsantrasyonları da gösterilmiştir (24), androjenlerin SS patogeneğinde östrojene benzer koruyucu bir rolü olduğu tartışılmaktadır.

Birçok gözlem SS'nin patogeneğinde virüslerin bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Birçok hastada devam eden veya geçmiş viral enfeksiyonun kanıtı saptanabilir, ancak hedef dokularda yüksek seviyelerde virüs bulunmamıştır (25).

Ebstein-bar virüs (EBV) bazı SS hastalarının tükürük bezlerinde bulunan ektoepitel lenfoid yapılarda tanımlanabilir, ancak bu tür yapılardan yoksun SS glandüler dokusunda belirlenemez. Bu yapılar içindeki EBV ile enfekte olmuş plazma hücreleri, anti-Ro52 ve anti-La/SSB'ye karşı antikörler üretir (26). Bu bulgular, aktif EBV'nin otoreaktif B hücrelerinin yerel büyümesini ve farklılaşmasını etkilediği görüşünü desteklemektedir. En az üç virüs (insan T-lenfotropik virüsü [HTLV] tip I, insan immün yetmezlik virüsü [HIV] ve hepatit C virüsü [HCV]) SS'nin birçok özelliğini paylaşan klinik sendromlarla ilişkilidir (27, 28). Hepatit delta virüsü (HDV) primer sjögren sendromu (pSS) hastalarının yüzde 50'sinin tükürük bezlerinde saptanır ve farelerde pSS benzeri hastalığa neden olabilir (29).

Ekzokrin hastalığın histopatolojik özellikleri glandüler ve duktal atrofinin eşlik ettiği yaygın lenfositik infiltrasyonu içerir. Bu sızıntılar öncelikle kanalların çevresinde yer alır ve periduktal odaklara yol açar. Majör tükürük bezlerinde duktal epitel infiltrasyon eden B hücrelerinin varlığı ve ilişkili duktal epitel hiperplazisi ile tanımlanan lenfoepitelyal lezyonlar yaygındır (30-32).

SS'nin ektraglandüler belirtileri çeşitli patogenetik mekanizmalardan kaynaklanır (33). Bazıları karaciğer (örn., birincil biliyer kolanjit) ve böbrek (örn.,

interstisyel nefrit) gibi çeşitli organlardaki duktal epitel yapılarına odaklanan otoimmün kaynaklı inflamasyonu temsil eder. Bunlar tükürük ve gözyaşı bezlerinde meydana gelen iltihaplanmaya benzer ve nispeten stabil ve kronik olma eğilimindedir. Glomerülonefrit (GN) ve vaskülit gibi diğer ekstraplandüler belirtiler immün kompleks birikiminden kaynaklanır.

2.1.4 Klinik

Glandüler Tutulum

Kuru göz: SS hastalarında kuru gözlerin yaygın oküler semptomları arasında tahriş, kumlanma, kaşıntı, yabancı cisim hissi ve bulanık görme yer alır (34). SS'deki kuru göz, büyük ölçüde gözyaşının sulu bileşenindeki azalmadan kaynaklanır. Göz kuruluğu genellikle birkaç yıllık bir süre içinde sinsiye ortaya çıkar. Semptomlar değişkendir ve genellikle akşamları daha kötüdür. Kuru gözden kaynaklanan görmeyi tehdit eden komplikasyonlar arasında kornea erimesi, ülserasyon ve perforasyon yer alır, ancak neyse ki nadirdir.

Kuru ağız: SS'de kronik tükürük hipofonksiyonu bir takım karakteristik semptomlara ve oral bulgulara sahiptir. SS'li hastalar doğrudan ağız kuruluğundan ("kserostomi" olarak adlandırılır) veya yutma güçlüğü ve yiyeceklerin bukkal yüzeylere yapışması gibi komplikasyonlardan şikayet edebilir, bu da sıvı içmeden kraker gibi kuru yiyecekleri yeme sırasındaki zorluk ve yutma güçlüğü tanımlar. Ayrıca protezlerle ilgili sorunlar, tat değişiklikleri ve uzun süre sürekli konuşma güçlüğü de bildirebilirler. Hastaların yüzde 65'inde meydana gelen diş çürükleri, öncelikle dişlerin servikal kök ve kesici yüzeylerini etkiler (35, 36). Hastaların üçte birinden fazlasında oral kandidiyaz görülür (37-39). Sık boğaz temizleme, öksürük, substernal ağrı ve panik atakları simüle eden gece uyanmasına neden olabilen laringotrakeal reflüye neden olur (40, 41).

Oral kandidiyazis: Oral kandidiyaz SS'nin sık görülen bir komplikasyonudur, hastaların üçte birinden fazlasında ortaya çıkar (37-39). Semptomlar bazen yanma hissi ile birlikte ağrı ve baharatlı veya asitli yiyeceklere karşı hassasiyeti içerir (42).

Tükürük ve gözyaşı bezi büyümesi: Tükürük bezi büyümesi hastalığın seyri boyunca bir noktada SS olan hastaların yüzde 30 ila 50'sinde meydana gelir. Bezler genellikle sıkıdır, yaygın olarak büyümüştür ve hassas değildir. Bu değişiklikler en çok parotis bezlerinde görülür, ancak submandibular ve diğer bezler de aynı derecede

etkilenebilir. Tükürük bezi büyümesi kronik veya epizodik olabilir, şişmeyi takiben iki hafta içinde azalma olur.

Lakrimal bez büyümesi SS'nin nadir görülen bir özelliğidir (43), IgG4 ile ilişkili hastalık, sarkoidoz ve lenfomada daha sık görülür.

Lenfoma: Lenfoma SS'nin en ciddi komplikasyonlarından biridir; aynı yaştaki sağlıklı bir popülasyonla karşılaştırıldığında riskte beş ila dokuz katlık bir artış mevcuttur, hastaların yüzde 5 ila 10'unda meydana geldiği tahmin edilmektedir (44). Bu tümörler ekzokrin bezlerde, lenf düğümlerinde ve mukoza ile ilişkili lenfoid dokularda ortaya çıkabilir.

Ekstraglandüler tutulum

Cilt: SS'nin en sık görülen kutanöz özellikleri kuruluk ve bunun sekeli kaşıntıdır (45, 46). Kserozun SS hastalarının yüzde 31 ila 72'sinde meydana geldiği tahmin edilmektedir ve çoğunlukla alt ekstremiteleri ve aksiller bölgeyi etkileyen kuru, pullu cilt ile karakterizedir (45, 47).

Raynaud fenomeni SS'li hastaların yüzde 13 ila 30'unda görülmektedir (48, 49).

Kutanöz vaskülit primer SS'li hastaların yaklaşık yüzde 10'unda görülür (50-52). Tipik olarak küçük damar vaskülitinin tipik klinik belirtilerine yol açan kılcal damarları, arteriyelleri ve venülleri tutar. Palpabl purpura en yaygın belirtidir, ancak ürtiker lezyonları, maküller, papüller ve küçük ülserli alanlar da oluşabilir. Lezyonlar genellikle alt ekstremitelere dağılır, ancak ürtiker lezyonları bazen kollar, gövde ve hatta yüz üzerinde de görülebilir (53, 54).

SS ile ilişkili diğer kutanöz belirtiler; eritema nodozum, livedo reticularis, liken planus, vitiligo, frontal fibrozan alopesi, kutanöz amiloidoz, granuloma annulare, açısız keilitis, göz kapağı dermatitidir (6).

Kas ve iskelet sistemi: PSS'li hastaların yaklaşık yüzde 50'si, artrit kanıtı olsun veya olmasın artralji bildirir (55). Artropati genellikle simetrik, aralıklıdır, düz radyografilerde eroziv değildir ve deforme olmaz. Eller, bilekler ve dizler daha çok etkilenir (56). SS'de subklinik veya sinsi başlayan proksimal kas güçsüzlüğü ile karakterize hafif bir inflamatuvar miyopati oluşabilir. Miyopatinin bulunma sıklığı, aranma derecesine bağlıdır; bildirilen insidans yüzde 2,5 ila 47 arasında değişmektedir (57). Yorgunluk SS'de en sık görülen semptomlardan biridir, ancak patogenezi tam

olarak anlaşılammamıştır (58). SS'li hastalar genellikle ağız kuruluğu nedeniyle polidipsi ve poliüri ile sonuçlanan bir siklus ile uyku düzeninin bozulmasına bağlı olarak uyku bozukluklarından Őikayetçidir (59). Fibromiyalji de SS'de yorgunluğa neden olabilir; iki büyük SS kohortunda prevalansı yüzde 15 ila 31 arasında bulunmuştur (60, 61). 437 SS hastasından oluşan bir çalışmada, fibromiyaljili SS hastalarında, olmayanlara kıyasla daha yüksek bir yorgunluk ve artralji prevalansı tespit edilmiş, ancak serolojik anormallikler yoktu (61). Depresyonun ayrıca SS'de yorgunlukla ilişkili olduğu gösterilmiştir (62).

Tiroid hastalığı: Bir dizi çalışmada, pSS'li hastaların yüzde 10 ila 70'inde yapısal, hormonal veya tiroid otoantikör anormalliklerinin bazı biçimleri dahil olmak üzere tiroid hastalığı bulguları saptanmıştır ve otoimmün tiroidit en yaygın görülenidir (63).

Akciğerler: Hava yolları ve interstisyum SS'de akciğer hastalığının ilk hedefleridir (64-66). SS hastalarının yaklaşık yüzde 10 ila 20'sinde, klasik semptomlar ve anormal bir solunum fonksiyon testi veya akciğer grafisi ile tanımlanan klinik olarak anlamlı akciğer hastalığı vardır (66, 67). Bununla birlikte, çok daha fazla sayıda hastada solunum fonksiyon testleri, bronkoalveolar lavaj ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile saptanabilen akciğer anormallikleri vardır ve bazıları öksürük veya nefes darlığına neden olabilir.

Kardiyovasküler sistem: Kohort çalışmalarında arteriyel duvar kalınlaşması (subklinik aterosklerozun bir belirtici) (68), serebrovasküler olaylar, miyokard enfarktüsü (69-71), venöz tromboembolizm (70), hipertansiyon ve hipertrigliseridemi (72) SS'de sık karşılaşılan patolojilerdir.

Gastrointestinal sistem: Disfaji SS'de yaygındır (73), tükürük eksikliğinden başka mekanizmalar da olduğu savunulur. Faringeal disfonksiyon ve özofagus dismotilitesi de bildirilmiştir (74-76) ve otonomik disfonksiyonun bir sonucu olarak gastrik boşalma gecikebilir (77). Bulantı, epigastrik ağrı ve hazımsızlık diğer sık görülen semptomlardır (78). SS anormal biyokimyasal testler ve hepatik anormallikler ile ilişkilidir. Karaciğer fonksiyon testi anormallikleri hepatoselüler veya ağırlıklı olarak kolestatik olabilir ve hastaların yüzde 5 ila 26'sında kalıcıdır (79, 80). SS'de karaciğer fonksiyon bozukluğunun diğer nedenleri arasında HCV enfeksiyonu, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve ilaç toksisitesi yer alır (81).

Ürogenital sistem: İnterstisyel nefrit, renal tübüler asidoz, renal tübüler disfonksiyon ve glomerüler hastalık meydana gelebilir. Vulvovajinal kuruluk, kaşıntı ve disparoni gibi jinekolojik semptomlar yaygındır ve önemli bir morbidite kaynağı olabilir (82).

Vaskülit: Nadir de olsa poliarteritis nodosa'ya benzeyen orta büyüklükteki arterlerin nekrotizan vaskülitini geliştirebilir (83).

Nörolojik hastalık: SS'de periferik ve santral sinir sistemi anormallikleri dahil olmak üzere çeşitli nörolojik belirtiler ortaya çıkabilir. Periferik nöropati hastaların yaklaşık yüzde 10'unu etkiler.

Psikiyatrik hastalık: Duygulanım bozuklukları SS hastalarında en sık görülen psikiyatrik bozukluktur (84, 85). PSS hastalarından oluşan kohortlarda depresyon prevalansı yüzde 33 ila 49 olarak bulundu (85-87). SS'deki depresyonun patofizyolojik temeli bilinmemektedir; kronik hastalığın stresine bir yanıt ve proinflamatuar sitokinlerin nöral yollar üzerindeki etkisinin sonucu olduğu varsayılmaktadır (87).

2018'de yapılan bir çalışmada pSS hastalarında psikiyatrik hastalıkların, özellikle depresyon ve anksiyetenin, normal popülasyona göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (88).

Hematolojik sistem: SS'nin hematolojik belirtileri arasında sitopeniler özellikle hafif anemi ve lökopeni bulunur. Anemi yaklaşık yüzde 20 oranında görülür ve normokrom, normositer özelliktedir (50, 89, 90). Genellikle hafiftir ve kutanöz vaskülit, böbrek tutulumu, periferik nöropati ve kriyoglobulinemi gibi diğer ekstrasplandüler hastalık formlarının varlığı ile korelasyon gösterir (90). Lökopeni çalışmalarda yüzde 12 ila 22 oranında bildirilmiştir (89-92). Rutin kan sayımları çoğunlukla normaldir. Hastalığın seyri sırasında lökosit sayısı normal veya düşüktür. Çoğu zaman lökopeni hafiftir ve artan enfeksiyon oranı ile ilişkili değildir. Hafif trombositopeni (>50.000 hücre/mikroL) hastaların yüzde 5 ila 13'ünde mevcuttur (89, 90). Hipergamaglobulinemi SS'li hastalarda yaygındır ve prevalansın yüzde 36 ila 62 arasında değişmektedir (63, 90, 93). SS'li hastalarda monoklonal gamopatiler meydana gelir ve bir çalışmada hastaların yaklaşık yüzde 20'sinde tespit edilmiştir (90).

Lenfoma: SS'li hastalarda genel popülasyonla karşılaştırıldığında Hodgkin dışı lenfoma riskinde artış vardır; bu RA, SLE ve Çölyak hastalığı gibi çeşitli otoimmün hastalıklarda da görülür, ancak SS'de daha sıktır (94, 95). Bu risk hem primer hem de

sekonder SS için belirgindir. Hodgkin dışı lenfomanın yaşam boyu riski yaklaşık yüzde 5 ila 10 arasında değişmektedir (90, 96-99), bu da normal popülasyonunkinden 5 ila 44 kat daha fazladır (44, 51, 100, 101). Klinik, histopatolojik ve laboratuvar özellikleri lenfoma geliştirme riski yüksek olan SS hastalarını tanımlar (102). Kalıcı tükürük bezi büyümesi en önemli klinik risk faktörüdür. Diğerleri kutanöz vaskülit, lenfadenopati, splenomegali, glomerülonefrit ve kriyoglobulinemi gelişimini içerir (103). İlk hasta değerlendirmesi sırasında gerçekleştirilen labiyal tükürük bezi biyopsilerinde yüksek odak skoru ve germinal merkez benzeri yapıların varlığı lenfoma için riski artırır (104-106). Genelde lenfoproliferasyon glandüler doku ile sınırlı kalır ve malign transformasyona uğramaz. SS'den lenfomaya geçiş uzun yıllar gerektiren bir süreçtir. İki çalışmada lenfoma tanısı SS tanısından ortalama 6,5 ila 7,5 yıl sonra ortaya çıkmıştır (96, 98).

2.1.5 Tanı

Sınıflandırma kriterleri

SS ekzokrin glandüler disfonksiyon için altta yatan bir otoimmün kanıtların bulunduğu objektif bir oküler ve/veya oral kuruluk bulgusu olan kişilerde araştırılır. SS tanısı için çeşitli çalışma gruplarının farklı tanı kriterleri vardır.

2016 yılında Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ACR) ve Avrupa Romatizma Birliği (EULAR) SS'nin uluslararası konsensusla elde edilen sınıflandırması için yeni kriterleri onaylamıştır (107). ACR/EULAR kriterlerinin geliştirilmesinden önce en yaygın kullanılan kriterler 2002'de Amerikan-Avrupa Konsensus Grubu (AECG) önerileri (tablo 1) ve 2012 ACR sınıflandırma kriterleri (tablo 2) olmuştur.

AECG kriterleri sübjektif ve objektif olmak üzere altı maddeden oluşmaktadır. Sadece üç objektif maddeden oluşan bir başka kriter seti 2012 yılında klinik deneyler için bireylerin sınıflandırılması amacıyla geliştirilmiştir. (tablo 2)

Tablo 1: Amerikan–Avrupa Konsensus Kriterleri (AECG)

I. Oküler belirtiler, Aşağıdaki sorulardan en az birine olumlu yanıt:
1. En az üç aydır, günlük, inatçı, sıkıntılı kuru göz şikayetiniz var mı?
2. Gözlerde tekrarlayan kum veya çakıl hissi var mı?
3. Günde en az 3 kez suni gözyaşı kullanıyor musunuz?

II. Oral belirtiler, Aşağıdaki sorulardan en az birine olumlu yanıt:
1. En az üç aydır, günlük ağız kuruluğu hissi var mı?
2. Yetişkin olarak tekrarlayan ve inatçı tükürük bezi şişliği var mı?
3. Kuru gıdaları yutarken sık sık sıvı içecek içmeniz gerekiyor mu?
III. Oküler belirtiler, göz tutulumu nesnel kanıt olarak aşağıdaki iki testten en az biri için olumlu bir sonuç bulunması:
1. Anestezi olmadan yapılan Schirmer testi sonucu, (5 dakika \leq 5 mm)
2. Rose Bengal testi puanı veya diğer göz boya testleri skoru (\geq 4 van Bijsterveld puanlama sistemine göre)
IV. Histopatoloji: Minör tükürük bezinde (normal asinüs görünümü ile tespit edilen), uzman histopatolog tarafından gözlenen, fokal lenfositik siyaloadenit gözlenmesi. Fokus skorunun \geq 1 olması gerekmektedir. Fokus skoru normal görünümlü asinüs dokusuna komşu 4 mm ² bez dokusunda en az 50'den fazla lenfositin oluşturduğu odak sayısıdır.
V. Tükürük bezi tutulumu: Tükürük bezi tutulumu objektif delili olarak, aşağıdaki tanısal testlerin en az biri için olumlu bir sonuç gözlenmesi
1. Stimule edilmemiş tükürük miktarı (15 dakika \leq 1,5 ml)
2. Parotis siyalografisinde, ana kanallarda tıkanıklık olmadan diffüz sialektasis (punktat, kaviter veya destrüktif patern)
3. Tükürük bezi sintigrafisinde gecikmiş uptake, azalmış tükürük konsantrasyonu, gecikmiş atılım gözlenmesi
VI. Otoantikörler: Aşağıdaki otoantikörlerin serumda pozitifliği
1. Ro (SSA) ve La (SSB) antijenlerine karşı antikörlerin veya her ikisinin pozitifliği

Mevcut semptom ve bulguları açıklayacak ilişkili başka bir hastalık yokken yukarıdaki 6 kriterden dört tanesinin varlığı (bir pozitiflik mutlaka histoloji veya serolojide olacak) veya objektif kriterler olan III, IV, V ve VI maddelerinden herhangi üçünün pozitif olması durumunda primer SS tanısı konulmaktadır. İspat edilmiş bir konnektif doku hastalığı olup I veya II numaralı kriterlerin olması ve ek olarak III, IV, V numaralı kriterlerden ikisinin varlığı sekonder SS tanısını koydurmaktadır. Lenfoma, kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS), hepatit C enfeksiyonu, sarkoidoz, graft versus host hastalığı, baş veya boyuna radyoterapi uygulanmış olması, yarılanma ömrünün 4 katından daha kısa süre önce antikolinergik ilaç kullanılması durumunda kriterler belirleyici değildir.

Tablo 2: Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) Sjögren sınıflama kriterleri-2012

I. Aşağıdaki objektif özelliklerden en az 2'sinin bulunması
1. Pozitif serum anti-SSA/Ro ve/veya anti-SSB/La veya pozitif romatoid faktör ve ANA titresi >1:320
2. Tükrük bezi biyopsisinde fokal lenfositik siyalodenit saptanması. Fokus skoru > 1 fokus/4 mm ²
3. Oküler boyanma skorunun* > 3 olması ve beraberinde keratokonjonktivitis sikka varlığı
II. Aşağıdaki koşulların dışlanması
Baş ve boyun bölgesine radyasyon almış olmak Hepatit C enfeksiyonu Akkiz immün yetmezlik sendromu (AIDS) Sarkoidoz Amiloidoz Graft versus host hastalığı IgG4-ilişkili hastalık
* Oküler Boyanma Skoru: lissamin yeşili ve florosan kullanılarak korneal ve konjonktival hasarın saptandığı; Rose Bengal, Schirmer ve göz yaşı kırılma zamanı (BUT) testlerinin alternatifi olarak geliştirilmiş testtir.

Tablo 3: ACR / EULAR Sjögren sınıflandırma kriterleri 2016

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

Kriterler en az bir oküler veya oral kuruluk semptomu olan (ilk önce AECG kriterlerinin bileşenleri olan beş sorudan birine verilen cevapla tanımlanmıştır) veya glandüler genişlemeye veya karakteristik ekstraplandüler tutulum varlığından (EULAR

SS hastalık aktivite indeksinin en az bir alanındaki pozitif bir madde ile tanımlanır) şüphe duyulan bireye uygulanabilir. Toplam puan dört ve üstü ise hasta pSS'ye sahip olarak sınıflandırılır. Daha önceki kriterler için geçerli olduğu gibi hasta yalnızca ilk iki maddeden birine sahipse pSS'ye sahip olarak değerlendirilir. Her biri bir puan değerindeki diğer kriterler arasında anormal bir Schirmer testi, düşük tükürük akış hızı veya yüksek oküler yüzey boyama skoru bulunur (108, 109).

2.1.6 Laboratuvar

Hastalarda anemi ve lökopeni görülebilir; ancak sık değildir. Hastaların büyük çoğunluğunda hemoglobin değerleri normaldir. 11gr/dl'nin altındaki hemoglobin konsantrasyonlarının sıklığı %20 iken, 9 gr/dl'nin altında bir hemoglobin değeri saptanma ihtimali ise sadece %4 dür. Gelişen anemi genellikle normokrom normositer özellik gösterir. 4000/ mm³ ve altında lökosit sayımının görülme sıklığı ise % 15 olup, her üç seride birlikte düşüş görülme sıklığı %1'dir (110).

SS'li hastalarda en sık saptanan otoantikolar; antinükleer antikor (ANA), romatoid faktör (RF), Sjögren Sendromu antikor-A (anti-SS-A) ve Sjögren Sendromu antikor-B (anti-SS-B)'dir (110). Antikorların hastalığın klinik ve immünolojik özellikleri üzerine etkili oldukları düşünülmektedir. ANA pozitif SS'li hastalarda ANA negatif hastalara göre; Raynaud fenomeni ve artralji sıklığı ile RF, anti-SS-A ve anti-SS-B antikor pozitifliği daha sık görülmektedir. RF pozitif hastalarda kriyoglobulinemi ve vaskülit sıklığı daha fazladır. Ayrıca antiSS-A ve anti-SS-B pozitif hastalarda bulgular daha erken yaşta başlar. Bu hastalarda parotis sintigrafisi ve tükürük bezi biyopsilerinde anlamlı bulgu saptanma oranları, raynaud fenomeni, periferik nöropati, trombositopeni prevalansı ve RF pozitifliği antikor negatif hastalardan daha yüksektir (110). SS'li hastaların serumlarında gama globulin yüksekliği gözlenebilir (110). Gamma globulin artışları hastalığın erken dönemlerinde tespit edilebilir ve bu artış özellikle Ig G1 alt tipinde belirgindir (111).

Monoklonal immünoglobulin artışı da görülebilir ve artış IgG kappa ve IgG lambda tarzındadır. Nadir olarak serbest hafif zincir artışı görülebilir (110). Bir diğer önemli bulgu SS'li hastalarda kriyoglobulinemi varlığıdır. Bu artış genellikle mikst tipte monoklonal IgM kappa/poliklonal IgG şeklindedir. SS'de izlenen kryoglobulineminin lökositoklastik vaskülit, kompleman düzeylerinde düşüklük ve HCV enfeksiyonu ile

sıkı bir korelasyonu vardır. Bu sebeple kriyoglobulin seviyesi yüksek olan SS'li hastalarda anti-HCV antikoruna bakılması gerekir (112).

2.1.7 Tanı testleri

SS'nin tanısında çoğu kez bir takım spesifik testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Göz kuruluğunun saptanmasında kullanılan testler; Schirmer testi, Rose bengal testi, göz yaşı kırılma zamanı testidir. Anestezisiz yapılan Schirmer testinin 5 dk'da 5 mm'nin altında olması ve Rose bengal skorunun 4 ve üzerinde olması anlamlıdır (113, 114).

Ağız kuruluğu sialometri ile ölçülmektedir. Tükürük salgısının toplanması uyaranlı ya da uyaransız şekilde yapılabilir (115). Uyaransız tükürük salgısının 15 dakikada 1,5 ml'nin altında saptanması anlamlıdır (113, 114). Tükürük bezi kanallarının anatomik olarak değerlendirilmesi sialografi ile yapılır. Sialografide ana tükürük kanallarında herhangi bir tıkanıklık olmaksızın benekli, kaviter ya da destrüktif tarzda yaygın sialektazi olması SS için anlamlıdır. Fonksiyonel değerlendirme ise nükleer sintigrafi ile yapılmaktadır. Tükürük sintigrafisinde radyonükleit tükürük bezi içerisine alımında gecikme, bez içerisinde yoğunlaşmasında azalma veya atılımında gecikme SS için anlamlıdır (114). Histopatolojik değerlendirme alt dudaktan alınan tükürük bezi biopsisi ile yapılır. Normal görünümlü alt dudak mukozası altından alınan tükürük bezinde 4 mm²'lik alandaki mononükleer hücre odaklarının (fokus) sayısı değerlendirilir. Fokus en az 50 mononükleer hücrenin bir araya toplanmasına verilen isimdir. Fokus skorunun 1 ve üzerinde olması anlamlıdır (113, 114).

2.1.8 Ayırıcı tanı

Tablo 4: Sjögren Sendromu Ayırıcı Tanıları

GÖZ KURULUĞU	
Lakrimal bez inflamasyonu	Sarkoidoz Lenfoma IgG4 ilişkili hastalık Graft versus host hastalığı HCV enfeksiyonu
Lakrimal kanal obstrüksiyonu	Stevens -Johnson Sendromu Oküler skatrisyel pemfigoid
Oküler his kaybına sekonder reflex hiposekresyon	Korneal operasyon Kronik kontakt lens kullanımı Diyabetes mellitus
İlaçlar	Trisiklik ve diğer antidepresanlar Antihistaminikler
Meibomius gland disfonksiyonu	Akne rozesea Seboroik dermatid Atopik dermatid İzotretionin kullanımı Menapoz
Oküler yüzey bozuklukları	A vitamini eksikliği Topikal ilaçlar Kontakt lens kullanımı Alerjik konjonktivit
Yaş ilişkili glanduler fibrozis	
İdiopatik	
AĞIZ KURULUĞU	
İlaçlar	Antidepresan Antihistaminik Antikolinergik Diüretik Nöroleptik
Sistemik hastalıklar	Amiloidoz Sarkoidoz HIV ve HCV enfeksiyonu Kontrolsüz DM
Psikojenik	Anksiyete
Radyasyon tedavisi	Baş boyun kanserleri için ekstrenal beam tedavisi I-131, tiroit kanserleri için
TÜKÜRÜK BEZİ BÜYÜMESİ	
Genellikle tek taraflı	
Akut	Bakteriyel enfeksiyon Aktinomikoz Obstrüksiyon
Kronik	Kronik siyaladenit Primer neoplazm (adenom, adenokarsinom, lenfoma, mixed tükürük bezi tümörü)

Genellikle çift taraflı	
Akut	Akut viral infeksiyon (EBV, CMV, Koksaki A)
Kronik	Kronik viral infeksiyon (HIV, HCV) IgG4 ilişkili siyaladenit Amiloidoz Granülomatoz hastalıklar (sarkoidoz, tbc) HIV Hiperlipidemi Diyabetes Mellitus Alkol Malnutrisyon/ Anorexia, bulimia Akromegali

2.1.9 Tedavi

Sikka semptomlarının giderilmesi tedavide önceliği oluşturur (116). Kserostominin tedavisi zordur. Tükürük salınımını azaltan gıdaların tüketimi, sigara içimi ve antikolinergik ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır (117). Tükürük azlığı ağır düzeyde ise günde dört kez oral alınan kolinerjik pilokarpin hidroklorid sekresyonun artırılmasına yardımcı olabilir. Kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde kolinerjik ilaçlar dikkatli kullanılmalıdır (118). Sevimele alan hastalarda ise plaseboya göre semptomlarda, göz yaşı düzeyinde ve genel iyilik halinde istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler saptanmıştır (119).

Kuru göz tedavisinde suni göz yaşı kullanılır. Farklı akışkanlık ve koruyuculukta piyasada çok sayıda suni göz yaşı bulunmaktadır. Bikarbonat tamponlu elektrolit içeren sıvılar insan göz yaşının elektrolit içeriğini taklit etmektedir ve daha iyi sonuç vermektedir (117).

SS'li hastalarda oral kandidiyazis önemli bir sorundur. Tedavisinde topikal nistatin 200.000 ünite pastil olarak günde 4-5 kez veya klotrimaksazol 10 mg pastil şeklinde günde 5 kez kullanılabilir.

Hidroksiklorokin 6-8 mg/kg/gün şeklinde uygun dozda alındığında, SS'de görülen myalji, artralji ve lenfadenopatiyi geriletmekte etkilidir (120). Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlara dirençli hastalarda düşük doz metotreksat artralji ve myaljinin kontrolünde etkili olabilmektedir (121).

Sistemik kortikosteroidler (0.5-1 mg/kg/gün prednizon) ve siklofosfamid gibi immünsüpresif ilaçlar vaskülit, diffüz intersitisyel pnömonit, GN ve periferel nöropati gibi ciddi ekstrasplandüler tutulumların tedavisinde kullanılmaktadır (117).

2.2 Anksiyete ve Depresyon Kavramı, SS ile İlişkisi

Anksiyete, korkuya benzeyen bir duygudur ve kişi tarafından sanki kötü bir şey olacaktı gibi sebebi belli olmayan sıkıntı ya da endişe hissi olarak tanımlanabilir. Çoğu zaman iç sıkıntısı, kaygı, bunaltı gibi sözcüklerle ifade edilir. Aslında anksiyete, hayatta kalmaya yönelik olan bir savunma mekanizmasıdır ve olası tehlikelerden kişinin kendisini koruması, önlem alması için mevcuttur. Bu bağlamda anksiyetenin organizmayı uyarıcı, koruyucu ve motive edici özelliklerinden bahsedilebilir ancak bu sistemin gereğinden fazla kullanılması patolojiye neden olmaktadır. Anksiyetenin patolojik olarak değerlendirilmesi süresine, şiddetine ve kişinin işlevselliğini bozmasına bağlıdır. Anksiyetenin patolojik olarak yaşanması bireyde mesleki, ailevi ve ilişkisel alanlarda bozulmalara sebep olmaktadır (122).

Depresif sendromlar, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabında (DSM-5) tanımlanmıştır. Bu konudaki "majör depresyon" terimi, tek kutuplu depresyonu ifade eder.

Bir majör depresif sendrom veya epizod, birbirini izleyen en az iki hafta boyunca hemen hemen her gün ortaya çıkan aşağıdaki semptomlardan beşi veya daha fazlasıyla kendini gösterir. En az bir semptom ya depresif ruh hali ya da ilgi ya da zevk kaybıdır.

- Depresyon hali
- Faaliyetlerin çoğunda veya tamamında ilgi veya zevk kaybı
- Uykusuzluk veya hipersomnia
- İştahta veya kiloda değişiklik
- Psikomotor gerilik veya ajitasyon
- Düşük enerji
- Zayıf konsantrasyon
- Değersizlik veya suçluluk düşünceleri

- Ölüm veya intihar hakkında tekrarlayan düşünceler

Yapılan kesitsel bir çalışmada pSS hastalarının %33.8'inde anksiyete ve %36.9'unda depresyon olduğu saptandı. Eğitim, çalışma durumu, hastalık aktivitesi, yorgunluk, oküler yüzey hastalığı, ağız sağlığı, yutma bozuklukları ve anksiyete/depresyon arasında önemli korelasyon olduğu belirtildi. Bu hastalarda ağız sağlığı ve yutma bozukluklarının anksiyete ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu ortaya koyuldu, aynı zamanda yorgunluk ile depresyon arasında anlamlı bir ilişki vardı (88).

2.2.1 Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği

Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği (HAD) Zigmond ve Snaith (1983) tarafından hastada anksiyete ve depresyon yönünden riski belirlemek, düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek için geliştirilmiştir. Bedensel hastalığı olan hastalar ve birinci basamak sağlık hizmetlerine başvuranlar için tanı koymak amaçlı değil anksiyete ve depresyonu kısa sürede tanımlayıp risk grubunu belirlemek için kullanılır.

2.3 Kinezyofobi

Kinezyofobi, ağrılı yaralanma veya tekrar yaralanmadan kaynaklı yaralanabilirlik ihtimali nedeniyle duyulan; aşırı ve zayıflatıcı olup, akılcı olmayan aktivite ve hareket korkusu olarak tanımlanmaktadır (123). Akut ağrıdan kronik ağrıya giden süreçte odaklanması gereken bir faktör olduğu belirtilmiştir. Ağrılı bir deneyimin tehdit olarak yorumlandığında, bu aktivitenin daha fazla ağrıya veya yeniden sakatlanmaya sebep olabileceği gibi katastrofik bilişlerin oluşması 'Bilişsel korku önleme modeli' ile açıklanmıştır. Kişinin daha fazla ağrı ve sakatlık korkusu döngüsüne sıkışması uzun vadede sakatlığa, kullanmamaya ve depresyona sebep olabilecek kaçınma davranışı geliştirebilir (124).

2.3.1 Tampa Kinezyofobi Ölçeği

Tampa Kinezyofobi Ölçeği ağrı ile ilişkili korkuyu değerlendiren iki skaladan biridir.

Literatürde sıklıkla kullanılan bu ölçekte korku nedeniyle kaçınma, iş ile ilişkili aktivitelerde korku, hareket veya tekrar yaralanma korkusu esas alınmıştır (125, 126). Tampa akut ve kronik bel ağrısı, fibromyalji ve kas iskelet sistemi yaralanmaları ve whiplash ile ilişkili hastalıklarda kullanılır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma bir iç hastalıkları uzmanlık tez çalışmasıdır. Çalışmaya başlamadan önce, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 19/02/2021 tarih ve 2021/3123 karar sayılı onay alındı.

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi romatoloji polikliniğine başvuran 18 yaş üstü, bilinen başka kas iskelet sistemi ve psikiyatrik hastalığı olmayan 66 kadın Sjögren hastası olarak ve 47 herhangi bir hastalığı olmayan sağlıklı kadın kontrol grubu olarak alınmıştır. Çalışmaya katılan kişilerin herbirinden bilgilendirilme yapıldıktan sonra gönüllü onam formu alınmıştır.

Bu çalışmamızda hastalara 'EULAR Sjögren Sendromu Hastalık Aktivite İndeksi' (Bkz. Ek 1), 'Tampa Kinezyofobi Ölçeği' (Bkz. Ek 2) ve 'Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği' (Bkz. Ek 3) uygulanmıştır. Dosya taraması, fizik muayene ve genel sorgu yapılarak hastaların sjögren hastalık aktivite indeksi olan ESSDAI hesaplanmıştır. Kontrol grubuna ise 'Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği' uygulanmıştır. Hastalık aktivitesiyle kinezyofobi ve anksiyete-depresyon durumu karşılaştırılmıştır. Sjögren hastalarının anksiyete ve depresyon durumu ile kontrol grubunun anksiyete ve depresyon durumu karşılaştırılmıştır.

ESSDAI, SS hastalarında hastalık aktivitesini ölçmek için tasarlanmış EULAR konsensusun klinik aktivite indeksidir. 2010 yılında yayınlanan bu indeks 12 organa özgü bölgeyi kapsar. Puanlama değerlendirilen klinik parametrelere dayalı olarak yapılır. Her bölge ağırlığı oranında puanlandırılır. Teorik olarak maksimum ESSDAI skoru 123'tür (127).

Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği 1983 yılında Zigmond ve arkadaşları tarafından tıbbi bir hastalığı olan gruplarda duygu durum bozukluğunu taramak amacıyla geliştirilmiştir (128). Toplum ve hastane örnekleminde kolaylıkla kullanılabilir. Ölçeğin Türkiye’de geçerlilik güvenilirlik çalışması Aydemir ve ark. (1997) tarafından yapılmıştır. Toplam 14 sorudan yedisi (tek sayılar) anksiyeteyi ve yedisi (çift sayılar) depresyonu ölçmektedir. Yanıtlar dörtlü Likert biçiminde ve 0-3 arasında puanlanmaktadır. Ölçekte her maddenin puanlaması farklıdır. 1., 3., 5., 6., 8., 10., 11. ve 13. maddeler giderek azalan şiddet gösterirler ve puanlama 3, 2, 1, 0 biçimindedir. Öte yandan 2., 4., 7., 9., 12. ve 14. maddeler ise 0, 1, 2, 3, biçiminde puanlanırlar. Anksiyete alt ölçeği için 1., 3., 5., 7., 9., 11. ve 13. Maddeler toplanırken; depresyon alt ölçeği için 2., 4., 6., 8., 10., 12. ve 14. maddelerin puanları toplanır. Hastaların her iki alt ölçekten alabilecekleri en düşük puan 0, en yüksek puan 21’dir.

Kinezyofobi düzeyleri Tampa Kinezyofobi Ölçeği kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu skalanın Türkçe güvenilirlik ve geçerliliği kanıtlanmıştır (129, 130). Toplam puan 4, 8, 12 ve 16 maddelerinin puanlarının ters çevrilmesinden sonra hesaplandı. Bu test toplam 17 maddeden oluşur. Ölçekte 4 puanlık Likert puanlaması uygulanır. (1=Kesinlikle katılmıyorum 4=Tamamen katılıyorum). Testten toplam 17-68 arasında puan alınmaktadır. Alınan puanın artması kinezyofobi düzeyinin yüksek olması anlamına gelmektedir (129).

3.1 İstatistiksel Analiz

Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 paket programı ile analiz edildi.

Tanımlayıcı analizlerde kategorik veriler sayı (n) ve yüzde (%) kullanılarak, sayısal veriler ise ortalama±standart sapma, ortanca (1-3. Çeyrek), minimum-maximum, %95 güven aralığı, kullanılarak gösterildi.

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile incelendi. Bağımsız iki grupta normal dağılmayan sayısal verilerin analizi Mann Whitney U testi ile, ikiden fazla grupta normal dağılmayan sayısal verilerin analizi Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Kruskal Wallis testi anlamlı bulunan değişkenler için Post Hoc analizi kullanıldı ve Dunn Bonferoni düzeltmesi yapıldı.

İki sayısal değişken arasındaki ilişki, Spearman Korelasyon analizi ile incelendi. Korelasyon ilişkileri için: $r = 0,05-0,30$ ise düşük veya önemsiz korelasyon, $r = 0,30-0,40$ ise düşük-orta derecede korelasyon, $r = 0,40-0,60$ ise orta derecede korelasyon, $r = 0,60-0,70$ ise İyi derecede korelasyon, $r = 0,70-0,75$ ise çok iyi derecede korelasyon, $r = 0,75-1,00$ ise mükemmel korelasyon olarak kabul edildi.

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare (χ^2) testi kullanıldı.

Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması $51,51 \pm 11,27$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması $49,40 \pm 12,91$ yıl olarak tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubunun yaş dağılımı Tablo 1'de verildi.

Tablo 5: Hasta ve Kontrol Grubunun Yaş Dağılımı

	Ortalama \pm SS	Min-Max	%95 CI
Yaş (yıl) (n=113)	$50,63 \pm 11,97$	23,00-75,00	48,40-52,86
Yaş (yıl)			
Hasta (n=66)	$51,51 \pm 11,27$	23,00-75,00	48,74-54,28
Kontrol (n=47)	$49,40 \pm 12,91$	32,00-75,00	45,61-53,19

Sjögren hastalarının hastalık aktivite indeksleri (ESSDAİ skoru), Tampa ölçek skoru ve hastane anksiyete ve depresyon ölçek skorunun (HAD Depresyon, HAD Anksiyete) dağılımı Tablo 2'de sunuldu. ESSDAİ skoru ortancası 4,50 (2,00-8,00), Tampa ölçek skoru ortancası 39,50 (37,75-42,25) olarak bulundu.

Çalışmamızda da ESSDAİ skoru >0 olan hasta oranı %80,4 olarak bulundu.

Tablo 6: Sjögren Hastalarının Hastalık Aktivite İndeksi, Kinezyofobi Tampa Ölçek Skoru, HAD Depresyon ve HAD Anksiyete Ölçek Skorlarının Dağılımı

	Ortanca (1.-3. çeyrek)	Min-Max
ESSDAİ Skoru	4,50 (2,00-8,00)	0,00-23,00
Tampa Ölçek Skoru	39,50 (37,75-42,25)	30,00-51,00
HAD Depresyon Ölçek Skoru	5,50 (2,00-9,25)	0,00-21,00
HAD Anksiyete Ölçek Skoru	9,00 (4,00-13,00)	0,00-19,00

Kontrol grubunun HAD depresyon ölçek skoru ortancası 6,00 (3,00-8,00), ve HAD anksiyete ölçek skoru ortancası 8,00 (4,00-11,00) dağılımı Tablo 3’te sunuldu.

Tablo 7: Kontrol Grubunun HAD Depresyon ve HAD Anksiyete Ölçek Skorlarının Dağılımı

	Ortanca (1.-3. çeyrek)	Min-Max
HAD Depresyon Ölçek Skoru	6,00 (3,00-8,00)	0,00-15,00
HAD Anksiyete Ölçek Skoru	8,00 (4,00-11,00)	0,00-15,00

Çalışmaya alınan tüm hasta ve kontrol grubunun HAD depresyon ve anksiyete ölçek skorları 0-7 arası normal, 8-10 arası sınırdaki ve ≥ 11 olanlar yüksek olarak gruplandı. HAD depresyon ve anksiyete ölçek skor gruplarının dağılımı Tablo 8’de özetlendi. Sjögren hastalarının HAD anksiyete skoru %42,4’ünün (n=28) normal, %42,4’ünün (n=28) yüksek olarak tespit edildi Hastaların %60,6’sının (n=40) HAD depresyon ölçek skoru normal iken, %18,2’sinin (n=12) skoru yüksek tespit edildi.

Tablo 8: Sjögren Hastalarının HAD Depresyon ve HAD Anksiyete Ölçek Skorlarına Ait Grupların Dağılımı

	n	%
HAD Depresyon Ölçek Skoru		
Normal	40	60,6
Sınırdaki	14	21,2
Yüksek	12	18,2
HAD Anksiyete Ölçek Skoru		
Normal	28	42,4
Sınırdaki	10	15,2
Yüksek	28	42,4

Kontrol grubunun HAD depresyon ve anksiyete ölçek skor gruplarının dağılımı Tablo 9’da sunuldu. Kontrol grubunun %72,3’inin (n=34) HAD depresyon ölçek skoru normal iken, %44,7 ‘ünün (n=21) HAD anksiyete grubu normal olarak görüldü.

Tablo 9: Kontrol Grubunun HAD Depresyon ve HAD Anksiyete Ölçek Skorlarına Ait Grupların Dağılımı

	n	%
HAD Depresyon Ölçek Skoru		
Normal	34	72,3
Sınırdaki	8	17
Yüksek	5	10,6
HAD Anksiyete Ölçek Skoru		
Normal	21	44,7
Sınırdaki	13	27,7
Yüksek	13	27,7

Çalışmamızda Sjögren hastalarında yüksek anksiyete ve depresyon skoru görülme oranları sırasıyla %42,4 ve %18,2 iken bu oranlar kontrol grubunda sırasıyla %27,7 ve %10,6 olarak sonuçlanmıştır.

Tüm katılımcıların HAD depresyon ve HAD anksiyete skor gruplarının karşılaştırılması Tablo 10’da yapıldı. Anksiyete ölçek skor gruplarına göre depresyon ölçek skor gruplarının dağılımı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p=0,024$). Bu fark; anksiyetesi yüksek olan katılımcıların diğer anksiyete gruplarına göre daha yüksek oranda normal depresyon grubunda bulunmasından kaynaklanıyordu.

Tablo 10: Tüm katılımcıların HAD Depresyon ve HAD Anksiyete Ölçek Skor Gruplarının Karşılaştırılması

	Anksiyete Ölçek Skoru			χ^2	p
	Normal	Sınırdaki	Yüksek		
Depresyon Ölçek Skoru					
Normal	39 (52,7)	16 (21,6)	19 (25,7)	11,212	0,024
Sınırdaki	6 (27,3)	4 (18,2)	12 (54,5)		
Yüksek	4 (23,5)	3 (17,6)	10 (58,8)		

Çalışmaya dahil edilen Sjögren hastalarının yaşı ile ESSDAİ, Tampa kinezyofobi ölçek skoru, HAD depresyon ve HAD anksiyete ölçek skorlarının ilişkisi Tablo 11’de incelendi. Yaş ile bu değişkenler arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 11: Sjögren Hastalarının Yaşı ile Hastalık Aktivite İndeksi, Tampa Kinezyofobi Ölçek Skoru, HAD Depresyon ve HAD Anksiyete Ölçek Skorlarının İlişkisi

Yaş	r	p
ESSDAİ Skoru	0,068	0,589
Tampa Ölçek Skoru	0,184	0,138
HAD Depresyon Ölçek Skoru	-0,001	0,994
HAD Anksiyete Ölçek Skoru	-0,043	0,735
HAD Depresyon Ölçek Skor Grubu	-0,020	0,873
HAD Anksiyete Ölçek Skor Grubu	-0,097	0,438

Sjögren hastalarının hastalık aktivite indeksi ESSDAİ ile Tampa kinezyofobi ölçek skoru, HAD depresyon ve HAD anksiyete Ölçek skorlarının ilişkisi Tablo 12’de incelendi. ESSDAİ ile bu değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 12: Sjögren Hastalarının Hastalık Aktivite İndeksi ile Tampa Kinezyofobi Ölçek Skoru, HAD Depresyon ve HAD Anksiyete Ölçek Skorlarının İlişkisi

ESSDAİ Skoru	r	p
Tampa Ölçek Skoru	-0,066	0,601
HAD Depresyon Ölçek Skoru	-0,005	0,967
HAD Anksiyete Ölçek Skoru	-0,004	0,976
HAD Depresyon Ölçek Skor Grubu	0,045	0,722
HAD Anksiyete Ölçek Skor Grubu	-0,031	0,803

Sjögren hastalarının Tampa kinezyofobi ölçek skoru ile HAD depresyon ve HAD anksiyete ölçek skorlarının ilişkisi Tablo 13'te incelendi. Tampa skoru ile HAD depresyon ölçek skoru, HAD anksiyete ölçek skoru ve HAD anksiyete grupları arasında pozitif yönde anlamlı düşük-orta derece korelasyon, HAD depresyon grupları ile pozitif yönde anlamlı düşük-önemsiz düzeyde korelasyon belirlendi (p değerleri sırasıyla; p=0,007, p=0,005, p= 0,010, p=0,049).

Tablo 13: Sjögren Hastalarında Tampa Kinezyofobi Ölçek Skoru ile HAD Depresyon ve HAD Anksiyete Ölçek Skorlarının İlişkisi

Tampa Ölçek Skoru	r	p
HAD Depresyon Ölçek Skoru	0,327	0,007
HAD Anksiyete Ölçek Skoru	0,338	0,005
HAD Depresyon Ölçek Skor Grubu	0,243	0,049
HAD Anksiyete Ölçek Skor Grubu	0,315	0,010

Kontrol grubunun yaşı ile HAD depresyon ve HAD anksiyete ölçek skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (p>0,05) (Tablo 14).

Tablo 14: Kontrol Grubunun Yaşı ile HAD Depresyon ve HAD Anksiyete Ölçek Skorlarının İlişkisi

Yaş	r	p
HAD Depresyon Ölçek Skoru	-0,012	0,925
HAD Anksiyete Ölçek Skoru	-0,015	0,903
HAD Depresyon Ölçek Skor Grubu	-0,056	0,653
HAD Anksiyete Ölçek Skor Grubu	-0,039	0,757

Hasta ve kontrol gruplarında bakılan HAD depresyon ve HAD anksiyete ölçek skorları arasında pozitif yönde orta derecede anlamlı korelasyon tespit edildi ($p=0,001$) (Tablo 15).

Tablo 15: Hasta ve Kontrol Gruplarında HAD Depresyon ve HAD Anksiyete Ölçek Skorlarının İlişkisi

Hasta Grubunda HAD Depresyon Ölçek Skoru	r	p
HAD Anksiyete Ölçek Skoru	0,464	0,001
Kontrol Grubunda HAD Depresyon Ölçek Skoru	r	p
HAD Anksiyete Ölçek Skor Grubu	0,460	0,001

Sjögren hastaları yaşlarına göre <40 ve ≥ 40 olarak iki gruba ayrıldı. Bu yaş gruplarına göre hastaların ESSDAİ skoru, Tampa kinezyofobi ölçek skoru, HAD depresyon ve HAD anksiyete ölçek skorlarının dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmedi ($p>0,05$) (Tablo16).

Tablo 16: Sjögren Hastalarının Yaş Grubuna Göre Hastalık Aktivite İndeks Skoru, Tampa Kinezyofobi Ölçek Skoru, HAD Depresyon ve HAD Anksiyete Ölçek Skorlarının Dağılımı

	Yaş <40	Yaş ≥ 40	z	p
	Ortanca (1.-3. çeyrek)	Ortanca (1.-3. çeyrek)		
ESSDAİ Skoru	4,00 (0,00-9,50)	5,00 (2,00-8,00)	-0,084	0,933
Tampa Ölçek Skoru	40,00 (34,50-41,00)	39,00 (38,00-43,00)	-1,751	0,080
Depresyon Ölçek Skoru	5,00 (0,50-10,00)	6,00 (2,00-9,00)	-0,104	0,918
Anksiyete Ölçek Skoru	12,00 (10,50-13,00)	8,00 (3,50-12,50)	-0,638	0,523

Araştırmaya dâhil edilen kontrol grubu yaşlarına göre <40 ve ≥ 40 olarak iki gruba ayrıldı. Bu yaş gruplarına göre kontrol grubunun HAD depresyon ve HAD anksiyete ölçek skorlarının dağılımı Tablo 17’de verildi. Yaş grubuna göre depresyon ve anksiyete ölçek skorları arasında istatistiksel bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 17: Kontrol Grubunun Yaş Grubuna Göre HAD Depresyon ve HAD Anksiyete Ölçek Skorlarının Dağılımı

	Yaş <40 Ortanca (1.-3. çeyrek)	Yaş ≥ 40 Ortanca (1.-3. çeyrek)	z	p
Depresyon Ölçek Skoru	3,50 (2,00-6,25)	6,00 (3,50-9,00)	-1,964	0,005
Anksiyete Ölçek Skoru	8,00 (5,75-10,75)	8,00 (3,50-11,00)	-0,233	0,815

Sjögren hastalarının hastalık aktivite indeks skoru <5 ve ≥5 olarak gruplandı. Bu ESSDAİ gruplarına göre Tampa kinezyofobi ölçek skoru, HAD depresyon ve HAD anksiyete ölçek skorlarının dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi. (p>0,05) (Tablo18).

Tablo 18: Sjögren Hastalarının Hastalık Aktivite İndeks Gruplarına göre Tampa Kinezyofobi Ölçek Skoru, HAD Depresyon ve HAD Anksiyete Ölçek Skorlarının Dağılımı

	ESSDAİ<5 Ortanca (1.-3. çeyrek)	ESSDAİ≥5 Ortanca (1.-3. çeyrek)	z	p
Tampa Ölçek Skoru	40,00 (38,00-44,00)	39,00 (36,50-42,00)	-0,934	0,350
Depresyon Ölçek Skoru	5,00 (1,50-10,00)	7,00 (3,00-9,00)	-0,952	0,341
Anksiyete Ölçek Skoru	9,00 (3,50-13,00)	7,00 (4,00-12,50)	-0,251	0,802

Sjögren hastalarının ESSDAİ gruplarına göre HAD depresyon ve HAD anksiyete ölçek skorlarının dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p>0,05) (Tablo19).

Tablo 19: Sjögren Hastalarının Hastalık Aktivite İndeks Gruplarına Göre HAD Depresyon ve HAD Anksiyete Ölçek Skor Gruplarının Karşılaştırılması

	ESSDAİ<5 n (%)	ESSDAİ≥5 n (%)	χ^2	p
Depresyon Ölçek Skoru				
Normal	23 (57,5)	17 (42,5)		
Sınırdaki	4 (28,6)	10 (71,4)	3,471	0,176
Yüksek	6 (50,0)	6 (50,0)		
Anksiyete Ölçek Skoru				
Normal	11 (39,3)	17 (60,7)	4,886	0,087
Sınırdaki	8 (80,0)	2 (20,0)		
Yüksek	14 (50,0)	14 (50,0)		

Sjögren hastaları ek tedavi alıp almamalarına göre gruplandırıldı. Bu tedavi gruplarına göre hastalık aktivite indeksi skoru, Tampa kinezyofobi ölçek skoru, HAD depresyon ve HAD anksiyete Ölçek skorlarının dağılımı Tablo 20 ile verildi. Tedavi gruplarına göre bu değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 20: Sjögren Hastalarının Kullandığı İlaçlara Göre Hastalık Aktivite İndeksi Skoru, Tampa Kinezyofobi Ölçek Skoru, HAD Depresyon ve HAD Anksiyete Ölçek Skorlarının Dağılımı

	Sadece Sjögren İlaç Kullanımı Ortanca (1.-3. çeyrek)	Sjögren+Ek Hastalık İlaç Kullanımı Ortanca (1.-3. çeyrek)	z	p
ESSDAİ Skoru	5,00 (1,50-8,25)	4,00 (2,00-8,50)	-0,257	0,797
Tampa Ölçek Skoru	39,00 (36,75-42,00)	40,00 (38,50-43,00)	-0,960	0,337
Depresyon Ölçek Skoru	6,00 (2,75-9,00)	5,00 (2,00-11,00)	-0,278	0,781
Anksiyete Ölçek Skoru	9,50 (6,75-12,25)	8,00 (3,00-14,00)	-0,775	0,439

Sjögren hastalarının tedavi gruplarına göre HAD depresyon ve HAD anksiyete ölçek skor gruplarında istatistiksel bir fark belirlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 21).

Tablo 21: Sjögren Hastalarının Kullandığı İlaçlara Göre HAD Depresyon ve HAD Anksiyete Ölçek Skor Gruplarının Karşılaştırılması

	Sadece Sjögren İlaç Kullanımı n (%)	Sjögren+Ek Hastalık İlaç Kullanımı n (%)	χ^2	p
Depresyon Ölçek Skoru				
Normal	26 (68,4)	12 (31,6)	3,173	0,205
Sınırdaki	11 (78,6)	3 (21,4)		
Yüksek	5 (45,5)	6 (54,5)		
Anksiyete Ölçek Skoru				
Normal	16 (61,5)	10 (38,5)	0,524	0,769
Sınırdaki	7 (70,0)	3 (30,0)		
Yüksek	19 (70,4)	8 (29,6)		

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol gruplarında HAD depresyon ve HAD anksiyete ölçek skorlarının dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 22).

Tablo 22: Hasta ve Kontrol Gruplarının HAD Depresyon ve HAD Anksiyete Ölçek Skorları ile Karşılaştırılması

	Hasta Ortanca (1.-3. çeyrek)	Kontrol Ortanca (1.-3. çeyrek)	z	p
Depresyon Ölçek Skoru	5,50 (2,00-9,25)	6,00 (3,00-8,00)	-0,207	0,836
Anksiyete Ölçek Skoru	9,00 (4,00-13,00)	8,00 (4,00-11,00)	-1,124	0,261

Hasta ve kontrol gruplarında HAD depresyon ve HAD anksiyete ölçek skor gruplarının dağılımı Tablo 23'te verildi. Hasta ve kontrol grubuna göre HAD depresyon ve HAD anksiyete Ölçek skor grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 23: Hasta ve Kontrol Gruplarının HAD Depresyon ve HAD Anksiyete Ölçek Skor Grupları ile Karşılaştırılması

	Hasta n (%)	Kontrol n (%)	χ^2	p
Depresyon Ölçek Skoru				
Normal	40 (54,1)	34 (45,9)	1,863	0,394
Sınırdaki	14 (63,6)	8 (36,4)		
Yüksek	12 (70,6)	5 (29,4)		
Anksiyete Ölçek Skoru				
Normal	28 (57,1)	21 (42,9)	3,792	0,150
Sınırdaki	10 (43,5)	13 (56,5)		
Yüksek	28 (68,3)	13 (31,7)		

Araştırmadaki Sjögren hastalarının Depresyon Ölçek skor gruplarına göre hastalık aktivite indeksi ve Tampa kinezyofobi ölçek skorunun karşılaştırılması Tablo 24’te sunuldu. Depresyon skor gruplarına göre ESSDAİ ve Tampa ölçek skoru arasında istatistiksel bir fark görülmedi ($p>0,05$).

Tablo 24: Sjögren Hastalarının HAD Depresyon Ölçek Skoru Gruplarına Göre Hastalık Aktivite İndeksi ve Tampa Kinezyofobi Ölçek Skorunun Karşılaştırılması

	Depresyon skoru 0-7 Ortanca (1.-3. çeyrek)	Depresyon skoru 8-10 Ortanca (1.-3. çeyrek)	Depresyon skoru ≥ 11 Ortanca (1.-3. çeyrek)	χ^2	p
ESSDAİ Skoru	4,00 (2,00-7,75)	8,00 (2,00-12,25)	4,50 (0,00-6,75)	4,714	0,095
Tampa Ölçek Skoru	39,00 (37,00-41,00)	40,00 (35,75-43,50)	41,50 (39,00-43,70)	3,818	0,148

Sjögren hastalarının anksiyete ölçek skor gruplarına göre hastalık aktivite indeksi ve Tampa kinezyofobi ölçek skorunun karşılaştırılması Tablo 25’te verildi. Anksiyete skor gruplarına göre ESSDAİ skorunun dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,096$). Tampa ölçek skorunun anksiyete skor gruplarına göre dağılımı istatistiksel olarak farklı bulundu ($p=0,023$). Bu fark anksiyete skor grubu 0-7 olan

hastaların Tapma ölçek skorunun, anksiyete skoru ≥ 11 olan hastalardan daha düşük olmasından kaynaklanmaktaydı ($p = 0,027$).

Tablo 25: Sjögren Hastalarının Anksiyete Ölçek Gruplarına Göre Hastalık Aktivite İndeks ve Tampa Kinezyofobi Ölçek Skorunun Karşılaştırılması

	Anksiyete skoru 0-7 Ortanca (1.-3. çeyrek)	Anksiyete skoru 8-10 Ortanca (1.-3. çeyrek)	Anksiyete skoru ≥ 11 Ortanca (1.-3. çeyrek)	χ^2	p
ESSDAİ Skoru	5,00 (2,00-8,75)	2,00 (0,00-4,25)	4,50 (2,00-8,75)	4,679	0,096
Tampa Ölçek Skoru	39,00 (36,00- 41,00)	39,00 (36,75- 41,50)	41,00 (39,00- 44,75)	7,502	0,023

5. TARTIŞMA

Sjögren hastalarının hastalık aktivite indeksi ESSDAİ ile HAD depresyon ve HAD anksiyete ölçek skorlarının ilişkisi incelendi, ESSDAİ ile bu değişkenler arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Çalışmamıza benzer olarak, 105 hasta ve 72 kontrolle yine Türkiye’de yapılan bir çalışmada ESSDAİ ile HAD anksiyete ve depresyon ölçekleri skorları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştı (131).

Sjögren hastalarının hastalık aktivite indeksi ESSDAİ ile Tampa kinezyofobi ölçek skoru ilişkisi incelendiğinde, ESSDAİ ile bu skor arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Güncel literatür taramamıza göre, ESSDAİ ile Tampa kinezyofobi ölçek skoru ilişkisinin araştırıldığı bir çalışma bulamadık. Bizim bilgilerimize göre çalışmamız bu alanda literatürdeki ilk çalışmadır. ESSDAİ ile kinezyofobi arasında belirgin bir ilişki olmamasının nedeni ESSDAİ skorlamasının sadece kas iskelet sistemi ve eklem şikayetlerinden oluşmaması, skorun hesaplanmasında lenfadenopati, renal fonksiyonlar, hemogram, akciğer tutulumu gibi birçok ek faktöre bağlı olarak hesaplanmasıdır. Örneğin; eklem problemi olmayan bir hastanın akciğer tutulumu ya da cilt tutulumu nedeni ile ESSDAİ skoru yüksek çıkarken bu kinezyofobi oluşturmamaktadır.

Literatürde 160 pSS hastası ve 170 sağlıklı kontrol ile yapılan bir çalışmada HADS kullanılmış ve pSS hastalarında depresyon ve anksiyete yaygınlığının sırasıyla %36.9 ve %33.8 olduğu, pSS hastalarında sağlıklı insanlara göre depresyon ve anksiyete görülme olasılığının anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (88). 21 çalışmanın incelendiği bir meta-analiz çalışmasında pSS hastalarında depresyon ve anksiyete sıklığının sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede daha fazla olduğu saptanmıştır (132). Tayvan’da yapılan bir çalışmada, 2000 ve 2012 yılları arasında yeni pSS tanısı alan 688 hasta, pSS dışı otoimmün tanılı 3440 hasta ve yeni teşhis edilen 1302 RA’lı hastanın depresif bozukluk, anksiyete bozukluğu, uyku bozukluğu, bipolar bozukluk, şizofreni bozukluğu gibi psikiyatrik bozuklukları kıyaslanmıştır. PSS tanılı hastalarda depresif bozukluk, anksiyete bozukluğu, uyku bozuklukları diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek görüldüğü, bipolar bozukluk ve şizofreni bozukluğu açısından ise gruplar arasında istatistiksel anlamda bir fark olmadığı belirtilmiştir (133). 1917 hastayı içeren bir çalışmada pSS hastalarında depresyon prevalansı ve şiddeti sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır (133). Gazi Üniversitesi’nde yapılan bir çalışmada ise pSS hastalarında

depresyon sıklığı sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır (134). Ege Üniversitesinde yapılan bir çalışmada pSS hastalarında HADS kullanılmış ve sağlıklı kontrol grubuna göre anksiyete ve depresyon skorları anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. PSS hastalarının % 30' unda anksiyete skorları, %31,1'inde depresyon skorları yüksek saptanmıştır (135).

Çalışmamızda Sjögren hastaları ve kontrol grubunun anksiyete ve depresyon skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Bunun nedeni hasta sayısının az olması olabilir. Hasta sayısı daha fazla olsaydı anlamlı bir fark tespit edilebilirdi. Hasta sayısının az olduğu başka bir çalışma olan, İngiltere'de 40 pSS tanılı hasta ve 40 sağlıklı kontrol ile yapılan çalışmada anksiyete bozukluğu açısından istatistiksel anlamda bir fark saptanmamıştır (136). Yaptığımız çalışmada Sjögren hastalarında yüksek anksiyete ve depresyon skoruna sahip birey oranları sırasıyla %42,4 ve %18,1 iken bu oranlar kontrol grubunda sırasıyla %27,6 ve %10,6 olarak sonuçlanmıştır. Sjögren hastalarında Sjögren hastalığı olmayan bireylere göre anksiyete ve depresyon oransal olarak daha fazla görülmekle beraber anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tüm katılımcıların HAD depresyon ve HAD anksiyete skor gruplarının karşılaştırılması sonucu anksiyete ölçek skor gruplarına göre depresyon ölçek skor gruplarının dağılımı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulundu. Bu fark; anksiyetesi yüksek olan katılımcıların diğer anksiyete gruplarına göre daha yüksek oranda normal depresyon grubunda bulunmasından kaynaklanıyordu. Burada dikkat edilmesi gereken nokta; çalışmamızda hem hasta hem de kontrol grubunda anksiyetenin depresyona göre daha yaygın olarak görüldüğünün saptanmış olmasıdır.

Çalışmamızda ESSDAİ skorlarına göre düşük hastalık aktivitesine sahip hastalar (%51,5) ile orta ve yüksek hastalık aktivitesine sahip hastalar (%48,5) arasında Tampa kinezyofobi ölçek skoru, HAD depresyon ve HAD anksiyete ölçek skoru dağılımında anlamlı bir fark bulamadık.

2016'da Karadeniz Teknik Üniversitesi ve Pamukkale Üniversitesi tarafından yapılan total kalça ve diz artroplastili hastalarda kinezyofobinin erken dönem fonksiyonel ve psikolojik sonuçlar ile ilişkisinin incelendiği bir çalışmada anksiyete seviyesi ve kinezyofobi arasında anlamlı bir ilişki varken, depresyon seviyesi arasında anlamlı bir ilişki yoktu (137). Çalışmamızda Sjögren hastalarının Tampa kinezyofobi

ölçek skoru ile HAD anksiyete ve depresyon ölçek skoru arasında pozitif yönde anlamlı derece korelasyon belirlendi. Bu pozitif ilişki anksiyete ve kinezyofobi arasında belirgin olarak izlendi. Depresyon ve kinezyofobi arasında ise düşük-önemsiz bir korelasyon saptandı. Düşük anksiyete skoruna sahip hastaların ortalama Tampa ölçek skoru 39, orta anksiyete skoruna sahip hastaların ortalama Tampa ölçek skoru 39 ve yüksek anksiyete skoruna sahip hastaların Tampa ölçek skoru ortalaması 41 olarak hesaplandı.

Yüksek anksiyete ile kinezyofobi arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptandı. Kinezyofobi ve anksiyete arasındaki anlamlı ilişki karşılıklı olarak değerlendirildi. İki durumun da birbirlerinin tetikleyicisi olduğu düşünülmekle beraber daha çok kinezyofobinin anksiyete düzeyini arttırdığı fikri edinildi.

Çalışmaya dahil edilen Sjögren hastalarının yaşı ile ESSDAİ, Tampa kinezyofobi ölçek skoru, HAD depresyon ve HAD anksiyete ölçek skorlarının ilişkisi incelendiğinde yaş ile bu değişkenler arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda ESSDAİ ile Tampa kinezyofobi ölçek skoru arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Bunun nedeni ESSDAİ kriterlerinin çoğunluğunu oluşturan faktörlerin kas-iskelet sistemi harici sistemler ile ilgili olması olabilir.

ESSDAİ ile HAD anksiyete ve HAD depresyon ölçek skorları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sjögren hastalarının ve kontrol grubunun yüksek anksiyete ve depresyon ölçek skorları arasında istatistiksel bir fark tespit edilmedi. Bunun nedeni hasta sayısının az olması olabilir.

Çalışmamızda Sjögren hastalarının Tampa kinezyofobi ölçek skoru ile HAD anksiyete ölçek skoru arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptandı. Kinezyofobinin anksiyeteyi, anksiyetenin kinezyofobiyi tetiklediği düşünüldü.

Sjögren hastalarında ve kontrol grubunda HAD depresyon ve HAD anksiyete ölçek skorları arasında korelasyon saptandı. Depresyon ve anksiyetenin birbirini tetiklediği düşünüldü.

Sjögren hastalarında artmış anksiyete aynı zamanda kinezyofobi ile de ilişkilidir. Sjögren hastalarında depresyon ve anksiyete durumunun göz ardı edilmemesi, psikiyatri bölümüne zamanında yönlendirilmeleri önerilir.

ESSDAİ skorlaması ile kinezyofobi ve anksiyete-depresyon ilişkisine dair daha çok çalışma yapılması önerilir.



7. KAYNAKLAR

1. Tripp NH, Tarn J, Natasari A, Gillespie C, Mitchell S, Hackett KL, et al. Fatigue in primary Sjögren's syndrome is associated with lower levels of proinflammatory cytokines. *RMD open*. 2016;2(2):e000282.
2. Malinow K, Molina R, Gordon B, Selnes O, Provost T, Alexander E. Neuropsychiatric dysfunction in primary Sjögren's syndrome. *Annals of internal medicine*. 1985;103(3):344-50.
3. Harboe E, Tjensvoll AB, Maroni S, Gøransson LG, Greve OJ, Beyer MK, et al. Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and primary Sjögren syndrome: a comparative population-based study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(10):1541-6.
4. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjögren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(3):347-54.
5. Pertovaara M, Korpela M, Uusitalo H, Pukander J, Miettinen A, Helin H, et al. Clinical follow up study of 87 patients with sicca symptoms (dryness of eyes or mouth, or both). *Annals of the rheumatic diseases*. 1999;58(7):423-7.
6. Asmussen K, Andersen V, Bendixen G, Schiødt M, Oxholm P. A new model for classification of disease manifestations in primary Sjögren's syndrome: evaluation in a retrospective long-term study. *Journal of internal medicine*. 1996;239(6):475-82.
7. Kollert F, Fisher BA. Equal rights in autoimmunity: is Sjögren's syndrome ever 'secondary'? *Rheumatology (Oxford, England)*. 2020;59(6):1218-25.
8. Utine CA. Kuru göz oluşum mekanizması ve sınıflandırılması. *MN Oftalmoloji*. 2016;23(Suppl 1):1-8.
9. Behrens A, Doyle JJ, Stern L, Chuck RS, McDonnell PJ, Azar DT, et al. Dysfunctional tear syndrome: a Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea*. 2006;25(8):900-7.
10. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *The ocular surface*. 2007;5(2):75-92.
11. Yamamoto M, Takahashi H, Ohara M, Suzuki C, Naishiro Y, Yamamoto H, et al. A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. *Modern rheumatology*. 2006;16(6):335-40.
12. Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(11):1983-9.
13. Thomas E, Hay EM, Hajeer A, Silman AJ. Sjögren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact. *British journal of rheumatology*. 1998;37(10):1069-76.
14. Maldini C, Seror R, Fain O, Dhote R, Amoura Z, De Bandt M, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in a French multiracial/multiethnic area. *Arthritis care & research*. 2014;66(3):454-63.
15. Gøransson LG, Haldorsen K, Brun JG, Harboe E, Jonsson MV, Skarstein K, et al. The point prevalence of clinically relevant primary Sjögren's syndrome in two Norwegian counties. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2011;40(3):221-4.
16. Lessard CJ, Li H, Adrianto I, Ice JA, Rasmussen A, Grundahl KM, et al. Variants at multiple loci implicated in both innate and adaptive immune responses are associated with Sjögren's syndrome. *Nature genetics*. 2013;45(11):1284-92.
17. Li Y, Zhang K, Chen H, Sun F, Xu J, Wu Z, et al. A genome-wide association study in Han Chinese identifies a susceptibility locus for primary Sjögren's syndrome at 7q11.23. *Nature genetics*. 2013;45(11):1361-5.
18. Foster H, Walker D, Charles P, Kelly C, Cavanagh G, Griffiths I. Association of DR3 with susceptibility to and severity of primary Sjögren's syndrome in a family study. *British journal of rheumatology*. 1992;31(5):309-14.

19. Lee WS, Yoo WH. Primary Sjögren's syndrome in monozygotic twins. *International journal of rheumatic diseases*. 2014;17(5):578-9.
20. Cobb BL, Lessard CJ, Harley JB, Moser KL. Genes and Sjögren's syndrome. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2008;34(4):847-68, vii.
21. Taylor KE, Wong Q, Levine DM, McHugh C, Laurie C, Doheny K, et al. Genome-Wide Association Analysis Reveals Genetic Heterogeneity of Sjögren's Syndrome According to Ancestry. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2017;69(6):1294-305.
22. Jonsson R, Theander E, Sjöström B, Brokstad K, Henriksson G. Autoantibodies present before symptom onset in primary Sjögren syndrome. *Jama*. 2013;310(17):1854-5.
23. Brandt JE, Priori R, Valesini G, Fairweather D. Sex differences in Sjögren's syndrome: a comprehensive review of immune mechanisms. *Biology of sex differences*. 2015;6:19.
24. Porola P, Virkki L, Przybyla BD, Laine M, Patterson TA, Pihakari A, et al. Androgen deficiency and defective intracrine processing of dehydroepiandrosterone in salivary glands in Sjögren's syndrome. *The Journal of rheumatology*. 2008;35(11):2229-35.
25. Triantafyllopoulou A, Moutsopoulos H. Persistent viral infection in primary Sjogren's syndrome: review and perspectives. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2007;32(3):210-4.
26. Croia C, Astorri E, Murray-Brown W, Willis A, Brokstad KA, Sutcliffe N, et al. Implication of Epstein-Barr virus infection in disease-specific autoreactive B cell activation in ectopic lymphoid structures of Sjögren's syndrome. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2014;66(9):2545-57.
27. Nakamura H, Kawakami A. What is the evidence for Sjögren's syndrome being triggered by viral infection? Subplot: infections that cause clinical features of Sjögren's syndrome. *Current opinion in rheumatology*. 2016;28(4):390-7.
28. Ghrenassia E, Martis N, Boyer J, Burel-Vandenbos F, Mekinian A, Coppo P. The diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome (DILS). A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015;59:19-25.
29. Weller ML, Gardener MR, Bogus ZC, Smith MA, Astorri E, Michael DG, et al. Hepatitis Delta Virus Detected in Salivary Glands of Sjögren's Syndrome Patients and Recapitulates a Sjögren's Syndrome-Like Phenotype in Vivo. *Pathogens & immunity*. 2016;1(1):12-40.
30. Pijpe J, Kalk WW, van der Wal JE, Vissink A, Kluin PM, Roodenburg JL, et al. Parotid gland biopsy compared with labial biopsy in the diagnosis of patients with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2007;46(2):335-41.
31. Ihrler S, Zietz C, Sendelhofert A, Riederer A, Löhns U. Lymphoepithelial duct lesions in Sjögren-type sialadenitis. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 1999;434(4):315-23.
32. van Ginkel MS, Haacke EA, Bootsma H, Arends S, van Nimwegen JF, Verstappen GM, et al. Presence of intraepithelial B-lymphocytes is associated with the formation of lymphoepithelial lesions in salivary glands of primary Sjögren's syndrome patients. *Clinical and experimental rheumatology*. 2019;37 Suppl 118(3):42-8.
33. Oxholm P, Asmussen K. Primary Sjögren's syndrome: the challenge for classification of disease manifestations. *Journal of internal medicine*. 1996;239(6):467-74.
34. Vivino FB, Bunya VY, Massaro-Giordano G, Johr CR, Giattino SL, Schorpion A, et al. Sjogren's syndrome: An update on disease pathogenesis, clinical manifestations and treatment. *Clinical immunology (Orlando, Fla)*. 2019;203:81-121.
35. Daniels TE, Silverman S, Jr., Michalski JP, Greenspan JS, Sylvester RA, Talal N. The oral component of Sjögren's syndrome. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*. 1975;39(6):875-85.
36. Berman N, Vivino F, Baker J, Dunham J, Pinto A. Risk factors for caries development in primary Sjogren syndrome. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2019;128(2):117-22.
37. van der Reijden WA, Vissink A, Veerman EC, Amerongen AV. Treatment of oral dryness related complaints (xerostomia) in Sjögren's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 1999;58(8):465-74.

38. Rhodus NL, Bloomquist C, Liljemark W, Bereuter J. Prevalence, density, and manifestations of oral *Candida albicans* in patients with Sjögren's syndrome. *The Journal of otolaryngology*. 1997;26(5):300-5.
39. Tapper-Jones L, Aldred M, Walker DM. Prevalence and intraoral distribution of *Candida albicans* in Sjögren's syndrome. *Journal of clinical pathology*. 1980;33(3):282-7.
40. Belafsky PC, Postma GN. The laryngeal and esophageal manifestations of Sjögren's syndrome. *Current rheumatology reports*. 2003;5(4):297-303.
41. Postma GN, Belafsky PC, Aviv JE, Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux testing. *Ear, nose, & throat journal*. 2002;81(9 Suppl 2):14-8.
42. Soto-Rojas AE, Villa AR, Sifuentes-Osornio J, Alarcón-Segovia D, Kraus A. Oral manifestations in patients with Sjögren's syndrome. *The Journal of rheumatology*. 1998;25(5):906-10.
43. Parkin B, Chew JB, White VA, Garcia-Briones G, Chhanabhai M, Rootman J. Lymphocytic infiltration and enlargement of the lacrimal glands: a new subtype of primary Sjögren's syndrome? *Ophthalmology*. 2005;112(11):2040-7.
44. Nocturne G, Mariette X. Sjögren Syndrome-associated lymphomas: an update on pathogenesis and management. *British journal of haematology*. 2015;168(3):317-27.
45. Roguedas AM, Misery L, Sassolas B, Le Masson G, Pennec YL, Youinou P. Cutaneous manifestations of primary Sjögren's syndrome are underestimated. *Clinical and experimental rheumatology*. 2004;22(5):632-6.
46. Provost TT, Watson R. Cutaneous manifestations of Sjögren's syndrome. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 1992;18(3):609-16.
47. Orgeolet L, Foulquier N, Misery L, Redou P, Pers JO, Devauchelle-Pensec V, et al. Can artificial intelligence replace manual search for systematic literature? Review on cutaneous manifestations in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2020;59(4):811-9.
48. Kraus A, Caballero-Urbe C, Jakez J, Villa AR, Alarcón-Segovia D. Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. Association with other extraglandular manifestations. *The Journal of rheumatology*. 1992;19(10):1572-4.
49. García-Carrasco M, Sisó A, Ramos-Casals M, Rosas J, de la Red G, Gil V, et al. Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. Prevalence and clinical characteristics in a series of 320 patients. *The Journal of rheumatology*. 2002;29(4):726-30.
50. Baimpa E, Dahabreh IJ, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Hematologic manifestations and predictors of lymphoma development in primary Sjögren syndrome: clinical and pathophysiologic aspects. *Medicine*. 2009;88(5):284-93.
51. Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, Mandl T, Manthorpe R, Jacobsson LT. Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65(6):796-803.
52. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Perez-De-Lis M, Jimenez I, Blanco MJ, Bove A, et al. Sjögren syndrome or sjögren disease? The histological and immunological bias caused by the 2002 criteria. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2010;38(2-3):178-85.
53. Fox RI, Liu AY. Sjögren's syndrome in dermatology. *Clinics in dermatology*. 2006;24(5):393-413.
54. Ramos-Casals M, Anaya JM, García-Carrasco M, Rosas J, Bové A, Claver G, et al. Cutaneous vasculitis in primary Sjögren syndrome: classification and clinical significance of 52 patients. *Medicine*. 2004;83(2):96-106.
55. Pease CT, Shattles W, Barrett NK, Maini RN. The arthropathy of Sjögren's syndrome. *British journal of rheumatology*. 1993;32(7):609-13.
56. Amezcua-Guerra LM, Hofmann F, Vargas A, Rodriguez-Henriquez P, Solano C, Hernández-Díaz C, et al. Joint involvement in primary Sjögren's syndrome: an ultrasound "target area approach to arthritis". *BioMed research international*. 2013;2013:640265.

57. Lindvall B, Bengtsson A, Ernerudh J, Eriksson P. Subclinical myositis is common in primary Sjögren's syndrome and is not related to muscle pain. *The Journal of rheumatology*. 2002;29(4):717-25.
58. Barendregt PJ, Visser MR, Smets EM, Tulen JH, van den Meiracker AH, Boomsma F, et al. Fatigue in primary Sjögren's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 1998;57(5):291-5.
59. Gudbjörnsson B, Broman JE, Hetta J, Hällgren R. Sleep disturbances in patients with primary Sjögren's syndrome. *British journal of rheumatology*. 1993;32(12):1072-6.
60. Torrente-Segarra V, Corominas H, Sánchez-Piedra C, Fernández-Castro M, Andreu JL, Martínez-Taboada VM, et al. Fibromyalgia prevalence and associated factors in primary Sjögren's syndrome patients in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology registry (SJOGRENSER). *Clinical and experimental rheumatology*. 2017;35 Suppl 105(3):28-34.
61. Choi BY, Oh HJ, Lee YJ, Song YW. Prevalence and clinical impact of fibromyalgia in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clinical and experimental rheumatology*. 2016;34(2 Suppl 96):S9-13.
62. Howard Tripp N, Tarn J, Natasari A, Gillespie C, Mitchell S, Hackett KL, et al. Fatigue in primary Sjögren's syndrome is associated with lower levels of proinflammatory cytokines. *RMD open*. 2016;2(2):e000282.
63. Bloch KJ, Buchanan WW, Wohl MJ, Bunim JJ. SJOEGREN'S SYNDROME. A CLINICAL, PATHOLOGICAL, AND SEROLOGICAL STUDY OF SIXTY-TWO CASES. *Medicine*. 1965;44:187-231.
64. Matsuyama N, Ashizawa K, Okimoto T, Kadota J, Amano H, Hayashi K. Pulmonary lesions associated with Sjögren's syndrome: radiographic and CT findings. *The British journal of radiology*. 2003;76(912):880-4.
65. Moyron-Quiroz JE, Rangel-Moreno J, Kusser K, Hartson L, Sprague F, Goodrich S, et al. Role of inducible bronchus associated lymphoid tissue (iBALT) in respiratory immunity. *Nature medicine*. 2004;10(9):927-34.
66. Hatron PY, Tillie-Leblond I, Launay D, Hachulla E, Fauchais AL, Wallaert B. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*. 2011;40(1 Pt 2):e49-64.
67. Kreider M, Highland K. Pulmonary involvement in Sjögren syndrome. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2014;35(2):255-64.
68. Yong WC, Sanguaneko A, Upala S. Association between primary Sjogren's syndrome, arterial stiffness, and subclinical atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical rheumatology*. 2019;38(2):447-55.
69. Bartoloni E, Baldini C, Schillaci G, Quartuccio L, Priori R, Carubbi F, et al. Cardiovascular disease risk burden in primary Sjögren's syndrome: results of a population-based multicentre cohort study. *Journal of internal medicine*. 2015;278(2):185-92.
70. Mofors J, Holmqvist M, Westermark L, Björk A, Kvarnström M, Forsblad-d'Elia H, et al. Concomitant Ro/SSA and La/SSB antibodies are biomarkers for the risk of venous thromboembolism and cerebral infarction in primary Sjögren's syndrome. *Journal of internal medicine*. 2019;286(4):458-68.
71. Yong WC, Sanguaneko A, Upala S. Association between primary Sjögren's syndrome, cardiovascular and cerebrovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2018;36 Suppl 112(3):190-7.
72. Juarez M, Toms TE, de Pablo P, Mitchell S, Bowman S, Nightingale P, et al. Cardiovascular risk factors in women with primary Sjögren's syndrome: United Kingdom primary Sjögren's syndrome registry results. *Arthritis care & research*. 2014;66(5):757-64.
73. Ebert EC. Gastrointestinal and hepatic manifestations of Sjogren syndrome. *Journal of clinical gastroenterology*. 2012;46(1):25-30.
74. Ramirez-Mata M, Pena Ancira FF, Alarcon-Segovia D. Abnormal esophageal motility in primary Sjögren's syndrome. *The Journal of rheumatology*. 1976;3(1):63-9.

75. Palma R, Freire A, Freitas J, Morbey A, Costa T, Saraiva F, et al. Esophageal motility disorders in patients with Sjögren's syndrome. *Digestive diseases and sciences*. 1994;39(4):758-61.
76. Rhodus NL, Colby S, Moller K, Bereuter J. Quantitative assessment of dysphagia in patients with primary and secondary Sjögren's syndrome. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 1995;79(3):305-10.
77. Imrich R, Alevizos I, Bebris L, Goldstein DS, Holmes CS, Illei GG, et al. Predominant Glandular Cholinergic Dysautonomia in Patients With Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2015;67(5):1345-52.
78. Maury CP, Törnroth T, Teppo AM. Atrophic gastritis in Sjögren's syndrome. Morphologic, biochemical, and immunologic findings. *Arthritis and rheumatism*. 1985;28(4):388-94.
79. Skopouli FN, Barbatis C, Moutsopoulos HM. Liver involvement in primary Sjögren's syndrome. *British journal of rheumatology*. 1994;33(8):745-8.
80. Kaplan MJ, Ike RW. The liver is a common non-exocrine target in primary Sjögren's syndrome: a retrospective review. *BMC gastroenterology*. 2002;2:21.
81. Ramos-Casals M, Sánchez-Tapias JM, Parés A, Forns X, Brito-Zerón P, Nardi N, et al. Characterization and differentiation of autoimmune versus viral liver involvement in patients with Sjögren's syndrome. *The Journal of rheumatology*. 2006;33(8):1593-9.
82. Lehrer S, Bogursky E, Yemini M, Kase NG, Birkenfeld A. Gynecologic manifestations of Sjögren's syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1994;170(3):835-7.
83. Scofield RH. Vasculitis in Sjögren's Syndrome. *Current rheumatology reports*. 2011;13(6):482-8.
84. Malinow KL, Molina R, Gordon B, Selnes OA, Provost TT, Alexander EL. Neuropsychiatric dysfunction in primary Sjögren's syndrome. *Annals of internal medicine*. 1985;103(3):344-50.
85. Harboe E, Tjensvoll AB, Maroni S, Gøransson LG, Greve OJ, Beyer MK, et al. Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and primary Sjögren syndrome: a comparative population-based study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(10):1541-6.
86. Segal BM, Pogatchnik B, Holker E, Liu H, Sloan J, Rhodus N, et al. Primary Sjogren's syndrome: cognitive symptoms, mood, and cognitive performance. *Acta neurologica Scandinavica*. 2012;125(4):272-8.
87. Westhoff G, Dörner T, Zink A. Fatigue and depression predict physician visits and work disability in women with primary Sjögren's syndrome: results from a cohort study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2012;51(2):262-9.
88. Cui Y, Xia L, Zhao Q, Chen S, Gu Z. Anxiety and depression in primary Sjögren's syndrome: a cross-sectional study. *BMC psychiatry*. 2018;18(1):1-8.
89. Malladi AS, Sack KE, Shiboski SC, Shiboski CH, Baer AN, Banushree R, et al. Primary Sjögren's syndrome as a systemic disease: a study of participants enrolled in an international Sjögren's syndrome registry. *Arthritis care & research*. 2012;64(6):911-8.
90. Ramos-Casals M, Font J, Garcia-Carrasco M, Brito MP, Rosas J, Calvo-Alen J, et al. Primary Sjögren syndrome: hematologic patterns of disease expression. *Medicine*. 2002;81(4):281-92.
91. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, Moutsopoulos HM. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2000;29(5):296-304.
92. Brito-Zerón P, Soria N, Muñoz S, Bové A, Akasbi M, Belenguer R, et al. Prevalence and clinical relevance of autoimmune neutropenia in patients with primary Sjögren's syndrome. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2009;38(5):389-95.
93. Martinez-Lavin M, Vaughan JH, Tan EM. Autoantibodies and the spectrum of Sjögren's syndrome. *Annals of internal medicine*. 1979;91(2):185-90.
94. Ekström Smedby K, Vajdic CM, Falster M, Engels EA, Martínez-Maza O, Turner J, et al. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood*. 2008;111(8):4029-38.

95. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Archives of internal medicine*. 2005;165(20):2337-44.
96. Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, Moutsopoulos HM. Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjögren's Syndrome. *Arthritis and rheumatism*. 1999;42(8):1765-72.
97. Janin A, Morel P, Quiquandon I, Farre I, Hatron PY, Bauters F, et al. Non-Hodgkin's lymphoma and Sjögren's syndrome. An immunopathological study of 113 patients. *Clinical and experimental rheumatology*. 1992;10(6):565-70.
98. Zufferey P, Meyer OC, Grossin M, Kahn MF. Primary Sjögren's syndrome (SS) and malignant lymphoma. A retrospective cohort study of 55 patients with SS. *Scandinavian journal of rheumatology*. 1995;24(6):342-5.
99. Papageorgiou A, Ziogas DC, Mavragani CP, Zintzaras E, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM, et al. Predicting the outcome of Sjogren's syndrome-associated non-hodgkin's lymphoma patients. *PloS one*. 2015;10(2):e0116189.
100. Lazarus MN, Robinson D, Mak V, Møller H, Isenberg DA. Incidence of cancer in a cohort of patients with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2006;45(8):1012-5.
101. Kassin SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, Hoover R, Kimberly RP, Budman DR, et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Annals of internal medicine*. 1978;89(6):888-92.
102. Giannouli S, Voulgarelis M. Predicting progression to lymphoma in Sjögren's syndrome patients. *Expert review of clinical immunology*. 2014;10(4):501-12.
103. Voulgarelis M, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Mortality in Sjögren's syndrome. *Clinical and experimental rheumatology*. 2008;26(5 Suppl 51):S66-71.
104. Risselada AP, Kruize AA, Goldschmeding R, Lafeber FP, Bijlsma JW, van Roon JA. The prognostic value of routinely performed minor salivary gland assessments in primary Sjögren's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(8):1537-40.
105. Theander E, Vasaitis L, Baecklund E, Nordmark G, Warfvinge G, Liedholm R, et al. Lymphoid organisation in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(8):1363-8.
106. Haacke EA, van der Vegt B, Vissink A, Spijkervet FKL, Bootsma H, Kroese FGM. Germinal centres in diagnostic labial gland biopsies of patients with primary Sjögren's syndrome are not predictive for parotid MALT lymphoma development. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(10):1781-4.
107. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(1):9-16.
108. Vitali C, Del Papa N. Classification criteria for Sjögren's syndrome. *Sjögren's Syndrome*. 2016:47-60.
109. Shiboski S, Shiboski C, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis care & research*. 2012;64(4):475-87.
110. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, del Pino-Montes J, et al. Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine*. 2008;87(4):210-9.
111. Hay E, Freemont A, Kay R, Bernstein R, Holt P, Pumphrey R. Selective polyclonal increase of immunoglobulin G1 subclass: a link with Sjögren's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 1990;49(6):373-7.
112. Baer AN, Medrano L, McAdams-DeMarco M, Gniadek TJ. Association of anticentromere antibodies with more severe exocrine glandular dysfunction in sjögren's syndrome: analysis of the

- sjögren's international collaborative clinical alliance cohort. *Arthritis care & research*. 2016;68(10):1554-9.
113. Baimpa E, Dahabreh IJ, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Hematologic manifestations and predictors of lymphoma development in primary Sjögren syndrome: clinical and pathophysiologic aspects. *Medicine*. 2009;88(5):284-93.
 114. Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, Mandl T, Manthorpe R, Jacobsson LT. Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65(6):796-803.
 115. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Perez-De-Lis M, Jimenez I, Blanco M-J, Bove A, et al. Sjögren syndrome or Sjögren disease? The histological and immunological bias caused by the 2002 criteria. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2010;38(2-3):178-85.
 116. Moutsopoulos H, Vlachoyiannopoulos P. What would I do if I had Sjogren's syndrome. *Rheumatol Rev*. 1993;2:17-23.
 117. Delalande S, De Seze J, Fauchais A-L, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, et al. Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine*. 2004;83(5):280-91.
 118. Fox RI, Michelson P. Approaches to the treatment of Sjögren's syndrome. *The Journal of Rheumatology Supplement*. 2000;61:15-21.
 119. Ono M, Takamura E, Shinozaki K, Tsumura T, Hamano T, Yagi Y, et al. Therapeutic effect of cevimeline on dry eye in patients with Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind clinical study. *American journal of ophthalmology*. 2004;138(1):6-17.
 120. Fox R, Dixon R, Guarrasi V, Krubel S. Treatment of primary Sjögren's syndrome with hydroxychloroquine: a retrospective, open-label study. *Lupus*. 1996;5(1_suppl):31-6.
 121. Skopouli F, Jagiello P, Tsifetaki N, Moutsopoulos H. Methotrexate in primary Sjögren's syndrome. *Clinical and experimental rheumatology*. 1996;14(5):555-8.
 122. Ozturk M, Sagligi UAR. *Bozukluklari. On ucuncu basim*, Ankara: Nobel Tip Kitapevleri. 2015:297-326.
 123. Korri S, Miller R, Todd D. Kinesiophobia: a new view of chronic pain behaviour. *Pain Manag*. 1990;3:35-43.
 124. Larsson C, Hansson EE, Sundquist K, Jakobsson U. Kinesiophobia and its relation to pain characteristics and cognitive affective variables in older adults with chronic pain. *BMC geriatrics*. 2016;16(1):1-7.
 125. Kori S. Kinisophobia: a new view of chronic pain behavior. *Pain Manage*. 1990:35-43.
 126. Vlaeyen JW, Linton SJ. Fear-avoidance and its consequences in chronic musculoskeletal pain: a state of the art. *Pain*. 2000;85(3):317-32.
 127. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, Baron G, Tzioufas A, Theander E, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjögren's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(6):1103-9.
 128. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica scandinavica*. 1983;67(6):361-70.
 129. Yılmaz ÖT, Yakut Y, Uygur F, Uluğ N. Tampa Kinezyofobi Ölçeği'nin Türkçe versiyonu ve test-tekrar test güvenilirliği. *Fizyoterapi Rehabilitasyon*. 2011;22(1):44-9.
 130. Acar S, Savci S, Keskinoglu P, Akdeniz B, Özpelit E, Kahraman BÖ, et al. Tampa Scale of Kinesiophobia for Heart Turkish Version Study: cross-cultural adaptation, exploratory factor analysis, and reliability. *Journal of pain research*. 2016;9:445.
 131. Omma A, Tecer D, Kucuksahin O, Sandikci SC, Yildiz F, Erten S. Do the European League Against Rheumatism (EULAR) Sjögren's syndrome outcome measures correlate with impaired quality of life, fatigue, anxiety and depression in primary Sjögren's syndrome? *Archives of medical science: AMS*. 2018;14(4):830.
 132. Wan K, Chen L, Young A. Depression and anxiety in dry eye disease: a systematic review and meta-analysis. *Eye*. 2016;30(12):1558-67.

133. Hsieh M-C, Hsu C-W, Lu M-C, Koo M. Increased risks of psychiatric disorders in patients with primary Sjögren's syndrome—a secondary cohort analysis of nationwide, population-based health claim data. *Clinical rheumatology*. 2019;38(11):3195-203.
134. Koçer B, Tezcan ME, Batur HZ, Haznedaroğlu Ş, Göker B, İrkeç C, et al. Cognition, depression, fatigue, and quality of life in primary Sjögren's syndrome: correlations. *Brain and behavior*. 2016;6(12):e00586.
135. Inal V, Kitapcioglu G, Karabulut G, Keser G, Kabasakal Y. Evaluation of quality of life in relation to anxiety and depression in primary Sjögren's syndrome. *Modern rheumatology*. 2010;20(6):588-97.
136. Stevenson H, Jones M, Rostron J, Longman L, Field E. UK patients with primary Sjögren's syndrome are at increased risk from clinical depression. *Gerodontology*. 2004;21(3):141-5.
137. GÜNEy H, KİnİKLİ Gİ, KARAHAN S, ÇAĞLAR O, ATİLLA B, YÜKSEL İ. Total Kalça ve Diz Artroplastili Hastalarda Kinezyofobinin Erken Dönem Fonksiyonel ve Psikolojik Sonuçlar ile İlişkisi. *Ergoterapi ve Rehabilitasyon Dergisi*. 2016;4(2):97-101.



8. EKLER

Ek 1. EULAR Sjögren Sendromu Hastalık Aktivite İndeksi (ESSDAI)

sistem	Hariç tutulanlar ve notlar	Aktivite seviyesi	Açıklama
yapısal	Enfeksiyöz kaynaklı ateşin ve gönüllü kilo kaybının dışlanması	Hayır = 0	Aşağıdaki semptomların olmaması
		Düşük = 3	Hafif veya aralıklı ateş (37,5 ila 38,5°C)/gece terlemesi ve/veya vücut ağırlığının %5 ila %10'u kadar istemsiz kilo kaybı
		Orta = 6	Ateş (>38,5°C)/gece terlemesi ve/veya vücut ağırlığının >%10'u kadar istemsiz kilo kaybı
Lenfadenopati ve lenfoma	Enfeksiyonun dışlanması	Hayır = 0	Aşağıdaki özelliklerin olmaması
		Düşük = 4	Lenfadenopati ≥ 1 cm herhangi bir nodal bölgede veya ≥ 2 cm inguinal bölgede
		orta = 8	Herhangi bir nodal bölgede ≥ 2 cm veya inguinal bölgede ≥ 3 cm lenfadenopati ve/veya splenomegali (klinik olarak palpe edilebilir veya görüntüleme ile değerlendirilebilir)
		Yüksek=12	Mevcut malign B hücreli proliferatif bozukluk
salgı bezi	Taş veya enfeksiyonun dışlanması	Hayır = 0	Glandüler şişlik olmaması
		Düşük = 2	Büyümüş parotis (≤ 3 cm) veya sınırlı submandibular (≤ 2 cm) veya lakrimal şişlik (≤ 1 cm) ile birlikte küçük glandüler şişlik
		orta = 4	Büyümüş parotis (>3 cm) veya önemli submandibular (>2 cm) veya gözyaşı şişmesi (>1 cm) ile birlikte majör glandüler şişlik
eklem	Osteoartrit dışlanması	Hayır = 0	Halen aktif eklem tutulumunun olmaması
		Düşük = 2	Ellerde, bileklerde, ayak bileklerinde ve ayaklarda sabah tutukluğunun eşlik ettiği artraljiler (>30 dakika)

		orta = 4	1 ila 5 (toplam 28 sayıdan) sinovit
		Yüksek = 6	≥6 (toplam 28 sayımın) sinovit
cilt	"Etkinlik yok" olarak derecelendirin, hasarla ilgili kararlı, uzun ömürlü özellikler	Hayır = 0	Halen aktif kutanöz tutulum yokluğu
		Düşük = 3	eritema multiforme
		Orta = 6	Ürtikeryal vaskülit dahil sınırlı kutanöz vaskülit veya ayak ve ayak bilekleriyle sınırlı purpura veya subakut kutanöz lupus
		Yüksek = 9	Ürtikeryal vaskülit veya yaygın purpura dahil diffüz kutanöz vaskülit veya vaskülite bağlı ülserler
akciğer	Hastalıkla ilgili olmayan (tütün kullanımı, vb.)	Hayır = 0	Halen aktif akciğer tutulumunun olmaması
		Düşük = 5	Radyografide radyografik anormallik olmaksızın bronş tutulumuna bağlı kalıcı öksürük veya nefes darlığı ve normal akciğer fonksiyon testi olmayan interstisyel akciğer hastalığının radyolojik veya HRCT kanıtı
		orta = 10	Egzersiz sırasında nefes darlığı (NYHA II) ile HRCT ile gösterilen interstisyel akciğer hastalığı veya DL _{co} <%70 ve ≥%40 veya FVC <%80 ve ≥%60 ile sınırlı anormal akciğer fonksiyon testleri gibi orta derecede aktif pulmoner tutulum
		Yüksek= 15	İstirahatte nefes darlığı (NYHA III, IV) veya anormal akciğer fonksiyon testleri ile YÇBT ile gösterilen interstisyel akciğer hastalığı gibi yüksek derecede aktif pulmoner tutulum: DL _{co} <%40 veya FVC <%60
böbrek	Hastalıkla ilgili olmayan hasar ve böbrek tutulumu ile ilgili uzun süreli kalıcı özellikleri "aktivite yok"	Hayır = 0	Proteinüri <0.5 g/gün, hematüri, lökositüri yok, asidoz yok veya hasar nedeniyle uzun süreli stabil proteinüri ile şu anda aktif böbrek tutulumunun olmaması
		Düşük = 5	Böbrek yetmezliği veya proteinüri ile glomerüler tutulum olmaksızın tübüler asidozla sınırlı hafif aktif böbrek tutulumu kanıtı (0.5 ile 1 g/gün arasında) ve hematüri veya böbrek yetmezliği olmaksızın (GFR ≥60

	olarak değerlendirin. Biyopsi yapıldıysa, lütfen önce histolojik özelliklere göre aktiviteyi derecelendirin.		mL/dakika)
		orta = 10	Böbrek yetmezliği (GFR <60 mL/dakika) veya hematüri veya böbrek yetmezliği (GFR ≥60 mL/dakika) olmaksızın 1 ila 1.5 g/gün arasında proteinüri ile glomerüler tutulum veya tübüler asidoz gibi orta derecede aktif böbrek tutulumu veya histolojik kanıt ekstramembranöz glomerülonefrit veya önemli interstisyel lenfoid infiltrat
		Yüksek= 15	Proteinüri >1.5 g/gün veya hematüri veya böbrek yetmezliği (GFR <60 mL/dakika) ile glomerüler tutulum gibi yüksek derecede aktif böbrek tutulumu veya proliferatif glomerülonefritin histolojik kanıtı veya kriyoglobulinemi ile ilişkili böbrek tutulumu
Kas	Glukokortikoidlere bağlı zayıflığın dışlanması	Hayır = 0	Halen aktif kas tutulumunun olmaması
		Düşük = 6	Zayıflık ve kreatin kinaz olmaksızın anormal EMG, MRI veya biyopsi ile gösterilen hafif aktif miyozit (CK ≥ULN ve ≤2x ULN)
		orta = 12	Anormal EMG, MRG veya zayıflık (maksimum 4/5 eksikliği) veya yüksek kreatin kinaz (CK >2x ULN ve ≤4x ULN) ile biyopsi ile doğrulanan orta derecede aktif miyozit
		Yüksek= 18	Anormal EMG, MRI veya biyopsi ile gösterilen, zayıflık (eksik ≤3/5) veya yüksek kreatin kinaz (>4x ULN) ile gösterilen yüksek derecede aktif miyozit
PNS	Hastalıkla ilgili olmayan hasar veya PNS tutulumu ile ilgili kararlı uzun süreli özellikler	Hayır = 0	Halihazırda aktif PNS katılımının olmaması
		Düşük = 5	NCS veya trigeminal (V) nevralji ile gösterilen saf duyuşsal aksonal polinöropati gibi hafif aktif PNS tutulumu Kanıtlanmış küçük lif nöropatisi
		orta = 10	NCS tarafından gösterilen orta derecede aktif PNS

	"aktivite yok" olarak derecelendirin		tutulumu, örneğin maksimum motor eksikliği 4/5 olan aksonal sensorimotor nöropati, kriyoglobulinemik vaskülit varlığı ile saf duyuşal nöropati, hafif/orta ataksi ile sınırlı semptomları olan ganglionopati, hafif fonksiyonel inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (CIDP) bozulma (maksimum 4/5 motor eksikliği veya hafif ataksi) veya Periferik orijinli kranial sinir tutulumu (trigeminal [V] nevralsi hariç)
		Yüksek= 15	Motor defisiti $\leq 3/5$ olan aksonal sensorimotor nöropati, vaskülitte bağı periferik sinir tutulumu (mononöritis multipleks, vb.), ganglionopatiye bağı şiddetli ataksi, şiddetli fonksiyonel bozukluğu olan inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (CIDP) gibi NCS tarafından gösterilen yüksek derecede aktif PNS tutulumu (motor eksiklik $\leq 3/5$ veya şiddetli ataksi)
merkezi sinir sistemi	Hastalıkla ilgili olmayan hasar veya CNS tutulumu ile ilgili istikrarlı uzun süreli özellikler	Hayır = 0	Şu anda aktif CNS tutulumunun olmaması
	"aktivite yok" olarak derecelendirin	Yüksek= 15	Serebrovasküler olay veya geçici iskemik atakla seyreden serebral vaskülit, nöbetler, transvers miyelit, lenfositik menenjit, motor eksikliği olan multipl skleroz benzeri semptomlar gibi oldukça aktif CNS özellikleri
		orta = 10	Merkezi orijinli kranial sinir tutulumu, optik nörit veya semptomları saf duyuşal bozukluk veya doğrulanmış bilişsel bozuklukla sınırlı olan multipl skleroz benzeri sendrom gibi orta derecede aktif CNS özellikleri
hematolojik	Anemi, nötropeni ve trombositopeni için sadece	Hayır = 0	Otoimmün sitopeni yokluğu
		Düşük = 2	Nötropeni, otoimmün kaynaklı sitopeni (MNS > 1000 <math>< 1500 / \text{aa}^3</math>) ve / veya anemi (hemoglobin > 10 ve <math>< 12 \text{ g / dl}</math>) ve / veya trombositopeni (trombositler > 100,000 ve

	otoimmün sitopeni düşünülmalıdır.		<150,000 / aa ³) veya Lenfopeni (lenfositler > 500 <1000 / mm ³)
	Vitamin veya demir eksikliğinin dışlanması, ilaca bağlı sitopeni	orta = 4	Nötropeni, otoimmün orijinli Sitopeni (ANC ≥500 ve ≤1000 / aa ³) ve / veya anemi (hemoglobin ≥8 ve ≤10 g / dL) ve / veya trombositopeni (trombositler ≥50,000 ve ≤100,000 / aa ³) veya Lenfopeni (lenfositler ≤500/mm ³)
		Yüksek = 6	Nötropeni, otoimmün kaynaklı sitopeni (MNS <500 / mm ³) ve / veya anemi (hemoglobin <8 g / dL) ve / veya trombositopeni (trombositler <50,000 / aa ³)
Biyolojik		Hayır = 0	Aşağıdaki biyolojik özelliklerden herhangi birinin olmaması
		Düşük = 1	Klonal bileşen ve/veya hipokomplementemi (düşük C4 veya C3 veya CH50) ve/veya hipergamaglobulinemi veya 16 ila 20 g/L arasında yüksek IgG seviyesi
		orta = 2	Kriyoglobulinemi ve/veya hipergamaglobulinemi veya yüksek IgG seviyesi >20 g/L ve/veya yeni başlayan hipogamaglobulinemi veya yakın zamanda IgG seviyesinde düşüş (<5 g/L) varlığı

Ek 2. Tampa Kinezyofobi Ölçeği (Toplam puan 17-68).

Puanlama: Kesinlikle katılmıyorum (1), katılmıyorum (2), katılıyorum (3), tamamen katılıyorum (4)

1. Egzersiz yaparsam kendi kendimi sakatlarım diye kaygılanıyorum.
2. Ağrıyla baş etmeye çalışacak olsam, ağrım artar.
3. Ağrımdan dolayı vücudum bana tehlikeli derecede yanlış giden bir şeyler olduğunu söylüyor.
4. Egzersiz yaparsam sanki ağrım hafifleyecekmiş gibi geliyor.
5. İnsanlar benim tıbbi sorunlarımı yeterince ciddiye almıyorlar.
6. Başıma gelen bu olay nedeni ile vücudum hayat boyu risk altında olacak.
7. Ağrımın olması her zaman, vücudumu sakatladığım/bir problemim olduğu anlamına gelir.
8. Sırf bazı şeylerin ağrımı artırıyor olması, onların tehlikeli oldukları anlamına gelmez.
9. Kendimi kazara sakatlamaktan korkuyorum.
10. Ağrının artmasını engellemenin en basit ve güvenli yolu gereksiz hareketler yapmaktan kaçınmaktır.
11. Vücudumda tehlike arz eden bir şey olmasaydı, bu kadar çok ağrı hissetmezdim.
12. Ağrıma rağmen, fiziksel olarak aktif olsaydım, durumum daha iyi olurdu.
13. Ağrı, kendimi sakatlamamam için egzersizi ne zaman bırakmam gerektiği konusunda bana sinyal verir.
14. Benim durumumda olan birinin, fiziksel olarak aktif olması pek güvenli değildir.
15. Normal insanların yaptığı her şeyi yapamam, çünkü çok kolay sakatlanırım.
16. Bazı şeyler çok fazla ağrıya neden olsa bile, bunların gerçekte tehlikeli olduklarını düşünmem.
17. Hiç kimse ağrı hissederken egzersiz yapmak zorunda olmamalı.

Ek 3. Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği

HASTANE ANKSİYETE DEPRESYON ÖLÇEĞİ

Adı Soyadı:

Tarih:

Bu anket sizi daha iyi anlamamıza yardımcı olacak. Lütfen her maddeyi okuyun ve son birkaç gününüzü göz önünde bulundurarak nasıl hissettiğinizi en iyi ifade eden yanıtın yanındaki kutuyu işaretleyin. Yanıtız için çok düşünmeyin, aklınıza ilk gelen yanıt en doğrusu olacaktır.

1) Kendimi gergin, 'patlayacak gibi' hissediyorum.

- Çoğu zaman
 Birçok zaman
 Zaman zaman, bazen
 Hiçbir zaman

2) Eskiden zevk aldığım şeylerden hala zevk alıyorum.

- Aynı eskisi kadar
 Pek eskisi kadar değil
 Yalnızca biraz eskisi kadar
 Neredeyse hiç eskisi kadar değil

3) Sanki kötü bir şey olacakmış gibi bir korkuya kapılıyorum.

- Kesinlikle öyle ve oldukça da şiddetli
 Evet, ama çok da şiddetli değil
 Biraz, ama beni endişelendirmiyor
 Hayır, hiç öyle değil

4) Gülebiliyorum ve olayların komik tarafını görebiliyorum.

- Her zaman olduğu kadar
 Şimdi pek o kadar değil
 Şimdi kesinlikle o kadar değil
 Artık hiç değil

5) Aklımdan endişe verici düşünceler geçiyor.

- Çoğu zaman
 Birçok zaman
 Zaman zaman, ama çok sık değil
 Yalnızca bazen

6) Kendimi neşeli hissediyorum.

- Hiçbir zaman
 Sık değil
 Bazen
 Çoğu zaman

7) Rahat rahat oturabiliyorum ve kendimi gevşek hissediyorum.

- Kesinlikle
 Genellikle
 Sık değil
 Hiçbir zaman

8) Kendimi sanki durgunlaşmış gibi hissediyorum.

- Hemen hemen her zaman
 Çok sık
 Bazen
 Hiçbir zaman

9) Sanki içim pır pır ediyormuş gibi tedirginliğe kapılıyorum.

- Hiçbir zaman
 Bazen
 Oldukça sık
 Çok sık

10) Dış görünüşüme ilgimi kaybettim.

- Kesinlikle
 Gerekliği kadar özen göstermiyorum
 Pek o kadar özen göstermeyebiliyorum
 Her zamanki kadar özen gösteriyorum

11) Kendimi sanki hep bir şey yapmak zorundaymışım gibi huzursuz hissediyorum.

- Gerçekten de çok fazla
 Oldukça fazla
 Çok fazla değil
 Hiç değil

12) Olacakları zevkle bekliyorum

- Her zaman olduğu kadar
 Her zamankinden biraz daha az
 Her zamankinden kesinlikle daha az
 Hemen hemen hiç

13) Aniden panik duygusuna kapılıyorum.

- Gerçekten de çok sık
 Oldukça sık
 Çok sık değil
 Hiçbir zaman

14) İyi bir kitap, televizyon ya da radyo programından zevk alabiliyorum.

- Sıklıkla
 Bazen
 Pek sık değil
 Çok seyrek

Ek 4. Sjögren Sendromu Hastalarının Yaşı, ESSDAI Skoru, Tampa Skoru, Anksiyete ve Depresyon Skorları

Ad	Yaş	ESSDAI	Tampa	Dep.	Anks.
K Ç	60,00	4	32	0	8
A Ö	47,00	5	36	13	7
F Ö	31,00	11	39	0	13
Ş K	69,00	0	39	11	9
Y Ç	59,00	5	43	12	12
Z A	47,00	2	50	3	2
G V	62,00	4	43	4	16
E V	52,00	14	49	13	11
G K	68,00	13	41	4	1
R O	32,00	0	31	5	11
S Z	52,00	10	39	3	7
N E	60,00	11	44	3	13
Z D	50,00	0	38	5	13
F D	67,00	7	44	14	18
S K	61,00	2	37	6	10
M D	66,00	2	51	10	19
Z A	28,00	12	35	10	14
A S	52,00	10	40	2	15
A K	57,00	5	39	0	2
A Ş	46,00	4	39	15	12
Z Ö	50,00	0	40	2	3
Ş U	63,00	11	39	0	4
E Y	36,00	4	41	1	7

B M	44,00	6	42	11	6
A B	57,00	13	42	9	12
E U	54,00	16	39	8	9
S E	57,00	8	42	4	4
A V	23,00	4	40	0	11
G E	66,00	2	41	2	16
N B	67,00	4	40	5	15
E A	41,00	0	34	3	7
F E	35,00	8	34	9	12
F H	54,00	7	39	9	11
N A	58,00	23	38	8	6
K Ö	55,00	7	39	7	6
A D	45,00	3	45	1	3
G Y	45,00	5	37	6	9
Ç A	47,00	0	43	11	9
N K	46,00	2	36	3	8
N B	50,00	9	39	12	19
H Y	48,00	5	40	2	14
H E	50,00	2	45	9	11
A S	58,00	2	30	0	1
H K	68,00	6	35	5	3
Z D	51,00	2	39	0	1
S S	28,00	0	41	10	10
L Y	48,00	8	43	8	18
A I	60,00	6	38	6	4
S İ	38,00	0	41	14	13

H O	44,00	0	35	1	3
HG	42,00	14	35	1	3
H Ö	48,00	5	42	9	7
H Ç	33,00	8	45	5	12
E A	45,00	9	36	8	3
S A	43,00	0	38	5	4
M K	64,00	10	35	8	7
P T	51,00	2	46	7	8
A Ç	60,00	0	39	0	1
A K	71,00	4	41	2	0
A T	53,00	0	40	12	8
E A	56,00	3	47	6	12
Ş D	59,00	4	38	6	16
F S	50,00	5	40	3	7
Ş S	75,00	2	50	10	15
T Ş	52,00	8	36	2	3
S G	46,00	0	48	21	18