



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

**PRİMER SJÖGREN SENDROMU HASTALARINDA
KRONİK YORGUNLUĞUN UYKU DURUMU
VE MELATONİN DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Oğur KARHAN

Antalya, 2015



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

**PRİMER SJÖGREN SENDROMU HASTALARINDA
KRONİK YORGUNLUĞUN UYKU DURUMU
VE MELATONİN DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Oğur KARHAN

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Ali Berkant AVCI

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2015

TEŞEKKÜR

Tezimi hazırlamamda bana yol gösteren, büyük titizlikle yardım eden ve sabır gösteren tez danışmanım Doç.Dr. Ali Berkant AVCI'ya,

Tezimin laboratuvar kısmında ve biyokimyasal değerlendirmesinde yardımcı olan Yrd.Doç.Dr. İkbal ÖZEN KÜÇÜKÇETİN ile Doç.Dr. Oktay Hasan ÖZTÜRK'e,

Tez çalışmamın istatistiksel analizini yapmamda desteklerini ve bilgisini esirgemeyen Doç.Dr. Cenker EKEN'e,

Uzmanlık eğitimim sürecinde, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım emeği geçen tüm hocalarıma, klinik ve polikliniklerde birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, uzman hekimlerimize, hemşirelerimize, sekreterlerimize ve personelimize,

Hayatım boyunca bana destek olan aileme,

Tez yazım süresinde manevi desteğini hissettiğim arkadaşlarım Mehmet Harun ÇETİNER ve Nilgün SALLAKCI'ya teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Çizelgeler Dizini	vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Giriş ve Tarihçe	3
2.2. Sjögren Sendromu Epidemiyolojisi	6
2.3. Sjögren Sendromu Etiyolojisi ve Patogenezi	6
2.3.1. İnfeksiyöz nedenler	6
2.3.2. Genetik	7
2.3.4. Hormonlar	7
2.3.5. Patofizyoloji	7
2.3.6. Otoantikorlar	8
2.4. Sjögren Sendromu Kliniği	9
2.4.1. Glandüler tutulum	9
2.4.2. Ekstra glandüler tutulum	11
2.5. Sjögren Sendromu Laboratuvar ve Görüntüleme	14
2.5.1. Oftalmolojik testler	14
2.5.2. Oral testler	15
2.5.3. Tükürük bezi biyopsisi	16
2.6. Ayırıcı tanı	16
2.7. Tedavi	17
3. HASTALAR VE YÖNTEM	19
3.1. Hastaların Seçimi ve Verilerin Toplanması	19
3.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri	20
3.3. Laboratuvar Değerlendirmesi	20
3.4. Verilerin İstatistikî Değerlendirilmesi	20

4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA	26
6. SONUÇLAR	29
7. ÖZET	30
8. ABSTRACT	31
9. KAYNAKLAR	32
10. EKLER	46
Ek 1. Epworth Uyku Skalası	46
Ek 2. Yorgunluk Şiddeti Skalası	47
Ek 3. SF36	48

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AAUG	Amerikan-Avrupa uzlaşma grubu
ACTH	Adrenokortikotropik hormon
AIDS	Edinilmiş immün yetmezlik
ANA	Antinükleik asit antikor
CRP	C- reaktif protein
CSF	Koloni stimule edici faktör
DLCO	Karbonmonoksit difüzyon testi
EBV	Ebstein-Barr virüsü
ESR	Eritrosit sedimentasyon hızı
FSS	Yorgunluk şiddet ölçeği
HCV	Hepatit C virüsü
HIV	İnsan immünyetmezlik virüsü
HTLV	İnsan T hücreli lenfoma virüsü
IL-10	İnterlökin-10
IL-17	İnterlökin-17
IL-2	İnterlökin-2
IL-21	İnterlökin-21
IL-6	İnterlökin-6
IL-7	İnterlökin-7
INF- α	İnterferon alfa
IQR	İnterquartile range
mDC	Myeloid dendritik hücreler

NF-kB	Nükleer faktör kapa beta
NHL	Non-Hodking lenfoma
NKT	Doğal öldürücü hücreler
PRR	Pattern tanıyıcı reseptör
PSS	Primer Sjögren sendromu
RA	Romatoid artrit
SLE	Sistemik lupus eritematozis
SSA	Sjögren sendromu ile ilgili antijen A
SSB	Sjögren sendromu ile ilgili antijen B
TLR	Toll benzeri reseptör
TNF-α	Tümör nekrozis faktör - α
TRIM	Tripeptid motif protein

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Amerikan-Avrupa Uzlaşma Grubunun kriterleri (AAUG)	4
2.2. Amerikan Romatoloji Birliği kriterleri	5
3.1. Türk toplumu için SF-36'nın norm değerleri	19
4.1. Sjögren hastalarının hastalık özellikleri	21
4.2. Uyku hali ve yorgunluk ölçeği ortalaması	21
4.3. Uyku hali ve yorgunluk durumu	22
4.4. Yorgun olan ve olmayan sjögren hastalarının melatonin seviyesinin karşılaştırılması	22
4.5. Uyku hali ile melatonin seviyesinin karşılaştırılması	23
4.6. Hasta ve kontrol grubunun melatonin değerlerinin karşılaştırılması	23
4.7. SF-36 alt parametreleri ile yorgunluğun karşılaştırılması	24
4.8. SF-36 alt parametreleri ile aşırı uyku halinin karşılaştırılması	24

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Primer Sjögren Sendromu (PSS) kronik otoimmün bir hastalık olup, prevalansı %0.05 ile %0.5 arasındadır (1,2). Ağız ve göz kuruluğu yanında hastaların büyük bir kısmında kas eklem ağrısı, nöropati ve yorgunluk gibi ekstraplandüler semptomlar da görülür (3). Bir çalışmada PSS'li hastaların %80'inde yorgunluk görülürken, hastaların %40'ı yorgunluğu hastalığın en şiddetli semptomu olarak belirtmişlerdir (4). Ruh halinin yorgunluğu etkilediği bilinmektedir, bununla birlikte depresyonda olmayan PSS hastalarında da yorgunluk görülmüştür (5, 6). PSS hastalarında ağrı, uyku bozukluğu, öğrenilmiş çaresizlik, nöroendokrin ve otonom disfonksiyon da yorgunluğu etkileyen diğer faktörlerdir (7). Sadece PSS'de değil romatoid artrit gibi diğer otoimmün ve romatolojik hastalıklarda da yorgunluk normal popülasyona göre daha fazla görülür. Yapılan değişik çalışmalarda RA hastalarının %42-%80'sinde yorgunluk görülmüştür (8-11). PSS hastalarında hem duktal epitelyum hücreleri hem de periduktal infiltrasyon çok sayıda proinflamatuvar sitokin üretir. Sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında PSS hastalarında IL-2, IL-6, IL-10 serum düzeyinin artmış olduğu görülmüştür (12-14). İnsanlarda TNF- α , IL-2, IL-6 ile tedavi yorgunluk, depresyon ve kognitif fonksiyon bozukluğuna yol açar (15-17). Yine romatoid artrit tanılı TNF- α blokajı yapılan hastalarda yorgunluğun azaldığı görülmüştür (18). Tüm bu veriler sitokinlerin fizyolojik, davranışsal, motivasyonel ve kognitif değişiklikleri tetiklemiş olabileceğini gösterir (19). Bu önermeden hareket ile PSS hastalarında serum IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-10 ve TNF- α ile yorgunluk seviyesi ölçülmüştür. Çalışmada sağlıklı gönüllülere göre yorgunluğun daha fazla olduğu görülürken serum sitokin seviyesi ile yorgunluk arasında ilişki bulunamamıştır (20). Yine IL -1 inhibitörü olan anakinra ile yapılan bir çalışmada IL -1 inhibitörü verilen hastalarda yorgunluğun anlamlı derecede azalmadığı tespit edilmiştir (21).

Melatonin pleotrofik aktiviteye sahip, pineal bezden salgılanan bir hormon olup, sirkadian ritme sahiptir (22-25). Melatonin normalde gece saatlerinde (20:00-23:00) artmaya başlar, maksimum düzeye saat 02:00-04:00 arasında ulaşır ve sabah saatlerinde bazal seviyeye (08:00-10:00) düşer (26). Melatonin eksojen verildiğinde uykuya dalma süresini kısaltmakta, uyku kalitesini arttırmakta ve süresini uzatmaktadır. Melatoninin anti-oksidan etkisi olduğu ve melatonin takviyesinin

kanser, Alzheimer hastalığı ve ateroskleroza engellediğini belirten çalışmalar mevcuttur (27-32).

Yapılan bir çok çalışma ile PSS hastalarının yorgunluk düzeyinin sağlıklı popülasyona göre daha fazla olduğu görülmüştür. Yorgunluk ve çok sayıda interleokinin arasında ilişki araştırılmışsa da anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Biz bu çalışma ile Primer Sjögren Sendromunda kronik yorgunlukla uykusuzluk arasındaki ilişkinin değerlendirilmesini, kronik yorgunluk ve uyku durumu ile melatonin seviyesi arasındaki ilişkinin araştırılmasını ve kronik yorgunluk ve uyku durumunun yaşam kalitesine etkisini değerlendirmeyi hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Giriş ve Tarihçe

PSS ilk defa 1988 yılında Johann von Mikulicz- Radecki tarafından parotis, lakrimal ve submandibular bezlerde bilateral ağrısız büyüme ile tarif edilmiştir (33). 1933 yılında İsviçreli oftalmolog Henrik Sjögren 19 vakadan oluşan keratokonjonktivitis sikkadan oluşan seriyi yayınlamıştır (34).

Sjögren sendromu egzokrin bezlerin lenfositik infiltrasyonu sonucu kuru göz ve ağız kuruluğuyla karakterize yavaş ilerleyen kronik otoimmün bir hastalıktır (35). Hastaların yaklaşık 1/3'ünde ekstaglandüler belirtiler görülür (36). Deri ve diğer mukozal yüzeylerde kuruluk, artrit, artralji, renal, pulmoner, hematopoetik tutulumlar, vaskülit ile beraber periferik nöropati, kognitif değişiklikler hastalarda görülen ekstaglandüler tutulumlardır. Hastalık izole tek başına görülür ise primer, bir diğer bağ doku hastalığına eşlik eder ise sekonder sjögren sendromu olarak adlandırılmaktadır (37).

Tanısı Amerika-Avrupa Uzlaşma Grubu'nun kriterlerine göre konulmakla beraber, 2012 yılında Amerikan Romatoloji Birliği tarafından kriterler yeniden düzenlenmiştir (38,39).

Çizelge 2.1. Amerikan-Avrupa Uzlaşma Grubunun kriterleri (AAUG).

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 mm² 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 tutulum, 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

- Altta yatan başka bir hastalık olmamalı, 6 kriterden dördünün varlığı, dört kriterden biri IV. veya VI. kriter olmalıdır.
- Dört objektif kriterden üçünün pozitif olması da primer sjögren sendromu olarak sınıflandırılabilir.
- Altta yatan başka bir hastalık varlığında (diğer bağ doku hastalıkları gibi), I. veya II. maddelerden biri ile III., IV., ve V. maddelerden herhangi ikisinin birlikte görülmesi durumunda sekonder sjögren sendromu olarak adlandırılır.

Dışlama kriterleri: Önceden var olan lenfoma, edinilmiş immün yetmezlik hastalığı (AIDS), sarkoidoz, graft versus host hastalığı, siyaloadenit, antidepresan, antihipertansif, noroleptik ve parasempatolitik ilaçların kullanımı.

Amerikan Romatoloji Birliği tarafından 2012 yılında subjektif ağız ve göz kuruluğu içermeyen yeni bir sınıflandırma kriteri yayınlandı.

Çizelge 2.2. Amerikan Romatoloji Birliği kriterleri.

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. Tükürük bezi biyopsisinde fokal lenfositik siyaloadenit saptanması. Fokus skoru > 1 fokus/4 mm² 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: lipssamin yeşili ve floresan kullanılarak korneal ve konjonktival hasarın saptandığı; Rose Bengal, Schirmer ve göz yaşı kırılma zamanı (BUT) testlerinin alternatifi olarak geliştirilmiş testtir.

Üç kriterden ikisinin pozitif olması primer sjögren sendromu olarak sınıflandırılır.

2.2. Sjögren Sendromu Epidemiyolojisi

Primer sjögren sendromu en sık görülen otoimmün hastalıklardan biridir ve prevalansı %0.1 ile %4.6 arasında değişmektedir (40). Otoimmün romatolojik hastalığa sahip hastaların yaklaşık %30'unda sekonder sjögren sendromu mevcuttur. Değişik çalışmalarda değişik oranlar bulunmakla birlikte, kadın erkek oranı 9/1'dir (1).

Türkiye'de İzmir bölgesinde Birlik ve ark. tarafından yapılan çalışmada Avrupa kriterleri baz alındığında PSS prevelansı %0.35, AAUG kriterleri baz alındığında ise %0.21 olarak bulunmuştur (41). Kabasakal ve ark. tarafından aynı bölgede yapılan diğer bir çalışmada ise 18-75 yaş aralığındaki kadınlarda Avrupa kriterleri baz alındığında prevelans %1.56, AAUG kriterleri baz alındığında ise %0.72 olarak bulunmuştur (42).

2.3. Sjögren Sendromu Etiyolojisi ve Patogenezi

2.3.1. İnfeksiyöz nedenler

PSS'nun etyopatogenezi henüz tam olarak bilinmemektedir. Ancak hastalığın gelişiminden sorumlu olabileceği düşünülen çeşitli faktörler vardır. Bunlar genetik faktörler, EBV, HIV, HTLV-1, HCV ile oluşan infeksiyonlar ve seks hormonlarıdır. Birçok gözlemsel çalışmada viral etkenler ile hastalık gelişimi arasında güçlü bir bağ olduğu görülmüştür. Hastalık gelişiminde en çok suçlanan ajanlar EBV, HIV, HTLV-1, Hepatit C, Koksaki virüsüdür (43).

EBV: EBV ile ilgili veriler kafa karıştırıcıdır. Yapılan çalışmaların bir kısmında hastalarda EBV, CMV ve HSV-6 antikoru daha fazla bulunmuşken, diğer çalışmalarda hasta ve sağlıklı kontrollerde fark bulunamamıştır (44,45). Bir kısım çalışmada tükürük bezi biyopsisinde doğal immün sistem aktivasyonuna yol açan ve virüs tarafından kodlanan mikro-RNA'ya rastlanmıştır (46). Virüs tarafından kodlanan BCRF1 geni tarafından üretilen viral IL-10 ile insan kaynaklı IL-10'nun benzer yapıda olması virüsün patogeneizde rol oynayabileceğini göstermektedir (47).

HIV: HIV ile enfekte hastaların bir kısmında ağız kuruluğu, göz kuruluğu ve bilateral parotislerde şişlik ile seyreden diffüz infiltratif lenfositoz görülmüştür (48).

Hepatit C: Hepatit C infeksiyonu sırasında hafif sialadenite sıklıkla rastlanmakta ve tükürük bezlerinde lenfatik infiltrat saptanmaktadır (49).

HTVL-1 ve Koksaki virüslerinin PSS benzeri klinik tablo oluşturdıkları bilinmektedir.

2.3.2. Genetik

Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi sjögren sendromunda da genetik faktörler önemli rol oynamaktadır. Hastalık ile spesifik MCH allelleri arasında güçlü bir ilişki mevcuttur (50). Bir seride PSS hastalarının birinci derece akrabalarının %4.4'ünde PSS görülmüştür (51). Avrupalı popülasyonunda PSS ile DRB1*0301, DRB1*1501,DQA1*0501,DQB1*0201, DQB*0601 HLA grupları arasında ilişki mevcuttur (52, 53).

2.3.4. Hormonlar

PSS'de ACTH ve kortizol bazal sekresyonunda düşüklük mevcuttur. Yine hipotalamik-pitüiter – gonadal eksenindeki sorun ve buna bağlı östrojen seviyesindeki azalma hastalık patogenezinde rol oynar (54).

2.3.5. Patofizyoloji

PSS'nin primer histolojik bulgusu fokal ve ilerleyici mononükleer lenfoid hücre infiltrasyonudur. Bu hücreler ile salgı bezleri arasında birçok seviyede ilişki mevcuttur.

Viral ve çevresel faktörler epitelyum hücre disorganizasyonuna neden olurlar. Viral ajanlar doğal immün sistemin parçası olan pattern tanıyıcı reseptör (PRR) aracılığıyla toll-benzeri reseptör (TLR) yolağını uyarırlar. Viral enfeksiyonlar tarafından tetiklenen glandüler hücre apoptozisi, SSA, SSB gibi hücre içi otoantijenlerin salınmasına yol açar. Doğal immünite tarafından aktive edilen TLR, hücre apoptozisi ve otoantikorlar plazmasitoid dendritik hücrelerin (pDC) uyarılmasına ve bu hücrelerden yüksek düzeyde interferon (IFN) salgılanmasına yol açar. IFN immatur myeloid dendritik hücreleri (mDC) olgun hale getirir. Olgun mDC otoreaktif T hücrelere antijen sunarak otoreaktif T hücrelerinin çoğalması ve B hücrelerinden otoantikor salgılanmasını sağlar. İnflamasyon sürecinde rol alan T hücreleri CD 4+ Th1 hücreleri ve Th17 hücreleridir. Th1 hücreler interferon gama (INF γ) üretirler, INF γ plazminojen aktivatör sistemi ve IL-17 salgısında artışa yol açar. IL-17 proinflamatuvar sitokin olup, birçok otoimmün hastalıkta düzeyi artmıştır (55).

PSS’de hem tükürük bezlerindeki Th17 hücreleri, hem de kandaki IL-17 düzeyinin arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (56, 57). Yeni yapılan çalışmalarda IL-7+ periferel T hücreleri tarafından salgılanan IL-7’nin Th1 ve IL-17 salgısında artışa yol açtığı görülmüştür (58). Diğer taraftan yeni keşfedilen IL-34’ün CSF -1 (koloni aktive edici faktör) ile birlikte monosit, makrofaj, dendritik hücreleri, Langerhans hücreleri ve osteoklast gibi fagositoz yapan hücrelerin proliferasyon ve farklılaşmasını uyardığı bulunmuştur (59).

IFN epitelyum hücreleri, monosit, nötrofil ve dentritik hücrelerden B hücre proliferasyonu, farklılaşması, otoantikorların salgılanmasını sağlayan BAFF (B hücre aktif edici faktör) üretimini güçlü bir şekilde uyarır. BAFF aktivasyonu sonucu B hücreleri T hücrelerine antijen sunan hafıza hücrelerine dönüşür. B lenfositlerinin PSS patogenezindeki rolü barizdir. Tüm yolaklar B hücre gelişimini, poliklonal gammaglobulin üretimi ve otoantikorların oluşmasını sağlarlar. İnflamasyonun ilk dönemlerinde salgı bezleri makrofajlar ve T hücreleri ile infiltre olurken zamanla bezlerde hafıza B hücre hakimiyeti oluşur.

IL-21 salgılayan Th lenfositler ve NKT (doğal öldürücü hücreler) PSS patogenezinde rol alırlar ve salgı bezlerindeki lenfosit infiltrasyonu, otoantikorlar ve gammaglobulinler ile korelasyon gösterirler. IL-21, Th1 ve Th17 farklılaşmasını uyarır, BAFF yolağı ile birlikte B lenfositlerinin farklılaşmasını sağlar (60).

Diğer birçok otoimmün hastalıkta olduğu gibi IL-6 seviyesinin PSS hastalarında arttığı görülmüştür. IL-6 B lenfositlerinin büyüme ve matürasyonunda rol alır, aynı zamanda inflamasyonun devamlılığını sağlar (61).

2.3.6. Otoantikorlar

PSS’de en sık görülen otoantikorlar anti SSA ve SSB’dir. Bu antikorlar PSS için spesifik değildirler fakat hastalığın şiddeti, süresi, splenomegali ve lenfadenopati ile ilişkilidirler (62).

SSA (Ro52) interferon aracılığıyla üretilen ve tripartide motif (TRIM) protein ailesindendir (63). SSA interferon düzenleyici faktör ve pro-inflamatuvar sitokinlerin negatif düzenleyicisidir. Farelerde yapılan çalışmalarda SSA’ya sahip olmayan farelerin IL-17 ve Th17 hücrelerinde artış bunun sonucunda doku inflamasyonu ve sistemik otoimmünitede artış görülmüştür (64).

SSB sitoplazmik RNA ve viral RNA ile ilişkili ribonükleoprotein kompleksinin parçasıdır. Viral enfeksiyon sırasında SSB ekspresyonunda artış meydana gelir böylece NF-kB yolu inhiye edilerek hem virüs replikasyonu engellenir hem de konakta uzamış tip I IFN aktivasyonu sonlandırılır (65). Bitko ve ark. tarafında yapılan çalışma ile düşük miktarda leader RNA'nın La otoantikorundan saklanarak IFN aktivasyonuna yol açabildiği gösterilmiştir (66). IFN inflamasyonu arttırarak, hücre lizis ve apoptozisi yaparak Ro ve La proteinlerinin antijen sunan hücreler tarafından işlenip diğer hücrelere sunulmasına neden olabilir (65).

PSS'de RF, ANA, M3 muskarinik reseptör, anti mitokondrial antikor pozitifliği de olabilir.

2.4. Sjögren Sendromu Kliniği

Hastaların büyük kısmında lakrimal ve tükürük bezlerinin salgısının azalması ile semptomlar belirgin hale gelir (35). Hastalığın kliniği glandüler ve ekstaglandüler tutulum olmak üzere ikiye ayrılır.

2.4.1. Glandüler tutulum

Keratokonjontivitis Sikka: Sjögren sendromu ile ilişkili göz kuruluğuna verilen isimdir. Lakrimal bezlerin kronik inflamasyonu sonucu göz yaşı üretiminde azalma ile oluşur. Gözde yabancı cisim, yanma, fotofobi ve göz yorgunluğuna yol açabilir (67). Oküler kuruluk şiddetli olmasına karşın ağlayamama yaygın bir semptom değildir (68).

Fizik muayene ile şu bulgular bulunabilir:

Rose Bengal, Floresan boyama ile saptanabilen korneal konjontival hasar

Schirmer Testi ile saptanan göz yaşı üretiminde azalma

Mukus filamentler

Bulbar konjontival damarlarda genişleme

Konjontiva ve korneada matlaşma

Kserostomi: Tükürüğün nitelik ve niceliksel değişikliği sonucu kserostominin belirti ve bulguları ortaya çıkar (67). Hastalar çoğunlukla kuru yiyecekleri çiğneme ve yutmada zorluk, tat alma bozukluğu, uzun süre konuşmada zorluktan şikayet ederler (68).

Kronik kserotomi bazı komplikasyonlara yol açabilir:

Hastaların yaklaşık %65’inde diş çürükleri görülmektedir(69)

Diş etinin geri çekilmesi (70).

Oral kandidiyazis (70).

Parotis kanalının bakteriyel enfeksiyonu gibi diğer oral enfeksiyonlar (71).

Sık boğaz temizleme, öksürük, substernal ağrı gibi semptomlara neden olan laringotrakeal reflü (72).

Kronik özefajit

Çiğneme ve yutma gücünün nedeniyle kilo kaybı

Ağız kuruluğunu gidermek için çok sıvı alımına bağlı noktüri (73).

Oral Kandidiazis: PSS hastalarının yaklaşık 1/3’ünde görülür. Ağızda ağrı, yanma hissi, asidik ve baharatlı yiyeceklerle hassasiyet şeklinde görülür (74). Protez diş kullanmak oral kandidiazis için en önemli risk faktörüdür.

Tükürük ve Göz Yaşı Bezi Büyümesi: Hastalığın belirli bir evresinde hastaların yaklaşık %30-50’sinde tükürük ya da göz yaşı bezinde büyüme görülür (68). Şişlik kronik veya epizodik olabilir, epizodik şişlikler birkaç hafta içinde geriler.

Genitoüriner Belirtiler: Kadınlarda dispareniye sebep olan vajinal kuruluk çok sık görülmektedir (75). PSS hastalarında menoraji, metroraji ve 3 ay kadar süren amenore de görülebilir.

Üst Hava Yolları Tutulumu: Üst solunum yolu ekzokrin bezlerin tutulması ile burun, sinüs ve posterior farenkse bağlı rekürren non-alerjik rinit ve sinüzit görülür (76). Larengeal, trakeal, ve bronşiyal tutulumla bağlı en sık görülen belirti kuru öksürüktür. Diğer sistemik bulgular yoksa hastalar yanlışlıkla bronşit veya astım olarak değerlendirilebilirler (68).

2.4.2. Ekstraglandüler tutulum

Ekstraglandüler tutulum hastaların yaklaşık 3/4'ünde görülmesine rağmen hastaların 1/4'de semptomlar orta ve şiddetlidir. Anti SSA, anti SSB, hipergamaglobunemi, kriyoglobunemi, hipokomplementemi ile ekstraglandüler tutulum arasında ilişki mevcuttur (68).

Yorgunluk: Hastaların yaklaşık %70'inde görülür (77). Yorgunluk ve hastalık aktivitesi arasındaki ilişki tam olarak bilinmese de IL-6, Tip I IFN, nöroendokrin ve otonomik disfonksiyon suçlanan etmenlerdir (77).

Cilt Tutulumu: Hastalarda en sık görülen dermatolojik tutulum kserozis yani cilt kuruluğu, göz kapağı dermatiti, angular keilitdir. Bununla birlikte birçok hastada annüler eritem, ürtikeryal vaskülit ve reynaud fenomeni gelişebilir (67). Reynaud Sendromu hastaların yaklaşık %13-33'ünde görülür, sıkka semptomlarından yıllar önce gelişebilmektedir (78). Kutanöz vaskülit daha çok alt ekstremitelere yerleşimli palpabl purpura, eritematöz papül, makül ve ülser şeklinde görülür (79). Kutanöz vaskülit diğer ekstraglandüler tutulumu olan hastalarda daha sık gözlenmektedir. Annüler eritem polisiklik ve makülopapülerdir ve anti-Ro/SSA ve anti-La/SSB antikorları ile ilişkilidir. Üst ekstremiteler, gövde ve yüzde yerleşme eğilimindedir (80).

Hava Yolu ve Akciğer Tutulumu: PSS'de en sık interstisyel akciğer tutulumu görülmekle birlikte, kserotrakea, kserobronşit, bronşiolit ve lenfoma da görülebilir (67). Akciğer tutulumu hastaların kliniği, solunum fonksiyon testi (SFT), bilgisayarlı tomografi ile saptanır. Kuru öksürük ve efor dispnesi en sık görülen semptomlar iken, bilateral baziller raller en sık görülen bulgudur. SFT'de restriktif pattern görülürken, karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) ise azalmıştır (67). Yüksek rezölasyonlu akciğer tomografisinde en sık baziller ve subplevral alanda buzlu cam alanları, retikülonodüler görünüm ve bronkovasküler kalınlaşma görülmektedir (81).

Böbrek Tutulumu: Primer sjögren sendromlu hastalarda böbrek tutulumu %2-67 arasında değişken değerlerde rapor edilmiştir (82). Distal renal asidoz en sık görülen tutulum olmakla birlikte, interstisyel nefrit, glomerülonefrit ve diabetes insipidus da görülebilmektedir. Renal tübüler asidoz PSS hastalarının yaklaşık %35'inde görülür. Asidoz, hipokalemi ve nefrolithiazise neden olabilir. İnterstisyel nefrit en sık görülen histopatolojik lezyondur (83). Peritübüler lenfositik infiltrasyon ile karakterize interstisyel nefrit son dönem böbrek hastalığına nadiren neden olur (84,85). Glomerüler tutulum, tübüler patolojilere oranla oldukça nadir görülür. En sık

rastlanan glomerüler patolojiler membranöz nefropati ve membranoproliferatif glomerülonefrit olarak bilinmektedir (86). Hastalarda tübüler disfonksiyon sonucu antidiüretik hormon etkisine karşı direnç gelişimi ile nefrojenik diyabetes insipidus oluşabilir (87).

Kas ve İskelet Sistemi Tutulumu: Hastaların yaklaşık yarısında kas ve eklem tutulumu görülmektedir (88). Ülkemizde yapılan retrospektif bir çalışmada PSS tanısı almış 25 hastanın en sık başvuru nedeni %44 oranı ile artralji olarak rapor edilmiştir. Bu hastaların takipleri boyunca da artralji %68 oranı ile ağız ve göz kuruluşundan sonra en sık görülen ikinci bulgu olarak belirtilmiştir (89). PSS’de artralji küçük ve büyük eklemlerde eşit oranda görülürken, artrit tipik olarak küçük eklemlerin simetrik olarak etkilendiği intermitan poliartiküler artropati şeklindedir (90). Romatoid faktör (RF) hastaların yaklaşık %40’ında pozitifdir. RF pozitifliği ile artropati prevalansı arasında ilişki mevcuttur (91). PSS’de artrit ılımlı seyreder ve genellikle deformite bırakmadan iyileşir.

Gastrointestinal Tutulum: PSS’li hastalarda en sık görülen gastrointestinal belirti disfajidir. Tükürük salgısında azalma en önemli etken iken, özofagus dismotilitesi ve farengeal transit zamanında uzama da disfaji gelişiminde rol oynar (92). Disfaji dışında epigastrik ağrı, bulantı ve dispepsi görülebilir. Gastriti olan hastaların *Helicobacter Pylori* açısından taranması gerekir. Çöliyak hastalığı PSS’li hastalarda daha sık görülür. Yapılan bir çalışmada PSS’li 111 hastanın 5’inde çöliyak hastalığı görülmüştür. Bu oran normal popülasyonun yaklaşık on katıdır (93). Karın ağrısı ve kabızlık gibi bağırsak ile ilgili sorunlar sağlıklı insanlara göre PSS’li hastalarda daha fazla görülür (94). PSS hastalarında karaciğer enzim anormallikleri çok sık görülmektedir. Hepatit C enfeksiyonu, otoimmün hepatit, primer biliyer siroz, non alkolik yağlı karaciğer hastalığı en sık karaciğer enzim yükselmesine neden olan sebeplerdir (95).

Nörolojik Tutulum: Periferik sinir sistemi tutulumu hastaların %10’unda görülür. Hastalarda görülen periferik nörolojik tutulumlar; duysal nöropati (duysal ataksik nöropati), ağrılı duysal nöropati, otonom nöropati, trigeminal nöropati, mononöritis multipleks, multipl kraniyal nöropati ve radikülönöropatidir. En sık görülen nöropati tipi distal duysal nöropatidir ve hastalıkla ilişkili periferik sinir tutulumlu hastaların %50’sinden fazlasından sorumludur (96). Duysal nöropati küçük ve büyük liflerin akut, sinsi başlangıçlı, asimetrik tutulumu şeklinde ortaya çıkar.

Nörolojik muayenede hastalarda yüzeysel dokunma, ağrı, ısı ve derin duyu bozukluğu görülür. Derin tendon reflekslerinde azalma ve duysal ataksi görülebilir (97,98).

PSS'de merkezi sinir sistemi tutulumu fokal, multifokal veya beyin sapı tutulumu şeklinde olabilir (99). Fokal tutulumlar duysal veya motor defisit, serebellar sendrom, nöbet şeklinde görülürken multifokal tutulumda nöropsikiyatrik bozukluk, ensefalopati, aseptik menenjit, demans şeklinde görülebilir. En sık görülen spinal kord tutulumu transvers myelit olmasına rağmen myelopati ve motor nöron hastalığı da görülmektedir (100).

Hematolojik Tutulum: PSS'de hematolojik tutulum yaklaşık %40 oranında görülür (101). PSS'de en sık ılımlı kronik hastalık anemisi görülür (102). PSS'de ılımlı lökopeni sık görülmesine rağmen ciddi lökopeni ender olarak saptanır. Ciddi trombositopeni ($<50 \times 10^9/L$) oldukça ender görülürken, %13 olguda ılımlı trombositopeni ($100-150 \times 10^9/L$) rapor edilmiştir (103). Trombositopeninin antitrombosit antikorlar ve/veya immüno kompleks aracılı periferik yıkım ile oluştuğu düşünülmektedir. Poliklonal veya monoklonal hipergammaglobulinemi birçok çalışmada gösterilmiştir, 380 hastanın alındığı bir çalışmada hipergammaglobulinemi prevalansı %22 olarak bulunmuştur (104). Çalışmalardan elde edilen sonuçlar bakımından monoklonal gammopati varlığı ile ekstraplandüler bulguların birlikteliği dikkat çekicidir. Monoklonal immunoglobulin pozitifliği saptanan olgularda akciğer tutulumu, eritrosit sedimentasyon hızında yükselme ve kriyoglobulinemi dikkate değer oranda göze çarpmaktadır (103).

Lenfoma: PSS'nun en korkulan komplikasyonu Non-Hodking lenfoma (NHL) gelişmesidir. Hastaların %5'inde hayatlarının bir döneminde lenfoma gelişme riski mevcuttur. Bu risk normal popülasyona göre 16-44 kat daha fazladır (104,105). Lenfoma gelişmeden önce salgı bezlerine sınırlı B hücreli lenfoproliferasyon görülür. B hücreli lenfoproliferasyonun çoğunluğu lenfomaya ilerlemez. Lenfoma gelişme riski splenomegali, lenfadenopati, tükürük bezi şişliği, nötropeni, kriyoglobulinemi ve düşük C4 seviyesi ile ilişkilidir (106). Hastalık teşhisinden ortalama 6.5 - 7.5 yıl sonra lenfoma gelişmektedir.

2.5. Sjögren Sendromu Laboratuvar ve Görüntüleme

Hastaların yaklaşık %20'sinde anemi görülür, aneminin büyük çoğunluğu normokrom-normositer vasıftadır (103). Lökositler seriye ait en önemli bulgu lökopenidir. Lökopeni hastaların büyük çoğunluğunda hafif düzeyde olup, alt grup analizinde lenfopeni en sık görülür. Hastaların %15'inde trombositopeni görülmesine rağmen sadece %0.4 kadarında trombosit sayısı $50.000/\text{mm}^3$ 'den düşüktür. Sedimentasyon (ESR) ve CRP yüksekliği sık görülmektedir. ESR hemen hemen bütün hastalarda yüksek seyrederken CRP yüksekliği artrit ve vaskülitik tutulumun olduğu hastalarda daha sık görülür (107).

İmmünolojik testler PSS tanısı ve sınıflandırılmasında önemli yer tutmaktadır. Tüm hastalarda anti SSA, anti SSB, ANA ve RF bakılmalıdır. Hastalarda ANA pozitifliği kullanılan yöntemle ilgili olarak %45-%94 arasında değişmektedir (108). ANA pozitifliği tarama testi olarak kullanılmamalıdır çünkü anti SSA ve anti SSB pozitif olan hastaların bir kısmında ANA negatiftir. Anti SSA ve anti SSB pozitifliği ise sırasıyla %40-83 ile %25-41 arasındadır. Anti SSA, anti SSB pozitif olan farklılaşmamış bağ dokusu hastalarının uzun dönem izlemlerinde hastaların büyük çoğunluğunun SLE veya PSS'ye farklılaştığı görülmüştür (109). Anti SSA, anti SSB'nin yüksek titrede pozitif olması ile purpura, vaskülit, demyelizan hastalıklar gibi ekstraplandüler tutulum arasında ilişki mevcuttur (110). Sınıflandırma kriterinde yer alan diğer bir otoantikör ise romatoid faktördür. Romatoid faktör (RF) hastaların %40-60'ında pozitifdir (107).

2.5.1. Oftalmolojik testler

Laboratuvar testleri dışında sjögren sendromunun tanısında kullanılan özel testler mevcuttur. Schirmer testi, Rose Bengal testi ve göz yaşı kırılma zamanı göz kuruluşunu değerlendirmek için en sık kullanılan testlerdir.

Schirmer Testi: Steril filtre kağıdı alt göz kapağının medial veya lateral kenarına koyularak 5 dakika içinde kağıdın ıslanan miktarı ölçülür. Ölçülen ıslaklık refleksi olarak ölçülen göz yaşı üretimini gösterir. Topikal analjezi sonrası test yapılırsa bazal göz yaşı miktarı ölçülebilir. 5 dakika sonra ölçülen ıslaklığın 5 mm'den az olması göz kuruluşunu kuvvetli şekilde düşündürür (38, 111).

Rose Bengal Testi: Rose Bengal boyası kornea ve konjonktivadaki ölü hücrelerin boyaması esasına dayanır. İnferior fornikse %1'lik 10 ml Rose Bengal çözeltisi verilir, hastadan iki defa gözünü kırpması istenir ve slit lamba ile oftalmolog tarafından değerlendirilir (90).

Göz Yaşı Kırılma zamanı: Hastanın gözüne bir damla floresan boya damlatılır ve bir defa göz kırpması söylenir böylece boya tüm göze yayılmış olur. Hasta gözünü kırpmadan karşıya bakarken ilk kuru noktanın ortaya çıkışına kadar geçen süre ölçülür, 10 saniye altında ölçülen değerler göz kuruluğunu gösterir. Her ne kadar gözdeki inflamasyonun indirek göstergesi olsa da göz semptomları ve korneal epitelyal hastalık ile schirmer testinden daha iyi korele olduğu gösterilmiştir (112).

2.5.2. Oral testler

Tükürük Bezi Sintigrafisi: Kantitatif tükürük bezi sintigrafisi tüm majör tükürük bezlerinin dinamik fonksiyonu hakkında bilgi verir (113). Hastaların 1/3'ünde test pozitifdir. Testin duyarlılığı düşük olmasına rağmen özgüllüğü yüksektir.

Parotis Bezi Sialografisi: Majör tükürük bezlerinin retrograd kanülizasyonu ve yağ bazlı kontrast madde verilerek görüntülenmesi esasına dayanır. Bu yöntem ile mükemmel görüntü sağlanmasına karşın rüptür riski nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Akut parotit sırasında yapılmamalıdır. Sintigrafi ile yapılan karşılaştırmalarda sintigrafinin bez aktivitesini daha iyi gösterdiği görülmüştür (114).

Sialometri: Tükürük üretim oranını ölçmeye dayanır. Hastaya 15 dakika boyunca bir kaba tükürmesi söylenir. Ölçülen tükürük hacmi 1.5 ml'den düşükse pozitif olarak kabul edilir. Yaş, cinsiyet, ilaçlar ve diş sağlığından etkilenmektedir (115).

Saxon Testi: İki dakika boyunca yutkunmadan gazlı bezin çiğnenmesi, çiğnenmeden önceki ve sonraki bezin ağırlığının ölçülmesi esasına dayanır. Aradaki farkın 2.75 gramdan az olması pozitif olarak kabul edilir (116). Test sırasında bir miktar tükürüğün yutulması, gün içinde tükürük miktarındaki değişiklik, yiyeceklerden etkilenme, uyarı verilmeksizin yapılması testin dezavantajlarıdır.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI): Parotid bezin MRI ile görüntülenmesinde hipo ve hiperintens alanlar ile karakterize heterojenite mevcuttur (117). Yağ infiltrasyonu, fibrozis, duktal dilatasyon ve fibrozis sonucu bal peteği

görünümü veya tuz biber görüntüsü oluşur (118). T2 ağırlıklı MRI görüntüleme ile yağ sinyalleri baskılanabilir ve duktal görüntüleme sağlanabilir.

2.5.3. Tükürük bezi biyopsisi

Dudaktan tükürük bezi biyopsisi iki amaç ile yapılır; PSS tanısının şüpheli olduğu durumlarda tanıyı kesinleştirmek ve tükürük bezi disfonksiyonu ile bezlerde hipertrofi yapan diğer sebeplerin ekartasyonunu sağlamak (119). Biyopsinin makroskopik olarak normal, travmatize olmamış, en az dört lobül içerecek şekilde alt dudaktan yapılması önerilir (120). Duktal dilatasyon ve fibrozisin olmadığı normal görünüşlü duktal asini etrafında 50 veya daha fazla mononükleer lenfositin agregasyonuna odak denilir ve bu yapılanmaya histolojik olarak fokal lenfositik sialadenit denir. Fokal lenfositik sialadenit derecelendirilmesi 4 mm²'deki lenfositik odak sayısını baz alır (121,122). Bir veya daha fazla odağın bulunması histopatolojik kriter olarak kabul edilmektedir. Pozitif dudak biyopsisi PSS hastalarının %66-89'unda bulunur, duyarlılığı %80 civarındadır fakat PSS için patognomonik değildir, diğer bağ dokusu hastalıklarında ve normal insanlarda da %15 civarında pozitif bulunabilir.

2.6. Ayırıcı Tanı

Graft Versus Host hastalığı: Allojenik kök hücre nakli sonrası gelişen kronik graft versus host hastalarının büyük kısmında ağız ve göz kuruluğu görülür. Serumda ANA ve düz kas antikörleri sıklıkla pozitif olurken anti SSA ve anti SSB ise negatiftir. Eğer tükürük bezi biyopsisi yapılırsa asiner atrofi ve interstisyel fibrozis görülür (123).

Hepatit C: Hepatit C kronik sialadenite neden olarak PSS'yi taklit edebilir (49). Kronik hepatit C olan hastalarda sekonder sjögren sendromu gelişebilir. PSS hastaları özellikle hepatit, kriyoglobunemi durumunda Hepatit C açısından değerlendirilmelidir.

IgG 4 ilişkili hastalık: Bu hastalarda yüksek plazma IgG 4 seviyesi, doku biyopsisinde IgG4+ plazma hücresi ile infiltrasyon, skleroz ve fibrozis görülür. PSS ile karşılaştırıldığında göz ve ağız kuruluğu, artalji, ANA pozitifliği daha az görülürken otoimmün pankreatit daha fazla görülür (124).

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV): HIV enfeksiyonunun komplikasyonu olan Diffüz CD8 Lenfositoz sikka semptomları, parotis şişliği ve interstisyel lenfositik pnömoni ile prezente olabilir. Hastaların tükürük bezi biyopsisinde CD8 predominant lenfositik infiltrasyon görülür (125).

Lenfoma ve diğer hematolojik malignansiler: Lösemilerde parotis bezin malign hücreler ile infiltrasyonu sonucu bilateral parotis bezde şişlik oluşabilir. Parotis bezin primer lenfoması genelde tek taraflı şişliğe neden olur (123).

Sarkoidoz: Minör tükürük bezi biyopsisinde granulomlar ile seyreden sarkoidoz PSS'yi taklit edebilmektedir (126). Hastalarda otoantikorlar negatiftir.

Yaş ilişkili sikka sendromu: Yaşlanma ile asiner atrofi, interstisyel fibrozis, duktal ektazi sonucu hastaların göz yaşı ve tükürük üretiminde azalma meydana gelir (127). Bu hastalarda PSS ilişkili otoantikorlar ve immün aracılı histolojik değişiklikler görülmez.

2.7. Tedavi

PSS'de tedavinin amacı göz ve ağız kuruluşunu azaltmak, sistemik semptomları iyileştirmektir.

Göz kuruluşu için hastalara klimalı ortam, rüzgarlı hava, uzun süreli televizyon izleme, sigara kullanımı ve sigaralı ortamdan uzak durması önerilir. Diüretik, beta-bloker, antihistaminik, trisiklik antidepresan ilaçların göz kuruluşunu arttırdığı akılda tutulmalıdır (128, 129). Tedavide ise suni göz yaşı kullanılmaktadır. Vizkositesi az olanların daha sık kullanılması gerekirken daha vizküz olanlar ise kirpik diplerinde kalıntıya yol açabilmektedir. Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan oftalmik siklosporin preparatlar hem göz kuruluşunun belirti ve bulgularını azaltmakta hem de schirmer testinde iyileşmeye yol açmaktadır (130). Diğer bir seçenekte oftalmologlar tarafından punktat tıkaçların konulmasıdır.

Kserotominin tedavisinde şekersiz sıvılar tüketilmesi, bol sıvı alınması ve tükürük salgısını azaltan kafein, alkol ve nikotin gibi iritanlardan uzak durulması önerilmektedir. Şekersiz sakız ve pastiller tükürük salınımını uyararak bir kısım hastada faydalı olabilir (131, 132). Pilokarpin ve sevimelin oral olarak kullanılan iki sekretog olup, tükürüğün yanı sıra göz yaşı üretimini de artırmaktadırlar (133,134). Terleme ve flushing dışında bulantı, karın ağrısı, ishal ve görme bozukluğu

yapabilirler. Kserostominin diğ er bir bulgusu olan oral kandidiazis tedavisinde nistatin, flukonazol veya klotrimazol kullanılmaktadır (135).

Vajinal kuruluk ve dispareni için nemlendirici, kayganlaştırıcı ve östrojen kremler kullanılabilir (136). Halsizlik, kuruluk semptomları, miyalji, artalji veya artrit tedavisinde hidoksiklorokin kullanılmaktadır. Randomize kontrollü çalışmalarda kanıtlanmasa da klinik gözlemlerde ve bir çok derleme çalışmasında şikayetleri belirgin azalttığı görülmüştür (137,138). Kortikosteroidler artrit, cilt tutulumu, ağır konstitüsyonel semptomlar ve organ tutulumunda kullanılmaktadır (139). Biyolojik tedaviler PSS'de araştırılmaktadırlar; infliximab ve etanercept gibi anti-TNF ilaçların klinik çalışmalarında faydasız olduğu görülmüştür (140, 141). Rituksimab sistemik tutulumda özellikle vaskülit, artrit ve yorgunluk durumunda etkilidir (35).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hastaların Seçimi ve Verilerin Toplanması

Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onay verilmiştir. Çalışmaya Nisan 2014 ve Nisan 2015 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Romatoloji Bilim Dalı tarafından takip edilen primer sjögren sendromu tanılı hastalar dahil edilmiştir. Tüm hastalardan imzalı onam alınmıştır.

Çalışmaya katılan tüm hastalar epworth uyku skalası, yorgunluk şiddet ölçeği (FSS) ile SF-36 anketlerini doldurmuşlardır. Epworth uyku skalası 8 sorudan oluşmuş olup her soruya 0-3 arasında puan verilir, hiçbir zaman uyuklamam 0, nadiren uyuklarım 1, zaman zaman uyuklarım 2, büyük olasılıkla uyuklarım 3 puan şeklinde puanlanır. Toplam puan 10 ve üzerinde aşırı uyku halini gösterir (142). Yorgunluk şiddet ölçeğinde toplam dokuz soruyu 1(hiç katılmıyorum)-7(tamamen katılıyorum) arasında skorlanması istenmiş olup, ortalamanın 4 ve üzeri olması yorgun olarak değerlendirilmiştir (143). SF-36 kişinin sağlık durumu hakkında bilgi edinmek için, hastanın-kişinin kendisinin doldurarak cevapladığı 36 maddeden oluşan bir testtir. Kişinin sağlık durumunu 8 alt parametre ile değerlendirme imkanı sağlar. Alt parametreler şunlardır: canlılık, fiziksel fonksiyon, ağrı, fiziksel rol güçlüğü, genel sağlık algısı, enerji, sosyal işlevlik, emosyonel rol güçlüğü, ruhsal sağlık. Türk toplumu için norm değerleri (144) aşağıda sunulmaktadır.

Çizelge 3.1. Türk toplumu için SF-36'nın norm değerleri.

Türk Toplumu İçin SF-36'nın Norm Değerleri		
	Kadın (± Standart Sapma)	Erkek (± Standart Sapma)
Fiziksel Fonksiyon	80.6±21.7	87.2±17.1
Fiziksel Rol Güçlüğü	82.9±28.6	89.8±19.3
Ağrı	81.0±20.2	85.1±16.4
Genel Sağlık Algısı	69.1±16.9	73.6±14.9
Enerji / Canlılık / Vitalite	63.4±13.7	65.7±11.9
Sosyal İşlevsellik	90.1±12.9	91.7±12.8
Emosyonel Rol Güçlüğü	89.0±22.5	92.8±15.1
Ruhsal Sağlık	70.1±11.4	71.0±10.6

3.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri

- a) Gebelik
- b) Bilinen primer immün yetmezlik, hepatit C enfeksiyonu, malignensi, radyoterapi tedavisi, AIDS, IgG4 hastalığı, sarkoidoz ya da amiloidoz öyküsü
- c) 18 yaşından küçük olan hastalar
- d) Melatonin kullanımı

3.3. Laboratuvar Değerlendirmesi

Hastalardan alınan serum (10 mL'lik düz jelli biyokimya tüpüne alınan venöz kan örneğinden elde edilen) örnekleri çalışılana kadar -80°C'de saklandı. Serum örneklerinde kantitatif melatonin ölçümü için Eliza yöntemle çalışılan ticari kit kullanıldı.

3.4. Verilerin İstatistikî Değerlendirilmesi

Çalışma verileri SPSS ve MedCalc ile analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama (ortalama), standart sapma (s. sapma), ortanca [interquartile range (IQR)], minimum (min), maksimum (max) değerleri ile sunuldu. İki grubun karşılaştırılmasında normal dağılıma uyan sayısal veriler için Student t testi, uymayanlar için ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için iki grubun karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Normallik analizi Kolmogorov Smirnov testi ile gerçekleştirildi. Tüm hipotezler çift yönlü olarak kuruldu ve alfa kritik değeri 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 116 primer sjögren sendromu tanılı hasta ve melatonin ölçümü için 27 sağlıklı kişi kontrol grubu dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 48, kontrol grubunun ise 47 idi. Hasta grubunda 109 kadın ve 7 erkek varken, kontrol grubunda 26 kadın ve 1 erkek mevcuttu. Tanı anında artalji %49.5 ile en sık görülen yakınmaydı. Ağız kuruluğu %85.3 görülürken göz kuruluğu %78 oranında saptandı.

Çizelge 4.1. Sjögren hastalarının hastalık özellikleri.

	N (%)
RF pozitif	24 (20.6)
ANA pozitif	74 (63.8)
Schirmer sağ (≤ 5 mm)	51 (43.9)
Schirmer sol (≤ 5 mm)	51 (43.9)
BUT sağ (≤ 10 sn)	53 (45.6)
BUT sol (≤ 10 sn)	52 (44.8)
Anti SSA pozitif	41 (35.3)
Anti SSB pozitif	26 (22.4)
ESR	31 (26.7)
CRP	25 (21.5)

Hastaların %20.6'sında RF yüksekliği, %63.8'inde ANA pozitifliği mevcuttu. Hastaların %43.9'unda Schirmer testi 5 mm altında saptandı. BUT testi ise hastaların %45.6'sında 10 saniyeden küçüktü. SS-A %35.3 ve SS-B %22.4 oranında pozitif bulundu. Ölçeklerin doldurulduğu ve melatonin için kan alındığı zamanda hastaların rutin tetkikleri de çalışılmış olup; Hastaların %26.7'sinde sedimentasyon, %21.5'inde ise CRP yüksek olarak bulundu.

Uyku hali ve yorgunluk ölçeği karşılaştırılması

Çizelge 4.2. Uyku hali ve yorgunluk ölçeği ortalaması.

Ölçüm	Hasta sayısı	Ortalama	S.sapma
Uyku hali	116	8,155	5,312
Yorgunluk	116	4,506	1,854

Uyku hali ve yorgunluk durumu

Uyku hali ve yorgunluk arasındaki ilişkiyi araştırmak amacı ile ki-kare analizi uygulaması yapılmıştır.

Çizelge 4.3. Uyku hali ve yorgunluk durumu.

Uyku hali * Yorgunluk durumu		Yorgunluk durumu		Total	p
		Normal	Yorgunluk var		
Normal	N	39	33	72	0,001
	yüzde %	54,2%	45,8%	100,0%	
Uyku hali mevcut	N	9	35	44	
	yüzde %	20,5%	79,5%	100,0%	
Total	N	48	68	116	
	yüzde %	41,4%	58,6%	100,0%	

Sonuçlara göre aşırı uyku hali olan sjögren hastalarında olmayanlara göre daha yüksek oranlarda yorgunluk durumuna rastlandığı görülmektedir ($p<0,05$).

Yorgun olan ve olmayan sjögren hastalarının melatonin seviyesinin karşılaştırılması

Hasta grubunda yorgun olan ve yorgun olmayan grupların melatonin seviyesi Mann-Whitney testi ile değerlendirilmiştir. Yorgun olan grupta melatonin seviyesi daha düşük olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).

Çizelge 4.4. Yorgun olan ve olmayan sjögren hastalarının melatonin seviyesinin karşılaştırılması.

	Yorgun Median (IQR)	Yorgun olmayan Median (IQR)	P değeri
Melatonin	239 ng/L (189-460)	266 ng/L (219-552)	0,11

IQR; interquartile range

Gündüz aşırı uyku hali ile melatonin seviyesinin karşılaştırılması

Hasta grubunda gündüz aşırı uyku hali olanlar ile olmayanların melatonin seviyesi Mann-Whitney testi ile karşılaştırılmıştır. Gündüz aşırı uyku hali olanların melatonin seviyesi daha düşük bulunmasına rağmen fark anlamlı değildir ($p>0.05$).

Çizelge 4.5. Uyku hali ile melatonin seviyesinin karşılaştırılması.

	Uyku hali var Median (IQR)	Uyku hali yok Median (IQR)	P değeri
Melatonin	234 ng/L (191-363)	270 ng/L (202-603)	0,11

IQR; interquartile range

Hasta ve kontrol grubunun melatonin değerlerinin karşılaştırılması

Hasta grubunda 116, kontrol grubunda ise 27 sağlıklı gönüllünün plazma melatonin seviyesi karşılaştırıldı. Hasta grubunun melatonin seviyesi kontrol grubuna göre daha düşük olarak tespit edildi ($p<0.05$).

Çizelge 4.6. Hasta ve kontrol grubunun melatonin değerlerinin karşılaştırılması.

	Hasta Median (IQR)	Kontrol Median (IQR)	P değeri
Melatonin	254 ng/L (197-491)	429 ng/L (268-774)	0,0098

IQR; interquartile range

Yorgunluk ve uyku hali puanlarının SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği alt parametreleri ile karşılaştırılması

Hasta grubu uyku hali ve yorgunluk puanlarının SF-36 yaşam kalitesi ölçeği alt boyutları ile ilişki durumunu tespit etmek amacı ile Mann-Whitney testi yapılmıştır. Sonuçlar aşağıdaki matriste verilmiştir.

Çizelge 4.7. SF-36 alt parametreleri ile yorgunluğun karşılaştırılması.

	Yorgun Median (IQR)	Yorgun olmayan Median (IQR)	P değeri
Fiziksel Fonksiyon	45 (25-57.5)	67 (50-80)	P<0.0001
Fiziksel Rol güçlüğü	0 (0-50)	100 (12.5-100)	P<0.001
Ağrı	32 (21-44)	44 (40-64)	P<0.0001
Genel Sağlık Algısı	33 (29-37)	50 (45-58)	P<0.0001
Enerji/Canlılık/ Vitalite	30 (20-40)	45 (30-60)	P=0.0007
Sosyal İşlevsellik	50 (25-62,5)	75 (62,5-87,5)	P<0.0001
Emosyonel Rol Güçlüğü	0.5 (0-66)	100 (33-100)	P<0.0001
Ruhsal Sağlık	40 (32-54)	52(44-64)	P=0.0001

IQR; interquartile range

Sonuçlara göre hasta grubu içinde yorgun olanlar ile yorgun olmayanlar karşılaştırıldığında yorgun olanların SF-36 alt parametreleri olan fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, ağrı, genel sağlık algısı, enerji/canlılık/vitalite, sosyal işlevsellik, emosyonel rol güçlüğü ve ruhsal sağlık alanlarında daha düşük ortanca değere sahip olduğu görülmüş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

Çizelge 4.8. SF-36 alt parametreleri ile aşırı uyku halinin karşılaştırılması.

	Aşırı uyku hali olan Median (IQR)	Aşırı uyku hali olmayan Median (IQR)	P değeri
Fiziksel Fonksiyon	37.5 (25-50)	60 (40-75)	P=0.0002
Fiziksel Rol güçlüğü	0 (0-25)	75 (0-100)	P=0.0001
Ağrı	22 (20-44)	43 (30-54)	P=0.0003
Genel Sağlık Algısı	29 (16-39)	45 (37-58)	P<0.0001
Enerji/Canlılık/ Vitalite	25 (20-35)	35 (30-55)	P=0.0007
Sosyal İşlevsellik	50 (25-62.5)	62 (50-87.5)	P<0.0001
Emosyonel Rol Güçlüğü	0 (0-33)	66 (33-100)	P<0.0001
Ruhsal Sağlık	40 (32-52)	48 (36-60)	P=0.0192

IQR; interquartile range

Sonuçlara göre hasta grubu içinde aşırı uyku hali olanlar ile olmayanlar karşılaştırıldığında aşırı uyku hali tespit edilenlerin SF-36 alt parametreleri olan fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, ağrı, genel sağlık algısı, enerji/canlılık/vitalite, sosyal işlevsellik, emosyonel rol güçlüğü ve ruhsal sağlık alanlarında daha düşük ortanca değere sahip olduğu görülmüş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

Hastaların ANA, RF, anti SSA, anti SSB açısından seropozitif veya seronegatif olması ile kronik yorgunluk ve gündüz uyuklama sıklığı arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$). İnflamasyon parametreleri olan ESR ve CRP düzeyi ile kronik yorgunluk ve gündüz uyuklama sıklığı arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Toplum bazlı çalışmalarda sağlıklı yetişkinlerin %20'sinde, otoimmün hastalığı olanların %60-70'inde kronik yorgunluk görülür (145, 146). Bir çalışmada PSS'li hastaların %80'inde yorgunluk görülürken, hastaların %40'ı yorgunluğu hastalığın en şiddetli semptomu olarak belirtmişlerdir (4). Bizim çalışmamızda hastaların %58.6'sında yorgunluk görüldü. Hastaların ortalama FSS skoru 4.5 ± 1.8 olup bu oran literatür verileri ile uyumludur. Barbara Segal ve ark. sjögren sendromu tanılı hastaların ortalama FSS skorunu 4.6 olarak bulmuşlardır (147). Aynı çalışmadaki sağlıklı kontrollerin ortalama FSS skoru ise 2.3 ± 0.7 olarak bulunmuştur. Yorgunluk şiddet skalasının Türkçe validasyonunu yapan Kadriye Armutlu ve ark. ise sağlıklı gönüllülerde ortalama skoru 3.47 ± 1.32 olarak bulmuşlardır (143).

Çalışmamızda; epworth uyku skalası ortalama skoru 8.1 ± 5.3 ve hastaların %37.6'sında gündüz aşırı uyku hali saptandı. Usmani ve ark. sjögren sendromu hastalarının Epwort uyku skala skorunu 10.1 ± 1.1 ve sağlıklı erişkinlerin skoru ise 6.5 ± 0.8 olarak bulmuşlardır (148). Türkiye'den Murat Semiz ve ark. tarafından yapılan çalışmada sjögren sendromlu hastalarının epworth uyku skalası skoru 7.9 ± 2.8 kontrol grubunda ise 4.5 ± 2.1 olarak bulunmuştur (149). Eklem ağrısı, noktüri, uyku apnesi uyku kalitesi üzerinde etkili faktörlerdir. Yeni tanı konulmuş ve artalgisi kontrol altındaki hastalarda uyku skalası düşük, renal tutulumu olup noktüri ve artalgisi devam eden hastalarda yüksek uyku skalası bulunmuş olabilir.

Çalışmamız ile hastalardan gündüz uyku hali yaşayanların %79.5'inde yorgunluk mevcutken uyku hali olmayanların ise %45.8'inde yorgunluk mevcuttu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). Literatürde sjögren sendromlu hastalarda uyku bozukluğu ve yorgunluk arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada da uyku bozukluğu olanların daha fazla yorgun oldukları bulunmuştur (150). Sağlıklı gönüllülerde yapılan diğer bir çalışmada ise uyku kalitesinde düşme, uyku süresinde azalma ile yorgunluk arasında ilişki bulunmuştur (151). Çalışmamızın verileri ile literatür verileri uyumludur.

Hasta grubunda yorgun olanların olmayanlara göre, gündüz aşırı uyuklaması olanların olmayanlara göre melatonin seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Literatürde sjögren sendromunda melatonin seviyesi ile yorgunluk

karşılaştırılmamıştır. Kronik yorgunluğun tedavisinde melatonin kullanılmasını öneren çalışmalar mevcuttur (152). Yine sjögren sendromu hastalarında gündüz uyuklama hali ile serum melatonin seviyesi arasında ilişkiyi inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamız bu konudaki ilk çalışmadır. Yapılan bir meta-analizde 15 çalışma incelenmiş olup insomnia hastalarında melatonin kullanımı ile uykuya dalma süresinin azaldığı, uyku kalitesi ve süresinin arttığı görülmüştür (153).

Hasta grubunda gündüz aşırı uyku hali olanlar ile olmayanların SF-36 alt parametreleri karşılaştırıldığı zaman uyku hali olanların tüm alt parametre değerleri daha düşük saptandı ($p<0.05$). Uyku halinin SF-36 yaşam kalitesi üzerinde negatif bir etkiye sahip olduğu tespit edildi. Literatürde sjögren sendromunda uykusuzluk ve yaşam kalitesi arasındaki ilişki ile ilgili çalışma yoktur. Bizim çalışmamız bu alanda ilk çalışmadır. Kyle S. ve ark. tarafından yapılan derlemede insomnia hastalarında SF-36 tüm alt parametrelerinin düşük olduğu ve insomnia tedavisi ile SF-36 parametrelerinde iyileşme olduğunu gösteren çalışmalardan bahsedilmiştir (154).

Hasta grubunda yorgun olanlar ile olmayanların SF-36 alt parametreleri karşılaştırıldığında yorgun olanların olmayanlara göre tüm alt parametrelerde daha düşük puana sahip olduğu görüldü. Yorgunluğun SF-36 yaşam kalitesi üzerine negatif etkisi mevcuttur. Literatürde sjögren sendromlu hastalarda yorgunluk ve yaşam kalitesi arasında ilişki ile ilgili veri bulunmamaktadır. Multipl sklerozda yorgunluk ve yaşam kalitesini inceleyen iki makale mevcuttur. Her iki makalede de yorgunluk arttıkça yaşam kalitesinde azalma olduğu görülmüş (155, 156).

Hastaların ortanca melatonin düzeyi 254 ng/L (IQR 197-491) olup kontrol grubunda ise 429 ng/L (IQR 268-774) olarak bulunmuştur. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Hastalarda melatonin seviyesinin düşük bulunması kronik otoimmün süreç veya immünsüpresif kullanımı ile ilişkili olabilir. Literatürde sjögren sendromlu hastalardan melatonin seviyesi ölçülmemiş olup çalışmamız bu konudaki ilk çalışmadır. Robavea R ve ark. tarafınca sistemik lupus eritematosus (SLE) hastaları ile sağlıklı insanlarda melatonin seviyesi bakılmış olup, SLE tanılı hastalarda melatonin seviyesi daha düşük bulunmuştur (157).

Hastalarda gündüz aşırı uyuklama hali ve yorgunluk ile ANA, RF, anti SSA, anti SSB gibi immünolojik belirteçler ile birlikte inflamasyonu gösteren ESR, CRP karşılaştırılmış olup hastaların seronegatif veya pozitif olmaları ile uyuklama hali ve yorgunluk arasında ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). Literatürde bu konu ile ilgili sadece

bir çalışma mevcut olup sjögren sendromu tanılı hastalarda anti SSA, anti SSB, CRP, ESR ile yorgunluk ve uykusuzluk arasında ilişki bulunamamıştır (150).

Çalışmamızın en önemli eksiği melatonin ölçümü gibi çok faktörden etkilenen bir testin sadece tek ölçümle değerlendirilmiş olmasıdır. Standardizasyon için tüm hastaların serumları sabah saat 08.00-10.00 arasında alınmıştır. Ancak 24 saat idrar veya tükürükteki düzeyine bakılması veya venöz kataterle seri ölçümlerin alınması daha kesin sonuçlar sağlayabilir.

Çalışmamızın sjögren sendromunda yaşam kalitesini anlamlı olarak etkileyen iki önemli parametre olan kronik yorgunluk ve uyku bozukluğunun ilişkisini gösteren önemli bir preliminer çalışma olduğu kanaatindeyiz. Melatonin hem uyku bozukluğu hem kronik yorgunluğun tedavisinde kullanımı gündemde olan bir hormondur. Sjögren hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük olması önemli bir bulgudur. Çalışmamızda sjögren sendromu tanısı olup kronik yorgunluğu olan ve olmayan hastalar ile gündüz aşırı uyku hali mevcut olan ve olmayan hastalar arasında melatonin seviyesi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu bulgunun farklı yöntemlerle daha geniş sayıda hastada tekrar değerlendirilmesinin uygun olacağını düşünüyoruz. Yanı sıra ekzojen melatonin verilmesi, hastalardaki melatonin düzeyinden bağımsız olarak ta olumlu etkiler yapabilir. Bu nedenle sjögren sendromunda melatonin tedavisinin de değerlendirileceği yeni çalışmalara gereksinim vardır.

6. SONUÇLAR

Biz bu çalışma ile primer sjögren sendromunda kronik yorgunlukla uykusuzluk arasındaki ilişkinin değerlendirilmesini, kronik yorgunluk ve uyku durumu ile melatonin seviyesi arasındaki ilişkinin araştırılmasını ve kronik yorgunluk ve uyku durumunun yaşam kalitesine etkisini değerlendirmeyi hedefledik.

1. Sjögren sendromu hastalarının yorgun olduğu,
2. Çalışmaya alınan hastalarda gündüz aşırı uyku hali olanların olmayanlara göre daha fazla yorgun olduğu,
3. Gündüz aşırı uyku hali ve yorgunluğun yaşam kalitesini negatif etkilediği,
4. ANA, RF, anti SSA, anti SSB, ESR ve CRP ile yorgunluk ve uyku hali arasında ilişkinin olmadığı,
5. Hasta grubunda kontrol grubuna göre melatonin seviyesinin daha düşük olduğu,
6. Melatonin seviyesi ile yorgunluk ve uyku hali arasında ilişki olmadığı tespit edilmiştir.

7. ÖZET

Primer Sjögren Sendromu Hastalarında Kronik Yorgunluğun Uyku Durumu Ve Melatonin Düzeyi İle İlişkisi

Sjögren sendromunda yorgunluk en sık görülen belirtilerden biridir. Ağrı, uyku bozukluğu, öğrenilmiş çaresizlik, nöroendokrin ve otonom disfonksiyon yorgunluğu etkileyen faktörlerdir. Biz bu çalışma ile primer sjögren sendromunda kronik yorgunluk ve uykusuzluk ile yaşam kalitesi ve melatonin seviyesi arasındaki ilişkinin bulunmasını hedefledik.

Çalışmaya Nisan 2014 ve Nisan 2015 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Romatoloji Bilim Dalı tarafından takip edilen 116 primer sjögren sendromu tanılı hasta ve 27 sağlıklı kontrol alınmış olup tüm hastalara epworth uyku skalası, yorgunluk şiddet skalası, SF-36 yaşam kalite ölçeği uygulandı ve katılımcıların hepsinden melatonin ölçümü için kan örneği alındı.

Uyku hali olan bireylerin %79.5'inde olmayanların ise %45.8'inde yorgunluk durumuna rastlandı ($p<0,05$). Gündüz aşırı uyku hali ve yorgunluğun SF-36 ile ölçülen yaşam kalitesi üzerinde negatif bir etkiye sahip olduğu tespit edildi ($p<0,05$).

Hastaların ortanca melatonin düzeyi 254 ng/L (IQR 197-491) olup kontrol grubunun ise 429 ng/L (IQR 268-774) olarak bulundu ($p<0.05$). Gündüz aşırı uyku hali olmayan hastaların ortanca melatonin düzeyi 270 ng/L (IQR 202-603) iken aşırı uyuklaması olan hastaların melatonin düzeyi ise 234 ng/L (IQR 191-363) olarak bulundu ($p>0.05$). Yorgunluğu olan hastaların ortanca melatonin düzeyi 239 ng/L (189-460) iken yorgunluğu olmayan hastaların ise 266 ng/L (IQR 219-552) olarak bulundu ($p>0.05$).

Hastalarda gündüz aşırı uyku hali olanların daha fazla yorgun olduğu, uyku hali ve yorgunluğun yaşam kalitesini negatif etkilediği görüldü. Hasta grubunda kontrol grubuna göre melatonin seviyesinin daha düşük olduğu fakat yorgunluk ve uyku hali ile melatonin seviyesi arasında ilişki olmadığı tespit edildi.

Anahtar sözcükler: Yorgunluk, melatonin, sjögren sendromu, uyku bozukluğu.

8. ABSTRACT

Relationship of Chronic Fatigue With Sleepiness and Melatonin Level in Primary Sjogren's Syndrome Patients

Fatigue is one of the most frequent manifestations of sjogren's syndrome. Pain, sleep disorders, learned helplessness and neuroendocrine and autonomic dysfunction are suggested factors that can effect the fatigue. The aim of the present study is to evaluate relationship between chronic fatigue, sleep disorders, quality of life and melatonin level.

One hundred and sixteen PSS patients followed in Akdeniz University Internal Medicine Rheumatology Department and twenty seven controls were included between period of April 2014 and April 2015. All patient completed epworth sleepiness scale, fatigue severity scale and SF-36 which is a measure of quality of life. Serum melatonin levels were investigated in all participants.

While 79.5% of patients with daytime sleepiness had fatigue, only 45.8% of patients without daytime sleepiness had fatigue ($p<0,05$). Day time sleepiness and fatigue had negative effect on quality of life (SF-36) ($p<0,05$).

The median melatonin level of patients was 254 ng/L (IQR 197-491) while it was 429 ng/L (IQR 268-774) in control group ($p<0.05$). Median melatonin level of patients without daytime sleepiness was 270 ng/L (IQR202-603), on the other hand melatonin level of patients with daytime sleepiness was 234 ng/L (IQR 191-363) ($p>0.05$). In patients with fatigue the median value of melatonin was 239 ng/L (IQR 189-460), in patients without fatigue it was 266 ng/L (IQR 219-552).

Fatigue is more prominent in patients with daytime sleepiness and daytime sleepiness and fatigue have negative effect on quality of life. Median melatonin level is higher in patients compared to control group but melatonin level is not related to fatigue or day time sleepiness.

Key words: Fatigue, melatonin, sjogren syndrome, sleepiness.

9. KAYNAKLAR

1. Fox RI. Sjogren's syndrome. *Lancet* 2005; 366: 321–31.
2. Gøransson L, Haldorsen K, Brun J, Harboe E, Jonsson M, et al. The point prevalence of clinically relevant primary Sjogren's syndrome in two Norwegian counties. *Scand J Rheumatol* 2011; 40: 221–4.
3. Salomonsson S, Jonsson MV, Skarstein K, Brokstad KA, Hjelmstrøm P, et al. Cellular basis of ectopic germinal center formation and autoantibody production in the target organ of patients with Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3187–201.
4. Meijer JM, Meiners PM, Huddleston Slater JJ, Spijkervet FK, Kallenberg CG, et al. Health-related quality of life, employment and disability in patients with Sjogren's syndrome. *Rheumatology* 2009; 48: 1077–82.
5. Harboe E, Tjensvoll AB, Vefring HK, Gøransson LG, Kvaløy JT, et al. Fatigue in primary Sjogren's syndrome—a link to sickness behaviour in animals? *Brain Behav Immun* 2009; 23: 1104–8.
6. Bowman SJ. Patient-reported outcomes including fatigue in primary Sjogren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34: 949–62, ix.
7. Ng WF, Bowman SJ. Primary Sjogren's syndrome: too dry and too tired. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 844–53.
8. Belza BL. Comparison of self-reported fatigue in rheumatoid arthritis and controls. *J Rheumatol* 1995; 22: 639–43.
9. Belza BL, Henke CJ, Yelin EH, Epstein WV, Gilliss CL. Correlates of fatigue in older adults with rheumatoid arthritis. *Nurs Res* 1993; 42: 93–9.
10. Wolfe F, Hawley DJ, Wilson K. The prevalence and meaning of fatigue in rheumatic disease. *J Rheumatol* 1996; 23: 1407–17.
11. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 1308–15.
12. Garcic-Carrasco M, Font J, Filella X, Cervera R, Ramos-Casals M, Siso A, et al. Circulating levels of Th1/Th2 cytokines in patients with primary Sjogren's syndrome: correlation with clinical and immunological features. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 411–5.

13. Grisius MM, Bermudez DK, Fox PC. Salivary and serum interleukin 6 in primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1997; 24: 1089–91.
14. Perrier S, Serre AF, Dubost JJ, Beaujon G, Plazonnet MP, Albuisson E, et al. Increased serum levels of interleukin 10 in Sjogren's syndrome; correlation with increased IgG1. *J Rheumatol* 2000; 27: 935–9.
15. Schiller JH, Storer BE, Witt PL, Alberti D, Tombes MB, Arzoomania R, et al. Biological and clinical effects of intravenous tumor necrosis factor-alpha administered three times weekly. *Cancer Res* 1991; 51: 1651–8.
16. Farag SS, George SL, Lee EJ, Baer M, Dodge RK, Becknell B, et al. Postremission therapy with low-dose interleukin 2 with or without intermediate pulse dose interleukin 2 therapy is well tolerated in elderly patients with acute myeloid leukemia: Cancer and Leukemia Group B study 9420. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 2812–9.
17. Spath-Schwalbe E, Hansen K, Schmidt F, Schrezenmeier H, Marshall L, Burger K, et al. Acute effects of recombinant human interleukin-6 on endocrine and central nervous sleep functions in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1573–9.
18. Mathias SD, Colwell HH, Miller DP, Moreland LW, Buatti M, Wanke L. Healthrelated quality-of-life and functional status of patients with rheumatoid arthritis randomly assigned to receive etanercept or placebo. *Clin Ther* 2000; 22: 128–39.
19. Dantzer R. Cytokine-induced sickness behavior: where do we stand? *Brain Behav Immun* 2001; 15: 7–24.
20. Hartkamp A, Geenen R, Bij M, Kruize AA, Godaert GLR, Derksen RHW. Serum cytokine levels related to multiple dimensions of fatigue in patients with primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1335–1337. doi: 10.1136/ard.2003.011825
21. Norheim KB, Harboe E, Gøransson LG, Omdal R. Interleukin-1 Inhibition and Fatigue in Primary Sjogren's Syndrome A Double Blind, Randomised Clinical Trial 2012; 7(1): e30123.
22. Galecki P, Szemraj J, Bartosz G. Single-nucleotide polymorphisms and mRNA expression for melatonin synthesis rate-limiting enzyme in recurrent depressive disorder. *J Pineal Res* 2010; 48: 311–7.
23. Erren TC, Reiter RJ. Denying chronodisruption. *J Pineal Res* 2009; 46: 245–7.

24. Samantaray S, Das A, Thakora NP. Therapeutic potential of melatonin in traumatic central nervous system injury. *J Pineal Res* 2009; 47: 134-42.
25. Soriva V, Martinez A, Escaramis G. Resequencing and association analysis of arylalkylamin N- acetyl transferase (AANAT) gene and its contribution to major depressive susceptibility. *J Pineal Research* 2010; 49: 35-44.
26. Middleton B. Measurement of Melatonin and 6-Sulphatoxymelatonin. Michael J. Wheeler (ed.), *Hormone Assays in Biological Fluids: Second Edition, Methods in Molecular Biology*, vol. 1065, DOI 10.1007/978-1-62703-616-0_11, ©Springer Science+Business Media New York 2013.
27. Zhdanova IV, Wurtman RJ, Morabito C. Effects of low oral doses of melatonin, given 2-4 hours before habitual bedtime, on sleep in normal young humans. *Sleep* 1996; 19: 423.
28. Pierpaoli W, Yi CX, Dall'Ara A. Aging-postponing effects of circadian melatonin: experimental evidence, significance and possible mechanisms. *Int J Neurosci* 1990; 51: 339.
29. Poeggeler B, Reiter RJ, Tan DX. Melatonin, hydroxyl radical-mediated oxidative damage, and aging: a hypothesis. *J Pineal Res* 1993; 14: 151.
30. Grad BR, Rozencwaig R. The role of melatonin and serotonin in aging: update. *Psychoneuroendocrinology* 1993; 18: 283.
31. Chen ST, Chuang JJ. The antioxidant melatonin reduces cortical neuronal death after intrastriatal injection of kainate in the rat. *Exp Brain Res* 1999; 124: 241.
32. Pappolla MA, Chyan YJ, Poeggeler B. An assessment of the antioxidant and the anti-amyloidogenic properties of melatonin: implications for Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2000; 107: 203.
33. Mikulicz J. Über eine eigenartige symmetrische Erkrankung der Tränen- und Speicheldrüsen, Stuttgart, Germany, *Beitr. Z. Chir. Festschr. F. Theodor Billroth* 1982; 610–30.
34. Sjögren H. Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca, *Acta Ophthalmol* 1933; (Suppl 2): 1–151.
35. Longo, Fauci, Kasper, Hauser, Jameson, Loscalzo. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18. Edition, volume 2, Sjögren's syndrome 2770.

36. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, Moutsopoulos HM. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjogren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29(5): 296-304.
37. Theander E, Jacobsson LT. Relationship of Sjogren's syndrome to other connective tissue and autoimmune disorders. *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34(4): 935-47, viii-ix.
38. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2002; 61(6): 554-8.
39. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, Baer AN, 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.
40. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: 229.
41. Birlik M, Akar S, Gurler O. Prevalence of primary Sjogren's syndrome in Turkey: a population-based epidemiological study. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 954-61.
42. Kabasakal Y, Kitapcioglu G, Turk T. The prevalence of Sjögren's syndrome in adult women. *Scand J Rheumatol* 2006; 35: 379-83.
43. Haddad J, Deny P, Munz-Gotheil C. Lymphocytic sialadenitis of Sjögren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *Lancet* 1992; 339(8789): 321-3.
44. Shillitoe EJ, Daniels TE, Whitcher JP. Antibody to cytomegalovirus in patients with Sjögren's syndrome. As determined by an enzymelinked immunosorbent assay. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 260.
45. Biberfeld P, Petrén AL, Eklund A. Human herpesvirus6 (HHV6, HBLV) in sarcoidosis and lymphoproliferative disorders. *J Virol Methods* 1988; 21: 49.
46. Luo X, Ranade K, Talker R. microRNA mediated regulation of innate immune response in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: 210.

47. Jimenez SA, Piera Velazquez S. Potential role of human specific genes, human specific microRNAs and human specific noncoding regulatory RNAs in the pathogenesis of systemic sclerosis and Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev* 2013; 12: 1046.
48. Kordossis T, Paikos S, Aroni K. Prevalence of Sjögren's like syndrome in a cohort of HIV1 positive patients: descriptive pathology and immunopathology. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 691.
49. Haddad J, Deny P, Munz-Gotheil C. Lymphocytic sialadenitis of Sjögren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *Lancet* 1992; 339: 321.
50. Bolstad AI, Wassmuth R, Haga HJ, Jonsson R. HLA markers and clinical characteristics in Caucasians with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2001; 28: 1554–62.
51. Foster H, Walker D, Charles P. Association of DR3 with susceptibility to and severity of primary Sjögren's syndrome in a family study. *Br J Rheumatol* 1992; 31: 309.
52. Williams PH, Cobb BL, Namjou B. Horizons in Sjögren's syndrome genetics. *Clin Rev Allerg Immunol* 2007; 32: 201-9.
53. Cobb BL, Lessard CJ, Harley JB, Moser KL. Genes and Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin N Am* 2008; 34: 847-68.
54. Tzioufas AG, Tsonis J, Moutsopoulos HM. Neuroendocrine dysfunction in Sjögren's syndrome. *Neuro Immuno Modulation* 2008; 15(1): 37–45.
55. Sallusto F, Lanzavecchia A. Human Th17 cells in infection and autoimmunity. *Microbes Infect* 2009; 11: 620–4.
56. Katsifis GE, Rekka S, Moutsopoulos NM, Pillemer S, Wahl SM. Systemic and local interleukin-17 and linked cytokines associated with Sjögren's syndrome immunopathogenesis. *Am J Pathol* 2009; 175: 1167–77.
57. Reksten TR, Jonsson MV, Szyszko EA, Brun JG, Jonsson R, Brokstad KA. Cytokine and autoantibody profiling related to histopathological features in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 1102–6.

58. Bikker A, Moret FM, Kruize AA, Bijlsma JW, Lafeber FP, van Roon IL-7 drives Th1 and Th17 cytokine production in patients with primary SS despite an increase in CD4 T cells lacking the IL-7R α . *Rheumatology (Oxford)* 2002; 51(6): 996–1005.
59. Ciccia F, Alessandro R, Rodolico V. IL-34 is overexpressed in the inflamed salivary glands of patients with Sjogren's syndrome and is associated with the local expansion of proinflammatory CD14(bright) CD16+ monocytes. *JA Rheumatology (Oxford)* 2013; 52(6): 1009–17.
60. Kang KY, Kim HO, Kwok SK, Ju JH. Impact of interleukin-21 in the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome: increased serum levels of interleukin-21 and its expression in the labial salivary glands. *Arthritis Res Ther* 2011; 13(5): R179. doi:10.1186/ar3504.Epub
61. Yoshimoto K, Tanaka M, Kojima M, Setoyama Y, Kameda H, Suzuki K, et al. Regulatory mechanisms for the production of BAFF and IL-6 are impaired in monocytes of patients of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther* 2011; 13(5): R170.
62. Maslinska M, Przygodzka M, Kwiatkowska B, Sikorska Siudek K. Sjogren's syndrome: still not fully understood disease, Clinic of Early Arthritis, Institute of Rheumatology, Spartanska.
63. Reymond A, Meroni G, Fantozzi A, Merla G, Cairo S, Luzi L, et al. The tripartite motif family identifies cell compartments. *EMBO J* 2001; 20: 2140–51.
64. Espinosa A, Dardalhon V, Brauner S, Ambrosi A, Higgs R, Quintana FJ, et al. Loss of the lupus autoantigen Ro52/Trim21 induces tissue inflammation and systemic autoimmunity by disregulating the IL-23-Th17 pathway. *J Exp Med* 2009; 206: 1661–71.
65. Jonssona R, Vogelsanga P, Volchenkova R, Espinosac A, Wahren-Herleniusc M, Appela S. The complexity of Sjögren's syndrome: Novel aspects on pathogenesis. *Immunology Letters* 2011; 141: 1–9.
66. Bitko V, Musiyenko A, Bayfield MA, Maraia RJ, Barik S. Cellular La protein shields nonsegmented negative-strand RNA viral leader RNA from RIG-I and enhances virus growth by diverse mechanisms. *J Virol* 2008; 82: 7977–87.
67. Firestein G, Budd R, Gabriel S, Mcinnes J, Odell J, Kelley's textbook of rheumatology, Sjogren's syndrome, editor E. William St. Clair, Ninth Edition 1179.

68. Fox R, Schur P, Romain P. Clinical manifestations of Sjögren's syndrome: Exocrine gland, Oct 01,2014.<http://www.uptodate.com/contents/clinicalmanifestationsofsjogrenssyndromeexocrineglanddisease?>
69. Daniels TE, Silverman S Jr, Michalski JP, Greenspan JS, Sylvester RA, Talal N. The oral component of Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1975; 39: 875.
70. Rhodus NL, Michalowicz BS. Periodontal status and sulcular *Candida albicans* colonization in patients with primary Sjögren's Syndrome. *Quintessence Int* 2005; 36: 228-54.
71. 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: 465.
72. Belafsky PC, Postma GN. The laryngeal and esophageal manifestations of Sjögren's syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2003; 5: 297.
73. Daniels TE, Fox PC. Salivary and oral components of Sjogren's syndrome. *Rheumatic diseases clinics of North America* 1992; 18(3): 571-89.
74. Soto-Rojas AE, Villa AR, Sifuentes-Osornio J. Oral manifestations in patients with Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1998; 25: 906.
75. Haga HJ, Gjesdal CG, Irgens LM, Ostensen M. Reproduction and gynaecological manifestations in women with primary Sjögren's syndrome: a case-control study. *Scand J Rheumatol* 2005; 34: 45.
76. Freeman SR, Sheehan PZ, Thorpe MA, Rutka JA. Ear, nose, and throat manifestations of Sjögren's syndrome: retrospective review of a multidisciplinary clinic. *J Otolaryngol* 2005; 34: 20.
77. Ng W, Bowman SJ: Primary Sjögren's syndrome, *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 844–53.
78. García-Carrasco M, Sisó A, Ramos-Casals M. Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. Prevalence and clinical characteristics in a series of 320 patients, *J Rheumatol* 2002; 29: 726–30.
79. Ramos-Casals M, Anaya J, García-Carrasco M, et al: Cutaneous vasculitis in primary Sjögren's syndrome. Classification and clinical significance of 52 patients, *Medicine* 2004; 83: 96–106.

80. Kabasakal Y. Klinik Romatoloji. Gümüşdiş GD, editör. İstanbul: Deniz Matbaası 1999.
81. Matsuyama N, Ashizawa K, Okimoto T. Pulmonary lesions associated with Sjögren's syndrome: radiographic and CT findings. *Br J Radiol* 2003; 76: 880.
82. Pertovaara M, Korpela M, Pasternack A. Factors predictive of renal involvement in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Nephrol* 2001; 56(1): 10-8.
83. Moutsopoulos HM, Balow JE, Lawley TJ, Stahl NI, Antonovych TT, Chused TM. Immune complex glomerulonephritis in sicca syndrome. *Am J Med* 1978; 64(6): 955-60.
84. Goules A, Masouridi S, Tzioufas AG. Clinically significant and biopsy-documented renal involvement in primary Sjögren's syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 241-9.
85. Maripuri S, Grande JP, Osborn TG. Renal involvement in primary Sjögren's syndrome: a clinicopathologic study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1423-31.
86. Baba A, Hara S, Sato Y, Yamada K, Fujimoto S, Eto T. [Three patients with nephrotic syndrome due to membranous nephropathy complicated by Sjögren's syndrome]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 2005; 47(8): 882-6.
87. Stefanidis I, Giannopoulou M, Liakopoulos V, Dovas S, Karasavvidou F, Zachou K, et al. A case of membranous nephropathy associated with Sjögren syndrome, polymyositis and autoimmune hepatitis. *Clin Nephrol* 2008; 70(3): 245-50.
88. Pease CT, Shattles W, Barrett NK, Maini RN. The arthropathy of Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 609.
89. Çefle A, Yazıcı A, Turgut T. Primer Sjögren sendromu olan 25 hastanın klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2010; 8(1): 22-6.
90. Kassin SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Arch Intern Med* 2004; 164(12): 1275.
91. García Carrasco M, Ramos Casals M, Rosas J. Primary Sjögren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 270.

92. Mandl T, Ekberg O, Wollmer P, Manthorpe R, Jacobsson LT. Dysphagia and dysmotility of the pharynx and oesophagus in patients with primary Sjögren's syndrome. *Scand Rheumatol* 2007; 36(5): 394-401.
93. Szodoray P, Barta Z, Lakos G. Coeliac disease in Sjögren's syndrome: a study of 111 Hungarian patients. *Rheumatol Int* 2004; 24: 278.
94. Krogh K, Asmussen K, Stengaard-Pedersen K. Bowel symptoms in patients with primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 2007; 36: 407-9.
95. Matsumoto T, Morizane T, Aoki Y. Autoimmune hepatitis in primary Sjögren's syndrome: pathological study of the livers and labial salivary glands in 17 patients with primary Sjögren's syndrome. *Pathol Int* 2005; 55: 70-6.
96. Mellgren SI, Conn DL, Stevens JC, Dyck PJ. Peripheral neuropathy in primary Sjögren's syndrome. *Neurology* 1989; 39: 390-4.
97. Mori K, Iijima M, Koike H, Hattori N, Tanaka F, Watanabe H, et al. The wide spectrum of clinical manifestations in Sjögren's syndrome-associated neuropathy. *Brain* 2005; 128 (Pt 11): 2518-34.
98. Gorson KC, Ropper AH. Positive salivary gland biopsy, Sjögren syndrome, and neuropathy: clinical implications. *Muscle Nerve* 2003; 28(5): 553-60.
99. Massara A, Bonazza S, Castellino G, Caniatti L, Trotta F, Borrelli M, et al. Central nervous system involvement in Sjögren's syndrome: unusual, but not unremarkable clinical, serological characteristics and outcomes in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(8): 1540-9.
100. Williams CS, Butler E, Román GC. Treatment of myelopathy in Sjögren syndrome with a combination of prednisone and cyclophosphamide. *Arch Neurol* 2001; 58(5): 815-9.
101. Ramakrishna R, Chaudhuri K, Sturgess A, Manoharan A. Haematological manifestations of primary Sjögren's syndrome: a clinicopathological study. *Q J Med* 1992; 83(303): 547-54.
102. Manganelli P, Fietta P, Quaini F. Hematologic manifestations of primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24(4): 438-48.
103. Ramos Casals M, Font J, Garcia Carrasco M. Primary Sjögren syndrome: hematologic patterns of disease expression. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 281.
104. Lazarus MN, Robinson D, Mak V. Incidence of cancer in a cohort of patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 1012.

105. Theander E, Henriksson G, Ljungberg O. Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 796.
106. Baimpa E, Dahabreh IJ, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM: Hematologic manifestations and predictors of lymphoma development in primary Sjögren's syndrome: clinical and pathophysiologic aspects, *Medicine (Baltimore)* 2009; 88: 284–93.
107. Yılmaz S, Erdem H. Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics 2012; 5(1): 15-20, Sjögren Sendromunda Laboratuvar Bulguları.
108. Lin DF, Yan SM, Zhao Y, Zhang W, Li MT, Zeng XF, et al. Clinical and prognostic characteristics of 573 cases of primary Sjögren's syndrome. *Chin Med J (Engl)* 2010; 123(22): 3252-7.
109. Cavazzana I, Franceschini F, Belfiore N, Quinzanini M, Caporali R, Calzavara-Pinton P, et al. Undifferentiated connective tissue disease with antibodies to Ro/SSa: clinical features and follow-up of 148 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19(4): 403-9.
110. Harley JB, Alexander EL, Bias WB, Fox OF, Provost TT, Reichlin M, et al. Anti-Ro (SS-A) and anti-La (SS-B) in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1986; 29(2): 196-206.
111. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop. *Ocul Surf* 2007; 5: 108.
112. De Paiva CS, Pflugfelder SC. Tear clearance implications for ocular surface health. *Experimental Eye Research* 2004; 78(3): 395-7.
113. Aung W, Yamada I, Umehara I, Ohbayashi N, Yoshino N, Shibuya H. Sjogren's syndrome: comparison of assessments with quantitative salivary gland scintigraphy and contrast sialography. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine* 2000; 41(2): 257-62.
114. Aung W, Yamada I, Umehara I, Ohbayashi N, Yoshino N, Shibuya H. Sjögren's syndrome: comparison of assessments with quantitative salivary gland scintigraphy and contrast sialography. *J Nucl Med* 2000; 41(2): 257-62.
115. Percival RS, Challacombe SJ, Marsh PD. Flow rates of resting whole and stimulated parotid saliva in relation to age and gender. *J Dent Res* 1994; 73: 1416.

116. Kohler PF, Winter ME. A quantitative test for xerostomia. The Saxon test, an oral equivalent of the Schirmer test. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 1128.
117. Niemelä RK, Pääkkö E, Suramo I. Magnetic resonance imaging and magnetic resonance sialography of parotid glands in primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2001; 45: 512.
118. Niemelä RK, Takalo R, Pääkkö E. Ultrasonography of salivary glands in primary Sjogren's syndrome. A comparison with magnetic resonance imaging and magnetic resonance sialography of parotid glands. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 875.
119. Lee M, Rutka JA, Slomovic AR. Establishing guidelines for the role of minor salivary gland biopsy in clinical practice for Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1998; 25: 247.
120. Daniels, TE, Whitcher, JP. Association of patterns of labial salivary gland inflammation with keratoconjunctivitis sicca. Analysis of 618 patients with suspected Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1994; 37(6): 869-77.
121. Greenspan JS, Daniels TE, Talal N, Sylvester RA. The histopathology of Sjögren's syndrome in labial salivary gland biopsies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1974; 37: 217.
122. Daniels TE, Whitcher JP. Association of patterns of labial salivary gland inflammation with keratoconjunctivitis sicca. Analysis of 618 patients with suspected Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 869.
123. Baer A, Fox R, Romain P. Diagnosis and classification of Sjögren's syndrome. Dec 16 2014.
124. Masaki Y, Dong L, Kurose N. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis* 68: 1310–131.
125. Kazi S, Cohen PR, Williams F. The diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. Clinical and immunogenetic features in 35 patients. *AIDS* 1996; 10: 385.
126. Drosos AA, Constantopoulos SH, Psychos D, Stefanou D, Papadimitriou CS, Moutsopoulos HM. The forgotten cause of sicca complex; sarcoidosis. *The Journal of Rheumatology* 1989; 16(12): 1548-51.
127. Scott J. Qualitative and quantitative observations on the histology of human labial salivary glands obtained post mortem. *J Biol Buccale* 1980; 8: 187.

128. Wolkoff P. Ocular discomfort by environmental and personal risk factors altering the precorneal tear film. *Toxicol Lett* 2010; 199(3): 203-12.
129. Akpek EK, Lindsley KB, Adyanthaya RS, Swamy R, Baer AN, McDonnell PJ. Treatment of Sjögren's syndrome-associated dry eye an evidence-based review. *Ophthalmology* 2011; 18(7): 1242-52.5, 2009.
130. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3 Study Group. *Ophthalmology* 2000; 107: 631.
131. Thanou Stavraki A, James JA. Primary Sjogren's syndrome: current and prospective therapies. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 37: 273.
132. Wu AJ. Optimizing dry mouth treatment for individuals with Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34: 1001.
133. Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren syndrome: a randomized, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter trial. P92-01 Study Group, *Arch Intern Med* 1999; 159: 174–81.
134. Petrone D, Condemi JJ, Fife R. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of cevimeline in Sjögren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca, *Arthritis Rheum* 2002; 46: 748–54.
135. Vlachoxiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Theraphy of sjögren's syndrome. *Rheumatology in Europe* 1994; 24: 63-4.
136. Firestein G, Budd R, Gabriel S, Mcinnes J, Odell J, Kelley's textbook of rheumatology, Sjogren's syndrome, editor E. William St. Clair, ninth edition 1188.
137. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Conventional therapy of Sjogren's syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007; 32: 284.
138. Mavragani CP, Moutsopoulos NM, Moutsopoulos HM. The management of Sjögren's syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2: 252.
139. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Sisó A, Bosch X. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. *JAMA* 2010; 304(4): 452-60.

140. Sankar V, Brennan MT, Kok MR. Etanercept in Sjögren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial, *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2240–5.
141. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S. Inefficacy of infliximab in primary Sjögren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjögren's Syndrome (TRIPSS), *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1270–6.
142. Izci B, Ardic S, Firat H. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath* 2008; 12: 161-8.
143. Armutlu K, Korkmaz NC, Keser I, Sumbuloglu V, Akbıyık DI, Guney Z, Karabudak. The validity and reliability of the Fatigue Severity Scale in Turkish multiple sclerosispatientsi. *Int J Rehabil Res* 2007; 30(1): 81-5.
144. Demiral Y, Ergol G, Unal B, Semin S, Akvardar Y, Kivırcık B, Alptekin K. Normative data and discriminative properties of short form 36 (SF-36) in Turkish urban population, *BMC Public Health* 2006; 6: 247.
145. Belza BL. Comparison of Self-Reported Fatigue in Rheumatoid Arthritis and Controls. *J of Rheumatology* 1995; 22: 639–43.
146. Omdal R, Waterloo K, Koldingsnes W, Husby G, Mellgren SI. Fatigue in patients with systemic lupus erythematosus: the psychosocial aspects. *J Rheumatology* 2003; 30: 283–7.
147. Segal B, Thomas W, Rogers T, Leon JM, Hughes P, Patel D, et al. Prevalence, Severity and Predictors of Fatigue in Primary Sjogren's Syndrome. *Arthritis Rheum* 2008; 59(12): 1780–7.
148. Usmani Z, Hlavac M, Rischmueller M, Heraganahally S, Hilditch C, Lester S, et al. Sleep disordered breathing in patients with primary Sjögren's syndrome: A group controlled study. *Sleep Medicine* 2012; 13: 1066–70.
149. Semiz M, Kucuk A, Uslu AU, Balkarli A, Sahin M, Can B, Solak Y, Tunc R. Sleep disturbances in patients with Sjogren syndrome. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2015; 25(Suppl. 1): S190.
150. Theander L, Strombeck B, Mandl T, Theander E. Sleepiness or fatigue? Can we detect treatable causes of tiredness in primary Sjogren's syndrome? *Rheumatology* 2010; 49: 1177–83.

151. Åkerstedt T, Axelsson J, Lekander M, Orsini N, Kecklund G. Do sleep, stress, and illness explain daily variations in fatigue? A prospective study. *Journal of Psychosomatic Research* 2014; 76: 280–5.
152. van Heukelom RO, Prins JB, Smits MG, Bleijenberg G. Influence of melatonin on fatigue severity in patients with chronic fatigue syndrome and late melatonin secretion. *European Journal of Neurology* 2006; 13: 55–60.
153. Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ, Norrie G, Zhdanova I, Ben-Shushan A, Ford I. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews* 2005; 9: 41–50.
154. Kyle DS, Kevin Morgan K, Espie AC. Insomnia and health-related quality of life. *Sleep Medicine Reviews* 2010; 14: 69–82
155. Mikula P, Nagyova I, Krokavcova M, Vitkova M, Rosenberger J, Szilasiova J, et al. The mediating effect of coping on the association between fatigue and quality of life in patients with multiple sclerosis. *Psychology, Health & Medicine* 2015.
156. Kargarfard M, Eetemadifar M, Mehrabi M, Maghzi AH, Hayatbakhsh MR. Fatigue, depression, and health-related quality of life in patients with multiple sclerosis in Isfahan, Iran. *European Journal of Neurology* 2012; 19: 431–7.
157. Robeva R, Tanev D, Kirilov G, Stoycheva M, Tomova A, Kumanov P, Rashkov R, Kolarov Z. Decreased Daily Melatonin Levels in Women with Systemic Lupus Erythematosus - A Short Report. *Balkan Med J* 2013; 30: 273-64.

10. EKLER

Ek 1. Epworth Uyku Skalası.

EPWORTH UYKU SKALASI

0: Hiçbir zaman uyuklamam

1: Nadiren uyuklarım

2: Zaman zaman uyuklarım

3: Büyük olasılıkla uyuklarım

Durum		Uyuklama Olasılığı			
1	Oturmuş bir şeyler okurken	0	1	2	3
2	Televizyon seyredirken	0	1	2	3
3	Toplum içinde hareketsizce otururken (örneğin, herhengi bir toplantıda veya tiyatro gibi yerlerde)	0	1	2	3
4	Ara vermeden en az bir saat süren bir araba yolculuğunda yolcu olarak bulunurken	0	1	2	3
5	Öğleden sonra koşullar uygun olduğunda, dinlenmek için uzanmışken	0	1	2	3
6	Birisiyle oturmuş konuşurken	0	1	2	3
7	Alkol almadığım bir öğle yemeğinden sonra sessizce otururken	0	1	2	3
8	İçinde olduğum araba, trafikte birkaç dakika için durduğunda	0	1	2	3
TOPLAM					

Ek 2. Yorgunluk Şiddeti Skalası.

YORGUNLUK ŞİDDETİ SKALASI

TARİH:

AD SOYAD:

Son bir hafta içindeki günlük yaşantınıza uyan en uygun seçeneği işaretleyiniz.
1: hiç katılmıyorum, 7: tamamen katılıyorum

Okuyunuz ve size uygun seçeneği işaretleyiniz	Hiç katılmıyorum -----→ Tamamen katılıyorum
Yorgun olduğum zaman motivasyonum daha azdır	1 2 3 4 5 6 7
Eksersiz yapmak beni yoruyor	1 2 3 4 5 6 7
Kolayca yorulurum	1 2 3 4 5 6 7
Yorgunluk benim fiziksel aktivitemi etkiler	1 2 3 4 5 6 7
Yorgunluk sık sık bana sorun yaratıyor	1 2 3 4 5 6 7
Yorgunluk fiziksel faaliyetlerimi sürdürmemi engelliyor	1 2 3 4 5 6 7
Yorgunluk görev ve sorumluluklarımı yerine getirmemi etkiliyor	1 2 3 4 5 6 7
Yorgunluk beni en çok engelleyen belirtidir	1 2 3 4 5 6 7
Yorgunluk benim iş, aile ve sosyal hayatımı etkiliyor	1 2 3 4 5 6 7

SF-36

Hasta Adı Soyadı:

1. Genel olarak sağlığınız için aşağıdakilerden hangisini söyleyebilirsiniz?

- | | |
|-------------|---------|
| a) Mükemmel | d) Orta |
| b) ok iyi | e) Kötü |
| c) İyi | |

2. Bir yıl öncesi ile karşılaştırdığınızda, şimdi gene) olarak sağlığınızı nasıl değerlendirirsiniz?

- | | |
|---|--|
| a) Bir yıl öncesine göre çok daha iyi | c) Bir yıl öncesi ile hemen hemen aynı |
| b) Bir yıl öncesine göre biraz daha iyi | d) Bir yıl öncesine göre biraz daha kötü |
| | e) Bir yıl öncesinden çok daha kötü |

3. Aşağıdaki maddeler gün boyunca yaptığınız etkinliklerle ilgilidir. Sağlığınız şimdi bu etkinlikleri kısıtlıyor mu? Kısıtlıyorsa ne kadar?

A- Koşmak, ağır kaldırmak, ağır sporlara katılmak gibi ağır etkinlikler

- | | |
|-----------------------------|----------------------------|
| 1) Evet, oldukça kısıtlıyor | 3) Hayır, hiç kısıtlamıyor |
| 2) Evet, biraz kısıtlıyor | |

B- Bir masayı çekmek, elektrik süpürgesini itmek ve ağır olmayan sporları yapmak gibi orta dereceli etkinlikler

- | | |
|-----------------------------|----------------------------|
| 1) Evet, oldukça kısıtlıyor | 3) Hayır, hiç kısıtlamıyor |
| 2) Evet, biraz kısıtlıyor | |

C- Günlük alışverişte alınanları kaldırma veya taşıma

- | | |
|-----------------------------|----------------------------|
| 1) Evet, oldukça kısıtlıyor | 3) Hayır, hiç kısıtlamıyor |
| 2) Evet, biraz kısıtlıyor | |

D- Merdivenle çok sayıda kat çıkma

- | | |
|-----------------------------|----------------------------|
| 1) Evet, oldukça kısıtlıyor | 3) Hayır, hiç kısıtlamıyor |
| 2) Evet, biraz kısıtlıyor | |

- E- Merdivenle bir kat çıkma
- 1) Evet, oldukça kısıtlıyor
 - 2) Evet, biraz kısıtlıyor
 - 3) Hayır, hiç kısıtlamıyor
- F- Eğilme veya diz çökme
- 1) Evet, oldukça kısıtlıyor
 - 2) Evet, biraz kısıtlıyor
 - 3) Hayır, hiç kısıtlamıyor
- G- Bir iki kilometre yürüme
- 1) Evet, oldukça kısıtlıyor
 - 2) Evet, biraz kısıtlıyor
 - 3) Hayır, hiç kısıtlamıyor
- H- Bir kaç sokak öteye yürüme
- 1) Evet, oldukça kısıtlıyor
 - 2) Evet, biraz kısıtlıyor
 - 3) Hayır, hiç kısıtlamıyor
- İ- Bir sokak öteye yürüme
- 1) Evet, oldukça kısıtlıyor
 - 2) Evet, biraz kısıtlıyor
 - 3) Hayır, hiç kısıtlamıyor
- J- Kendi kendine banyo yapma veya giyinme
- 1) Evet, oldukça kısıtlıyor
 - 2) Evet, biraz kısıtlıyor
 - 3) Hayır, hiç kısıtlamıyor

4- Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınızın sonucu olarak, işiniz veya diğer etkinliklerinizde aşağıdaki sorunlardan biriyle karşılaştınız mı?

A- İş veya diğer etkinlikler için harcadığınız zamanı azalttınız mı?

- 1) Evet 2) Hayır

B- Hedeflediğinizden daha azını mı başardınız?

- 1) Evet 2) Hayır

C- İş veya diğer etkinliklerinizde kısıtlama oldu mu?

- 1) Evet 2) Hayır

D- İş veya diğer etkinlikleri yaparken güçlük çektiniz mi? (örneğin daha fazla çaba gerektirmesi)

- 1) Evet 2) Hayır

5- Son 4 hafta boyunca duygusal sorunlarınızın (Örneğin çökkünlük veya kaygı) sonucu olarak, işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizle ilgili aşağıdaki sorunlarla karşılaştınız mı?

A- İş veya diğer etkinlikler için harcadığınız zamanı azalttınız mı?

- 1) Evet 2) Hayır

B- Hedeflediğinizden daha azını mı başardınız?

- 1) Evet 2) Hayır

C- İşiniz veya diğer etkinliklerinizi her zamanki kadar dikkatli yapamıyor muydunuz?

- 1) Evet 2) Hayır

6- Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız, aileniz, arkadaş veya komşularınızla olan olağan sosyal etkinliklerinizi ne kadar etkiledi?

- | | | |
|-------------------|-------------------------|---------------------|
| a) Hiç etkilemedi | c) Orta derece etkiledi | d) Oldukça etkiledi |
| b) Biraz etkiledi | e) Aşırı etkiledi | |

7- Son 4 hafta boyunca ne kadar ağrınız oldu?

- | | | |
|--------------|----------|-----------------|
| a) Hiç | c) Hafif | e) Şiddetli |
| b) Çok hafif | d) Orta | f) Çok şiddetli |

8- Son 4 hafta boyunca ağrınız, normal işinizi (hem ev işlerinizi hem ev dışı işinizi düşününüz) ne kadar etkiledi?

- | | | |
|-------------------------|-------------------|---------------------|
| a) Hiç etkilemedi | b) Biraz etkiledi | d) Oldukça etkiledi |
| c) Orta derece etkiledi | e) Aşırı etkiledi | |

9- Aşağıdaki sorular sizi son 4 hafta boyunca neler hissettiğinizle ilgilidir. Her soru için sizin duygularınızı en iyi karşılayan yanıtı, son 4 haftadaki sıklığını göz önüne alarak seçiniz.

- A- Kendinizi yaşam dolu hissettiniz mi?
- | | | |
|---------------|------------|-----------------|
| a) Her zaman | c) Oldukça | e) Nadiren |
| b) Çoğu zaman | d) Bazen | f) Hiçbir zaman |
- B- Çok sinirli bir insan oldunuz mu?
- | | | |
|---------------|------------|------------------|
| a) Her zaman | c) Oldukça | e) Nadiren |
| b) Çoğu zaman | d) Bazen | f) Hiç bir zaman |
- C- Sizi hiçbir şeyin neşelendirmeyeceği kadar kendinizi üzgün hissettiniz mi?
- | | | |
|---------------|------------|-----------------|
| a) Her zaman | c) Oldukça | e) Nadiren |
| b) Çoğu zaman | d) Bazen | f) Hiçbir zaman |
- D- Kendinizi sakin ve uyumlu hissettiniz mi?
- | | | |
|---------------|------------|------------------|
| a) Her zaman | c) Oldukça | e) Nadiren |
| b) Çoğu zaman | d) Bazen | f) Hiç bir zaman |
- E- Kendinizi enerjik hissettiniz mi?
- | | | |
|---------------|------------|-----------------|
| a) Her zaman | | |
| b) Çoğu zaman | d) Bazen | f) Hiçbir zaman |
| c) Oldukça | e) Nadiren | |
- F- Kendinizi kederli ve hüzünlü hissettiniz mi?
- | | | |
|---------------|------------|------------------|
| a) Her zaman | c) Oldukça | e) Nadiren |
| b) Çoğu zaman | d) Bazen | f) Hiç bir zaman |
- G- G-Kendinizi tükenmiş hissettiniz mi?
- | | | |
|---------------|------------|------------------|
| a) Her zaman | c) Oldukça | e) Nadiren |
| b) Çoğu zaman | d) Bazen | f) Hiç bir zaman |
- H- Kendinizi mutlu hissettiniz mi?
- | | | |
|---------------|------------|-----------------|
| a) Her zaman | c) Oldukça | e) Nadiren |
| b) Çoğu zaman | d) Bazen | f) Hiçbir zaman |
- İ- Kendinizi yorgun hissettiniz mi?
- | | | |
|---------------|------------|-----------------|
| a) Her zaman | c) Oldukça | e) Nadiren |
| b) Çoğu zaman | d) Bazen | f) Hiçbir zaman |

10-Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sosyal etkinliklerinizi (arkadaş veya akrabalarınızı ziyaret etmek gibi) ne sıklıkla etkiledi?

- | | | |
|---------------|------------|------------------|
| a) Her zaman | c) Bazen | e) Hiç bir zaman |
| b) Çoğu zaman | d) Nadiren | |

11-Aşağıdaki her bir ifade sizin için ne kadar doğru ve yanlıştır? Her bir ifade için en uygun olanı işaretleyiniz.

A- Diğer İnsanlardan biraz daha kolay hastalanıyor gibiyim.

- | | | |
|---------------------|----------------------|----------------------|
| a) Kesinlikle doğru | b) Çoğunlukla doğru | e) Kesinlikle yanlış |
| | c) Bilmiyorum | |
| | d) Çoğunlukla yanlış | |

B- Tanıdığım diğer insanlar kadar sağlıklıyım.

- | | | |
|---------------------|----------------------|----------------------|
| a) Kesinlikle doğru | b) Çoğunlukla doğru | e) Kesinlikle yanlış |
| | c) Bilmiyorum | |
| | d) Çoğunlukla yanlış | |

C- Sağlığımın kötüye gideceğini düşünüyorum.

- | | | |
|---------------------|----------------------|----------------------|
| a) Kesinlikle doğru | b) Çoğunlukla doğru | e) Kesinlikle yanlış |
| | c) Bilmiyorum | |
| | d) Çoğunlukla yanlış | |

D- Sağlığım mükemmel.

- | |
|----------------------|
| a) Kesinlikle doğru |
| b) Çoğunlukla doğru |
| c) Bilmiyorum |
| d) Çoğunlukla yanlış |
| e) Kesinlikle yanlış |