



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PRİMER SJÖGREN HASTALIĞININ
TANIMLANMASINDA YAPAY ZEKA YÖNTEMİNİN
ETKİNLİĞİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mert ÜNAL

ANTALYA/2024



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PRİMER SJÖGREN HASTALIĞININ
TANIMLANMASINDA YAPAY ZEKA YÖNTEMİNİN
ETKİNLİĞİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mert ÜNAL

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Veli YAZISIZ

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

ANTALYA/2024

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda; tıp fakültesi öğrenciliğim ve tıpta uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde emekleri olan, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım başta Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ramazan SARI olmak üzere bütün değerli öğretim üyelerine;

Tez çalışmamın planlanması ve yürütülmesinde değerli fikir ve görüşlerini benimle paylaşan, birlikte çalışmaktan büyük onur duyduğum tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Veli YAZISIZ'a;

Tez çalışmamın yürütülmesinde büyük katkılarda bulunan bilgisayar mühendisliği bölümünden değerli hocam Doç. Dr. Taner DANIŞMAN ve Erdinç TÜRK'e;

Eğitim sürecimde ve hayatın her alanında bilgisi, deneyimi ve dostluğuyla her zaman destek olan Uz. Dr. Tahir Saygın ÖĞÜT'e;

Beni yetiştiren ve her zaman destek olan anneme ve babama, varlığıyla hayatıma anlam katan, desteğini ve sevgisini esirgemeyen ve her zaman yanımda olan sevgili eşim Dr. Sinem Eser Polat ÜNAL'a;

Teşekkür ederim.

Dr. Mert ÜNAL

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
SİMGELER ve KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	x
1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER	3
2.1 Sjögren Sendromu.....	3
2.1.1 Tanım ve Tarihçe	3
2.1.2 Epidemiyoloji.....	3
2.1.3 Etyoloji.....	4
2.1.4 Patogenez	5
2.1.5 Klinik belirti ve bulgular.....	6
2.1.6 Tanı Testleri	10
2.1.7 Sjögren sınıflandırma kriterleri	16
2.1.8 Ayırıcı Tanı	19
2.1.9 Tedavi.....	21
3 GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1 Araştırmanın Yeri, Süresi ve Etik Kurul Onayı.....	23
3.2 Çalışmanın Popülasyonu.....	23
3.3 Çalışma Yöntemi.....	23
3.4 Veri Toplama Metotları.....	23
3.5 Yapay Zekâ ile Sınıflandırma	24
3.5.1 Veri Ön İşleme	24
3.5.2 Veri Setinin Bölünmesi	25
3.5.3 Model Eğitimi	26

4	BULGULAR.....	32
4.1	Hastaların ve Kontrol Grubunun Genel Özellikleri	32
4.2	Parotis Ultrasonografi Bulguları	35
4.3	Yapay Zeka Modelleme Analiz Sonuçları;	40
5	TARTIŞMA	41
6	SONUÇ	46
7	KAYNAKLAR	47



SİMGELER ve KISALTMALAR

SS: Sjögren Sendromu

pSS: Primer Sjögren Sendromu

ACR: Amerika Romatoloji Cemiyeti

EULAR: Avrupa Romatizma Birliği

USG: Ultrasonografi

MTBU: Majör Tükürük Bezi Ultrasonografisi

PUSG: Parotis Ultrasonografisi

RA: Romatoid Artrit

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

SSk: Sistemik Skleroz

AECG: Avrupa Mutabakat Grubu

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

HLA: İnsan Lökosit Antijen

IFN: İnterferon

IRF: İnterferon Regülatör Faktör

STAT: Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon Aktivatörü

IL: İnterlökin

BLK: B Lenfosit Kinaz

CXCR: Kemokin reseptörü

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

EBV: Epstein-Barr virüs,

HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

HTLV: Human T Lymphotropic Virus type

HCV: Hepatit C virüsü

HHV: Human Herpes Virüs

HTLV: İnsan T-hücre si Lösemi Virüsü

CD: Cluster of Differentiation

SS-A: Sjögren Sendromu İlişkili Antijen A

SS-B: Sjögren Sendromu İlişkili Antijen B

hYRNA: İnsan Kodlamayan RNA

NK: Doğal Öldürücü Hücreler

Th: T yardımcı hücre

BAFF: B hücre aktivasyon faktörü

RF: Romatoid Faktör

BT: Bilgisayarlı Tomografi

İAH: İnterstisyel Akciğer Hastalıkları

NSIP: Nonspesifik interstisyel pnömonidir

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

CRP: C Reaktif Protein

ANA: Anti Nükleer Nükleer

kD: Kilodalton

BUT: Gözyaşı Kırılma Zamanı

Ig: İmmünglobulin

OMERACT: Outcome Measures in Rheumatology

MİLİC: Mühlemann Index, Lacrimal Function Index, International Classification of Sjögren's Syndrome

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

ESSDAI: Sjögren's Syndrome Disease Activity Index

ESSPRI: EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index

MCTD: Mikst Bağ Doku Hastalığı

PBS: Primer Biliyer Siroz

MS: Multiple Skleroz

NSAİİ: Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar

DMARD: Hastalık Modifiye Edici İlaçlar

Mhz: Megahertz

YOLOv8: You Only Look Once



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: pSS hastası parotis bezi USG görüntüsü; parotis bezinde yapısal değişiklikler, kistik alanlar (hipoekoik alanlar), heterojenite ve hiperekoik görünümüleri	12
Şekil 2.2: Sağlıklı kişiden alınmış parotis bezi USG görüntüsü, homojen bez görünümü	12
Şekil 3.1: SJS-100205743 ve NRM-1133690 kişilerine ait ham ultrasonografi görüntüleri	24
Şekil 3.2: Ultrasonografi görüntülerinde tespit edilen ilgi alanı bölgesi	25
Şekil 3.3: İlgi alanı bölgesi referans alınarak kırılan görüntü	25
Şekil 3.4: Model eğitimi süresince doğruluk değerinin grafiği	29
Şekil 3.5: Model eğitimi süresince öğrenme oranı değerinin grafiği	29
Şekil 3.6 - Model eğitimi süresince kayıp fonksiyon değerinin grafiği	30
Şekil 4.1: PUSG görüntülerinin OMERACT skorlamasına göre Grade'leri	36

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1: Tanı Kriterlerinin Karşılaştırması.....	18
Tablo 2.2: SS dışında ağız kuruluğu, göz kuruluğu yapan diğer sebepler [98]	19
Tablo 2.3: Ağız ve Göz Kuruluğu yapabilen ilaçlar [99].....	20
Tablo 2.4:Sjögren dışında Parotis bezinde büyüme yapabilen hastalıklar [100]	20
Tablo 3.1: Model eğitimi için kullanılan hipermametre değerleri	28
Tablo 3.2: Doğrulama seti değerlendirmesi ile elde edilen karışıklık matrisi	30
Tablo 4.1: Çalışma gruplarının genel özellikleri.....	33
Tablo 4.2: pSS ve Kontrol Grubu Komorbiditeler	34
Tablo 4.3: Sjögren sendromu hastalarının aktif kullandığı ilaçlar	35
Tablo 4.4: pSS Hastalarında ve kontrol grubunda OMERACT skorlarının dağılımı ..	37
Tablo 4.5: pSS hastaların ve kontrol grubunun sağ ve sol PUSG bulguları	38
Tablo 4.6: OMERACT skorlamasına göre PUSG pSS hastalarında ve kontrol grubunda performansı	39
Tablo 4.7: Primer Sjögren Sendromu hastalarının parotis bezi ultrasonografi bulguları ile otoantikor, tükürük bezi biyopsisi ve Schirmer testi sonuçları arasındaki ilişki...	39
Tablo 4.8: Test seti değerlendirmesi ile elde edilen karışıklık matrisi	40

ÖZET

Amaç: Romatolojide yapay zekâ modellemelerinin tıp alanında kullanımına dair kanıtlar giderek artmaktadır. Bu çalışmada parotis ultrasonografi (PUSG) görüntüleri kullanılarak derin öğrenme yöntemiyle çalışan yapay zekâ modellemesinin primer Sjögren sendromundaki (pSS) tanısal performansının araştırılması amaçlanmıştır.

Metod: Çalışmaya 2016 ACR-EULAR (Amerika Romatoloji Cemiyeti-Avrupa Romatizma Birliği) pSS sınıflandırma kriterlerini karşılayan 123 pSS hastası ile kontrol grubu olarak 123 yaş ve cinsiyet uyumlu gönüllü dahil edildi. Tüm katılımcıların PUSG taramaları yapıldı. Yapay zekâ derin öğrenme modeli için eğitim grubu 196 gönüllüye (98 pSS hastası ve 98 kontrol) ait 392 görüntü, validasyon grubu 24 gönüllünün (12 pSS hastası ve 12 kontrol) 48 görüntü ve derin öğrenme analizi için 26 gönüllünün (13 pSS hastası ve 13 kontrol) 52 PUSG görüntüsü kullanıldı. Derin öğrenme sisteminin PUSG görüntülerinden pSS tanısı koyma performansı araştırıldı.

Bulgular: pSS ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımları ($p=1.00$) ve yaş ortalamaları (pSS grubu 57.3 ± 11.8 yıl, kontrol grubu 55.1 ± 11.2 yıl) benzerdi ($p=0.15$). pSS tanılı 123 hastanın ortalama tanı yaşı 50.6 ± 11.5 yıldır. pSS hastalarının ve sağlıklı bireylerin PUSG görüntüleri OMERACT kriterlerine göre değerlendirildiğinde sağ ve sol parotis bezlerinin gradeleri uyumluydu. (Sırasıyla **Kappa: 0.656** ve **Kappa: 0.777**). Total OMERACT skoru ≥ 2 'ye göre analiz edildiğinde PUSG'nin pSS hastalarındaki tanısal doğruluk, sensitivitesi, spesifitesi sırasıyla **%87, %82 ve %92** olarak bulundu. Yapay zeka modellemesinin pSS tanısındaki tanısal doğruluk, sensitivite, spesifite oranları ise sırasıyla **%87, %77 ve %96** olarak saptanmıştır.

Sonuç: PUSG görüntüleri baz alınarak programlanan yapay zekâ modellemesinin pSS için yüksek tanısal doğruluğu gösterilmiştir. Yapay zekâ modellemelerinin programları ultrasonografi cihazlarına entegre edilerek görüntüye dayalı bir tanı aracı olarak kullanılabilmesi mümkün olabilir. pSS'de parotis ultrasonografisi bu modellemeler ile tanıda kullanılabilecek bir metod haline dönüştürülebilir.

ABSTRACT

Objective: The use of artificial intelligence (AI) models in the field of rheumatology is increasingly supported by evidences. This study aims to investigate the diagnostic performance of an AI model based on deep learning using parotid ultrasonography (PUSG) images in the diagnosis of primary Sjögren's syndrome (pSS).

Methods: The study included 123 pSS patients meeting the 2016 ACR-EULAR classification criteria and a control group of 123 age- and sex-matched healthy volunteers. PUSG scans were performed on all the participants. For the AI deep learning model, a training set consisting of 392 images from 196 volunteers (98 pSS patients and 98 controls), a validation set comprising 48 images from 24 volunteers (12 pSS patients and 12 controls), and 52 PUSG images from 26 volunteers (13 pSS patients and 13 controls) for deep learning analysis were used. The study examined the performance of the deep learning system in diagnosing pSS based on PUSG images.

Results: The sex distribution ($p=1.00$) and age averages (pSS group: 57.3 ± 11.8 years; control group: 55.1 ± 11.2 years) were similar between the pSS and control groups ($p=0.15$). The mean age at diagnosis for the 123 pSS patients was 50.6 ± 11.5 years. When evaluating PUSG images of pSS patients and healthy individuals according to OMERACT criteria, the grades of the right and left parotid glands were consistent (Kappa: 0.656 and Kappa: 0.777, respectively). When it is analyzed with a total OMERACT score ≥ 2 , the diagnostic accuracy, sensitivity, and specificity of PUSG for pSS were 87%, 82%, and 92%, respectively. The AI model's diagnostic accuracy, sensitivity, and specificity for pSS were 87%, 77%, and 96%, respectively.

Conclusion: The AI model programmed using PUSG images demonstrated high diagnostic accuracy for pSS. It is conceivable that AI models could be integrated into ultrasound devices to serve as image-based diagnostic tools. Parotid ultrasonography, in conjunction with these models, could become a viable diagnostic method for pSS

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde tıp dünyası, yapay zekâ uygulamalarının en çok kullanıldığı alanlar arasında yer almaktadır. Literatür incelendiğinde yapay zekâ ile yapılan çalışmaların hızla arttığı görülmektedir. Klinik tıp bilimlerinde de yapay zekanın geniş bir kullanım alanı vardır. Tanısal süreç, klinik izlem, veri toplama, ilaç araştırmaları bunlardan en önde gelenleridir [1].

Yapay zekâ büyük volümlü verileri hızlı bir şekilde çalışabilmektedir. Dünyada ve ülkemizde sağlık sektöründe oluşan iş yükü nedeniyle sağlık hizmetlerinde yapay zekanın kullanılması kaçınılmazdır. Bu potansiyel nedeniyle dünyanın en büyük şirketleri bu alanda yatırımlar yapmaktadır. Yapay zekanın en çok kullanıldığı alanlardan biri de tıbbi görüntüleme yöntemleri ve elementer lezyonlara tanı koyulmasıdır [2].

Romatolojik hastalıklar eklem, kas ve bağ dokuyu tutan klinik ve radyolojik bulgu açısından zengin bir hastalık grubudur. Bu bulgularla yapay zekâ yardımıyla tanı algoritmaları geliştirmeye yönelik klinik çalışmalar vardır [3]. Sistemik inflamatuvar romatolojik hastalıklardan biri olan Sjögren sendromu (SS) tükürük ve göz yaşı bezleri başta olmak üzere ekzokrin bezlerde immün hasar oluşturur ve fonksiyon bozukluğuna yol açar. SS'nin primer ve diğer bağ doku hastalıklarına sekonder olarak iki formu tanımlanmıştır [4].

SS'de temel klinik belirti ve bulgular ekzokrin bezlerin fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir. Salgıların azalması nedeni ile cilt ve mukozalarda kuruluk bulguları izlenir. Subfebril ateş, yorgunluk, iştahsızlık ve kilo kaybı gibi sistemik inflamasyona ait semptomlar da gelişebilir. Ekstraglandüler organ tutulumları ve bu tutulumlara ait bulgu ve belirtiler, diğer bağ dokusu hastalıklarında görülenlerle benzerdir. pSS tanısı klinik, laboratuvar ve histopatolojik değerlendirme sonuçlarına dayalı olarak geliştirilen sınıflama kriterlerine göre konulmaktadır. En son sınıflama kriteri ACR-EULAR (Amerika Romatoloji Cemiyeti-Avrupa Romatizma Birliği) tarafından önerilen kriter setidir [5].

pSS olan hastalarda majör tükürük bezi tutulumunun değerlendirilmesinde ultrasonografi (USG) ümit verici bir tanı yöntemidir. Son dönemde majör tükürük bezi ultrasonografisinin (MTBU) pSS tanısında veya sınıflandırmasında tükürük bezi biyopsisinin yerini alıp alamayacağı tartışılmaktadır [6]. Her iki parotid ve

submandibular gland hipoekojenite ve heterojenite açısından değerlendirildiğinde en düşük 0, en yüksek 3 puan olarak skorlanır ve 2'den yüksek puan alan hastalar SS tanısı ile uyumlu olarak kabul edilir. MTBU'nun Anti Sjögren Sendromu İlişkili Antijen-A (Anti SS-A) ile kombine edilmesinin SS'den şüphelenilen bir hastanın sınıflandırılmasında oldukça etkili bir yöntem olduğu saptanmıştır [6].

Tıpta yapay zekanın her geçen gün artan verileri ve MTBU'nun tanısız başarısı bu iki faktörün kombine edilebileceği ve pSS tanısında kullanılabileceği fikrini ortaya çıkarmıştır. Bu açıdan Vukicevic ve ark. [7] yaptığı çalışmada tükürük bezlerinin ultrasonografi görüntüleri üzerinden pSS tanısı için dört farklı derin öğrenme modeli geliştirmiştir. Kise ve ark. [8] ise parotis bezi ultrasonografisiyle pSS tanısında derin öğrenme modeliyle çalışan yapay zekâ ve tecrübesiz radyologlar arasında kıyaslama yapmıştır. Sonuç olarak yapay zekanın daha yüksek oranda doğru tanı koyduğu ortaya konmuştur.

SS'de en önemli belirtilerden biri mukozalar ve deride kuruluklardır. Konjunktiva ve skleralarda kuruluğa bağlı değişiklikler ve hasar; ağız içinde, dil üzeri ve dudaklarda tükürük azalması ile ilişkili ıslaklığın azalması ve çatlaklar; deride kepeklenme ve çatlaklar ortaya çıkar. Bu bölgelerdeki şekilsel değişiklikler klinik muayenede gözlenebilmekle birlikte, tanısız kriterlerde dikkate alınamamaktadır. Yapay zekâ yöntemlerinin, görsel bulgulara dayalı analizleri yapabilme ve sonuç çıkarabilme özellikleri vardır [9].

Bu kesitsel çalışmanın amaçları pSS hastalarının MTBU görüntülerini kullanarak derin öğrenme metoduyla yapay zekanın tanı koyma becerisi araştırmak, tanısız doğruluk, sensitivite ve spesifite analizlerini yapmaktır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Sjögren Sendromu

2.1.1 Tanım ve Tarihçe

SS, gözyaşı ve tükürük bezleri başta olmak üzere, ekzokrin bezlerin ve birçok sistemin tutulabildiği kronik, otoimmün bir hastalıktır. SS'nin primer ve sekonder olarak iki formunun tanımlaması yapılmıştır. pSS, altta yatan otoimmün hastalığın olmadığı formdur. Sekonder SS, diğer bağ dokusu hastalıklarının (Romatoid Artrit, Sistemik Lupus Eritematozus, Sistemik Skleroz vb.) eşlik ettiği formdur [4].

1892 yılında Polonyalı bir cerrah olan Johann Mikulicz Radecki, bilateral parotis bezinde şişlik ve lakrimal bez tutulumu olan bir hastada yoğun küçük hücre infiltrasyonu saptamıştır, bu klinik durum Mikulicz Sendromu olarak adlandırılmıştır [10]. İsveçli göz doktoru Henrik Sjögren, 1933 yılında kuru göz, kuru ağız semptomları olan 19 kadında klinik ve histopatolojik bulguları tanımlayarak "keratokonjonktivitis sicca" terimini kullanmıştır [11]. 1952'de Morgan ve Castleman, Mikulicz tarafından tanımlanan bulgular ile Sjögren tarafından tanımlanan bulgular arasındaki benzerliğe dikkat çekmiştir [12]. 1968 yılında Chisholm ve Mason tarafından tükürük bezinin histopatolojik derecelendirilmesi yapılmıştır [13].

SS için sınıflandırma kriterleri, hastalığın daha iyi anlaşılması ve anti-Ro/Sjögren Sendrom Antijen A (SS-A) ve anti-La/ Sjögren Sendrom Antijen B (SS-B) antikolları, minör tükürük bezi biyopsisi, tükürük sintigrafisi ve siyalografi, yeni göz yüzeyi boyama yöntemleri sayesinde geliştirilmiştir. Son olarak 2016'da ACR-EULAR tarafından kapsamlı bir sınıflama kriteri tanımlanmıştır [5].

2.1.2 Epidemiyoloji

SS insidansı ve prevalansı ile ilgili çalışmalar, sınıflandırma kriterlerine, çalışma dizaynına ve incelenen popülasyona göre farklılık gösterebilmektedir. Göz kuruluğu olan hastaların yaklaşık %10'u SS tanısı almaktadır. Tüm yaşlarda ortaya çıkabilmekle beraber, 40-60 yaş grubundaki kadınlarda daha sık görülür. Kadın/erkek oranı 9/1'dir. Hastaların %50'sini pSS oluşturur. 2015 yılında yapılan popülasyon temelli çalışmaların meta-analizinde, SS'nin genel insidansı yaklaşık olarak 100.000 kişi başına 7 olarak bulunmuştur [14]. 2015 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan bir çalışmada pSS tanılı vakalar incelenerek prevalans 10.000 kişi

başına 2 ile 10 arasında olduğu belirtilmiştir [15]. 2006 yılında İzmir’de yapılan pSS epidemiyolojisi çalışmasında 18-75 yaş aralığındaki kadınlarda 1993 Avrupa kriterlerine göre tahmini prevalans %1.56 iken, 2002 Amerikan-Avrupa Mutabakat Grubu (AECG) kriterlerine göre %0,72 olarak belirlenmiştir [16]. 2009 yılında yine İzmir ilinde 20 yaş üzeri kadın ve erkek bireylerde yapılan çalışmada tahmini pSS prevalans oranını AECG kriterlerine göre %0,21, Avrupa-1 kriterlerine göre ise %0,35 olarak bulunmuştur.[17].

2.1.3 Etiyoloji

SS’nin etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Araştırmalar genetik, hormonal faktörler ve viral etkenler üzerine yoğunlaşmıştır. Genetik yatkınlığı olan kişilerde çevresel faktörlerin etkisiyle otoimmünitenin tetiklendiği düşünülmektedir.

Genetik olarak insan lökosit antijen (HLA) grubuna dahil başta HLA-DQB1 ve HLA-DQA1, HLA-Dw2, HLA-DR gibi çok sayıda genle SS patogenezi arasında ilişki kurulmuştur. HLA genleri dışında Tip I interferon (IFN) salınımında etkili transkripsiyon faktörü olan IFN regülatör faktör 5 (IRF5), Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 4 (STAT 4), Interlökin 12 alfa (IL-12A), B lenfosit kinaz (BLK) ve B hücre migrasyonunda rol alan C-X-C kemokin reseptör tip 5’in(CXCR-5) ve Tümör nekrozis faktör (TNF) ailesi genlerinin de patogeneizde etkili olduğu düşünülmektedir [18].

SS’nin kadınlardaki sıklığının erkeklerden 9 kat fazla olması seks kromozomlarının ve hormonlarının da patogeneizde etkili olabileceğini akla getirmektedir. Klinefelter sendromu (47XXY) olan erkeklerin SS riski 46XX kadınlarla benzer bulunmuştur. X kromozomunun etkisi, SS'nin Turner sendromu (45X) olan kadınlarda nadir görülmesi ve 47XXX olan kadınlarda tahmini prevalansın 46XX olan kadınlara göre 2,9 kat daha yüksek olması ile desteklenmiştir [19].

Etiyolojide viral etkenlere yönelik yapılan çalışmalarda Epstein-Barr virüs (EBV), Human Immunodeficiency Virus (HIV), Human T Lymphotropic Virus type 1 (HTLV-1) ve Hepatit C virüsünün (HCV), Human Herpes virüs-6 (HHV-6) rol oynayabileceği düşünülmektedir [20].

2.1.4 Patogenezi

pSS'deki başlıca patoloji tükürük ve gözyaşı bezlerinin lenfositik infiltrasyonu, asinüs ve kanal yapılarının kaybı ile ilişkilidir. Küçük labial tükürük bezlerindeki histopatolojiye "fokal lenfositik sialadenit" denir. Lenfositik infiltratlar, çizgili kanalları veya kan damarlarını çevreler ve CD4+T ve CD20+B (Cluster of Differentiation) hücrelerinden oluşur. Lenfoid infiltratlar, karakteristik olarak fokaldir ancak daha ciddi hastalıklarda birleşebilir. Lenfositik baskınlık, küçük infiltratlarda T hücrelerindeyken daha büyük infiltratlarda B hücrelerindeyken [21]. Tükürük bezi epitelinin hasarı sonucu glandüler doku hücreleri apoptoza veya nekroza giderek SSA, insan kodlamayan RNA (hYRNA) bağlanarak nükleustan hücre yüzeyine doğru gelir ve SSA molekülü apoptozdan kaçmış olur [22]. SSA-hYRNA kompleksine karşı antikor oluşur ve antikor sunan hücrelerle IFN'lerin stimüle olmasına yol açar. IFN sisteminin aktivasyonu, T ve B lenfosit aktivasyonu ile sitokin üretimine neden olur ve edinsel bağışıklığı indükler [23]. Patojenitede doğal öldürücü hücreler (NK) ve IFN-gama üreten T-helper 17(Th17) hücreleri de rol oynamaktadır. IFN-gama, IL-17 salgısında artışa yol açar. IL-17 proinflatuar sitokindir, pSS'de tükürük bezlerinde Th17'nin arttığı ve kanda ise IL-17 düzeyinin arttığı gösterilmiştir [24]. Ayrıca IL-21 üreten Th benzeri hücrelerin artmış oranları, SS hastalarının periferik kanı ile birlikte tükürük bez dokusunda da gözlemlenmiştir [25]. B hücreleri daha büyük lenfositik infiltratlarda baskındır ve SS'li hastaların tükürük bezlerinde ektopik lenfoid yapılar oluşturabilirler. Ektopik lenfoid yapıların oluşumu; kemokinler, lenfotoksinler gibi sitokinler salgılayan stromal hücreler tarafından gerçekleşir. Ektopik lenfoid yapıların varlığı, tükürük bezlerinin antijenlerinin hiperaktif B hücre yanıtını ve yüksek afiniteli otoantikorların oluşumunu indüklediği düşünülmektedir [26]. Ayrıca, güçlü bir B hücre hayatta kalma faktörü olan B hücre aktivasyon faktörü (BAFF), B hücrelerinin hiperaktivitesini arttırabilir. BAFF düzeyleri, SS'de serumda ve tükürükte artmıştır. BAFF, B hücreleri için anahtar bir sitokindir ve bunların olgunlaşmasını, çoğalmasını ve hayatta kalmasını destekler. BAFF düzeylerinin, lenfositik infiltrasyonun derecesi ve ektopik lenfoid yapı varlığı ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir ve anti-SSA/Ro, anti-SSB/La ve romatoid faktör (RF) ile korelasyon göstermektedir [27].

2.1.5 Klinik belirti ve bulgular

Hastalığın klinik belirtileri ağız ve göz kuruluğu gibi organa özgü otoimmün bozukluktan kas-iskelet, pulmoner, gastrointestinal, hematolojik, dermatolojik, böbrek ve sinir sistemi tutulumu gibi sistemik bir sürece kadar genişleyebilir. Bu geniş skala glandüler ve ekstraplandüler olarak ikiye ayrılmaktadır.

pSS hastalarının %85'ten fazlasında kuru göz ve kuru ağız belirtileri bulunmaktadır [28]. Çocuklarda, tekrarlayan parotitis genellikle kuruluktan daha baskın bir semptomdur [29]. Yaklaşık olarak hastaların %5-20'sinde, kuruluk belirtileri yerine ekstraplandüler belirtiler olabilir. Özellikle interstisyel akciğer hastalıkları (İAH) ve periferik nöropatili hastalar, kuruluk semptomları olmadan SS tanısı alabilmektedir [30].

İspanya'da 10.2 yıl boyunca takip edilen pSS'li 1580 hastanın bulunduğu çok merkezli araştırmada, başlangıçta hastaların %97'sinde kuru göz ve kuru ağız belirtileri tespit edilmiştir. Takiplerde hastaların %13'ünde ciddi sistemik hastalık tutulumu meydana gelmiştir. Hastaların %4.9'unda lenfoma gelişmiştir [31].

2.1.5.1 Glandüler Belirtiler ve Bulgular:

Göz Kuruluğu (Keratokonjunktivitis sikka): Göz kuruluğu, pSS'li hastaların %95'inden fazlasını etkilemektedir. Hastalar şikayetlerini gözyaşı azalması, gözde yabancı cisim hissi, göz yorgunluğu ve görme keskinliğinde azalma şeklinde tarif etmektedir. Semptomlar geceleri daha çok tarif edilmektedir. Enfeksiyona yatkınlık mevcuttur; nadiren korneal erime, ülserasyon ve perforasyon komplikasyonları görülebilmektedir [32].

Ağız Kuruluğu (Kserostomi): Tükürük bezinin lenfositik infiltrasyonu sonucu tükürük salgısı azalmaktadır. Tükürük salgısının azalmasının bulguları arasında dilin papiller atrofi, kuru dudaklar, palatal oral mukozanın parlak görünümü ve sublingual tükürük birikiminin olmaması bulunur [33]. Tükürük salgısının azalması sonucunda diş çürüğü riskinde artış, tat duyusunun azalması, oral mikrobiyal floranın değişmesi ve oral kandidiyazis riskinde artış saptanmıştır [34].

Glandüler Bezlerin Benign Büyümesi: SS'li hastaların %50'sinde belirli bir süre boyunca tükürük bezlerinin büyüdüğü bildirilmektedir. Yapılan kesitsel çalışmalarda hastaların %20-30'unda bezlerde büyüme bulunmuştur [35,36]. Büyüme en belirgin

olarak parotis bezlerinde görülse de submandibular ve diğer bezler de etkilenebilir. Tükürük bezi büyümesi kronik ya da epizodik olabilmektedir. Şişlik genellikle birkaç hafta içinde azalır. 366 SS hastasının bulunduğu çok merkezli bir çalışmada, kronik parotis şişliği (≥ 12 ay) olan hastalarda B hücreli Hodgkin dışı lenfoma gelişme olasılığı diğerlerine göre 35 kat daha fazla olduğu bulunmuştur [37].

Ultrasonografi, tükürük bezleri için tercih edilen görüntüleme aracıdır çünkü radyasyon içermemekte ve klinisyen tarafından gerçek zamanlı olarak gerçekleştirilebilmektedir. SS'de hipoekoik odaklar en karakteristik ultrasonografik bulgularındandır [38]. SS'de farklı skorlama sistemleri ile tükürük bezi ultrasonografisinin tanısal doğruluğunu araştırmak için yapılan 14 çalışmanın meta-analizinde, tükürük bezlerinin karakteristik anormalliklerini tespit etmede tükürük bezlerinin ultrasonografisinin duyarlılığı %75-84 ve özgüllüğü %88-95 bulunmuştur[39].

Gözyaşı bezinin büyümesi, SS'nin nadir görülen bir belirtisidir daha yaygın olarak IgG4 ile ilişkili hastalık, sarkoidoz ve lenfomada görülür [40].

Lenfoma: Lenfoma, SS'nin en ciddi komplikasyonlarından biridir. Hastaların %5-10'unda meydana geldiği tahmin edilmektedir. Bu da aynı yaş grubundaki sağlıklı popülasyona kıyasla riskin 5-9 kat arttığını göstermektedir [41]. Kilo kaybı, ateş, kalıcı tek ya da çift taraflı büyümesi, parotis bezinin sert ve nodüler olması, hipokomplementemi, kriyoglobulinemi bulguları lenfoma ile ilişkilendirilmiştir. [42]

2.1.5.2 Ekstraglandüler Belirtiler ve Bulgular

SS'li hastalarda ekzokrin bezlerin yanı sıra birçok başka organ da etkilenebilmektedir: bunlar arasında cilt ve eklem; akciğerler, kalp, gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem ve sinir sistemi bulunabilmektedir [43]. Ayrıca hematolojik ve lenfoproliferatif hastalıkların riski artmıştır. Bazı ekstraglandüler belirtiler, SS'nin kendisinden kaynaklanırken, diğerleri eşlik eden romatizmal veya diğer otoimmün hastalıklardan (otoimmün tiroid bozuklukları, nöromiyelitis optika, çölyak hastalığı vb.) örnekler yer alır [44].

Cilt Bulguları: En sık cilt bulgusu cilt kuruluğudur (kserozis), kuruluğa bağlı kaşıntı yaygındır [45]. 320 SS hastasında yapılan çalışmada Raynaud fenomeni hastaların %13-30'unda görülmüştür [46]. SS kutanöz vaskülitte de neden olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda %4-10 oranında tespit edilmiştir [47]. En sık bulgusu palpabl purpuradır.

Ayrıca  rtiker, mak l, papül ve küçük ülsere lezyonlar görülebilmektedir. Daha nadir olarak anüler eritem, eritema nodozum, livedo retikülaris, liken planus, vitiligo, kutanöz amiloidoz, granüloma annulare de görülebilmektedir [48,49].

Kas- skelet Sistemi Bulguları: pSS'li hastaların yaklaşık %50'sinde artralji ya da artrit şikayetleri mevcuttur. Artrit genellikle simetrik, eller, bilekler ve dizler öncelikli olarak etkilenir [50]. El ve bilek eklemlerinin ultrasonografisi, el ağrısı olan ancak klinik eklem muayeneleri anlamlı olmayan hastalarda subklinik sinovit ve erozyonları tespit etmede önemli bir yöntemdir [51]. SS ve SLE hastalarıyla yapılan çalışmada, sinovitin prevalansı %21.7 ve erozyonun prevalansı %34.8 bulunmuştur [52]. SS'de hafif inflamatuvar miyopati, subklinik olabilir ya da proksimal kas zayıflı ının sinsice başlangıcı ile karakterize olabilir. Miyopatide bildirilen insidans %1 ila %14 arasında değişmektedir. Fransız Sistemik Belirtiler ve Sjögren Sendromunun Değerlendirilmesi kohortundaki 395 pSS'li hastanın 5 yıllık takibinde, miyozit şüphesi olan 38 hastada dikkatli bir değerlendirmenin ardından sadece 4 hastada (%1) teyit edilmiştir [53].

Solunum Sistem Bulguları: SS'nin solunum sisteminde ana hedefleri hava yolları ve interstisyumdur. En sık semptomlar öksürük ve nefes darlı ıdır. Semptomlara eşlik eden anormal bir solunum fonksiyon testi veya göğüs radyografisi SS'li hastaların yaklaşık %10-20'sinde bulunmaktadır [54]. Ancak Bilgisayarlı Tomografi (BT) ile taramalarda daha büyük bir hasta grubunda saptanabilmektedir. En sık tutulum kronik  nterstiyel Akciğer Hastalığı ( AH) ve trakeobronşial hastalıktır.  AH'ın en yaygın belirtisi fibrozis varyantında nonspesifik interstiyel pnömonidir (NSIP) [55]. SS'de pulmoner hastalığın değerlendirilmesi ve yönetimine ilişkin uzlaş rehberleri, Sjögren Vakfı tarafından geliştirilmiş olup 2020 yılında yayımlanmıştır [56].

Kardiyovasküler Sistem Bulguları: SS artmış kardiyovasküler hastalık riski ile de ilişkilendirilmiştir. Yapılan kohort çalışmalarında SS, arteriyel duvar kalınlaşması (subklinik ateroskleroz belirtisi), inme ve miyokard enfarktüsü, venöz tromboembolizm, hipertansiyon gibi kardiyovasküler olaylar için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur [57,58]. Kardiyovasküler hastalık riskindeki artış, anti-Ro/SSA ve anti-La/SSB antikorlarına sahip olan hastalarda en yüksek bulunmuştur [59].

Gastrointestinal Sistem Bulguları: SS'de disfaji, mide bulantısı, dispepsi ve gastrit, çölyak hastalığı, karaciğer ve pankreas hastalıkları gözlenmiştir. En sık disfaji görülür, faringeal disfonksiyon ve özofagus motilite bozuklukları da görülebilmektedir [60]. Otonomik disfonksiyonun bir sonucu olarak gastrik boşalma gecikebilir. SS, atrofik kronik gastrite de yol açabilmektedir [61]. Diğer otoimmün hastalıklar gibi çölyak hastalığı da genel popülasyona göre daha siktir. Karaciğer disfonksiyonu, primer biliyer kolanjit, otoimmün sklerozan pankreatit ile ilişki bulunmuştur [62].

Ürogenital Sistem Bulguları: SS ilişkili böbrek tutulumu olarak en sık kronik tübülointertisyel nefrit görülür. Renal tübüler disfonksiyon sonucu renal tübüler asidoz, konsantrasyon yeteneğinde azalma ve glomerüler hastalıklar görülebilmektedir [63]. Vulvovajinal kuruluk, kaşıntı ve dispareni sık görülmektedir [64].

Nörolojik tutulumu ve psikiyatrik bozukluklar: SS'de çeşitli nörolojik belirtiler ortaya çıkabilmektedir, bunlar periferik ve merkezi sinir sistemi anormalliklerini içerir. En sık periferik nöropati olmak üzere optik nöropati, duyuşal nöropatiler, trigeminal nevralji, inme ve multipl skleroz benzeri bulgular görülebilmektedir [65]. Merkezi sinir sistemi tutulumu geniş bir yelpazede değişmektedir ve sıklığı tartışmalıdır. SS'de en sık psikiyatrik bozukluk, duygudurum bozukluklarıdır [66]. pSS hastalarında yapılan kohort çalışmalarında %33-49 oranında bir yaygınlık bulunmuştur. SS'de depresyonun patofizyolojik temeli bilinmemektedir, çeşitli çalışmalarda kronik hastalık stresine bir yanıt ve proinflatuar sitokinlerin nöral yollar üzerindeki etkisine bağılı olabileceğı öne sürölmüştür [67].

Hematolojik Tutulum: pSS'li hastaların yaklaşık %20'sinde normokromik, normositer anemi görülür [68]. Lökopeni, SS kohortlarının %12-22'sinde bildirilmiştir. Hastalık seyrinde lökosit sayısı normal ve düşük değerler arasında dalgalanabilir. Hastaların çoğunda lökopeni hafif olup, artmış enfeksiyon oranı ile ilişkilendirilmemiştir [69]. Bununla birlikte yapılan bir kohort çalışmasında nötropeni, hastaların %33'ünde tanımlanmış ve bu hastaların enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatış riskinin daha yüksek olduğı saptanmıştır [70].

2.1.6 Tanı Testleri

Laboratuvar Testleri: SS şüphesi varlığında temel ve hastalığa yönelik laboratuvar testleri alınmalıdır. Bu testler arasında tam kan sayımı, tam idrar tetkiki, akut faz reaktanları, immünglobulinler, komplemanlar, spot idrar protein/kreatinin oranı, otoantikorlar bulunmaktadır. SS'de kronik hastalık anemisine, lökopeniye, trombositopeniye, artmış eritrosit sedimentasyon hızına (ESH) rastlanılabilmektedir. C reaktif protein (CRP) seviyeleri genellikle normaldir. Hipergamaglobulinemi, pSS hastalarında sık görülür. ESH artışı, hipergamaglobulinemi ile koreledir. İnterstisyel nefrit, sekonder renal tübüler asidoz belirtileri, hafif proteinüri, hipostenüri görülebilir.

Hastalarda Anti Nükleer Antikor (ANA), anti-Ro/SSA ve anti-La/SSB antikorları, RF tetkikleri yapılmalıdır. RF, hastaların %40 ila %60'ında bulunur. Bazı hastalar ANA negatif bir immünofloresan test sonucuna rağmen anti-Ro/SSA ve/veya anti-La/SSB antikorlarına sahip olabileceği için anti-Ro/SSA ve/veya anti-La/SSB ayrıca çalışılmasında fayda vardır [71]. pSS'li hastaların yaklaşık %60 ila %80'i anti-Ro/SSA ve/veya anti-La/SSB antikorlarına sahiptir. ABD ve Çin'deki sağlıklı bireylerde, anti-Ro/SSA antikorlarının yaygınlığı çok daha düşüktür, yaklaşık olarak %0.5 ila %1 arasındadır [72]. Anti-Ro/SSA antikor reaktivitesi, 60 kilodalton (kD) ve 52 kD molekül ağırlıklarına sahip iki farklı polipeptit antijene yöneliktir ve farklı genler tarafından kodlanır. Hem anti-Ro60 hem de anti-Ro52 antikorlarının varlığı, daha ciddi hastalıkla ilişkilendirilmiştir [73].

Schirmer testi: Refleks gözyaşı üretimi, Schirmer testi kullanılarak ölçülür. Test için hazırlanmış steril filtre kâğıdı; her bir alt göz kapağının kenarına, orta ve lateral üçüncü bölgelerin birleşim noktasına yerleştirilir. Hastanın gözleri kapatılarak 5 dakika boyunca ıslanma derecesi ölçülür [74]. Anestezi olmadan 5 milimetreden az ıslanma, gözyaşı eksikliğini gösterir ve SS için bir sınıflandırma kriteridir [75]. Bulgular genellikle her iki gözde de benzerdir.

Rose Bengal Testi: Korneadaki epitelyal hasarı saptamak için kullanılabilmektedir. Rose Bengal boyasını kullanmak için, anestezi uygulanmış gözün alt kısmına 10 mikrolitre %1'lik Rose Bengal damlatılır. Konjonktiva ve korneanın üzerine boyanın yayılması hastadan iki kez göz kırpması istenir. Fazla boya silinir ve gözler bir yarıık lamba ile hemen gözlenir. Boyalar tipik olarak palpebral fissürler arasındaki açıkta

kalan oküler yüzeyi boyar. pSS teşhisi; van Bijsterveld metodu ile skorun ≥ 4 , SICCA metodu ile skor ≥ 5 olması anlamlı kabul edilmektedir [76].

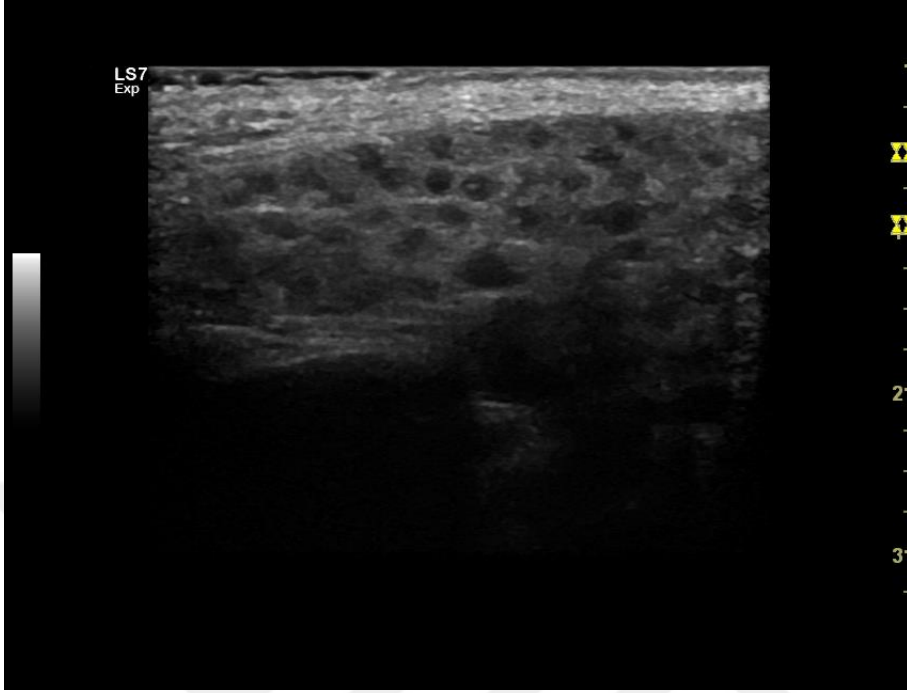
Gözyaşı kırılma zamanı (BUT): Göze floresein damlatıldıktan sonra hasta, bir kez gözünü kapatıp açar ve gözlerinin açık kalması istenir. Biyomikroskop ile korneadaki gözyaşı floresein tabakasında ilk oluşan floresein ile tutmayan alanın oluşumuna kadar geçen süre kaydedilir. 10 saniyenin altındaki süre BUT için anormaldir ve gözyaşı filminin en dıştaki mukus tabakasında bir eksikliğin veya kalitenin bozulduğunun göstergesidir [77].

Siyalometri: Tükürük bezinin üretim hızının ölçümüdür. Uyarılmış ve uyarılmamış olarak iki şekilde yapılır. Uyarılmamış siyalometride 15 dakikada 1,5 ml'den az tükürük oluşması anormal tükürük salınımının bir göstergesidir. Uyarılmış siyalometride iki dakikalık bir süre içinde 2.75 gramdan az tükürük birikmesi pozitif bir test sonucunu göstermektedir [78].

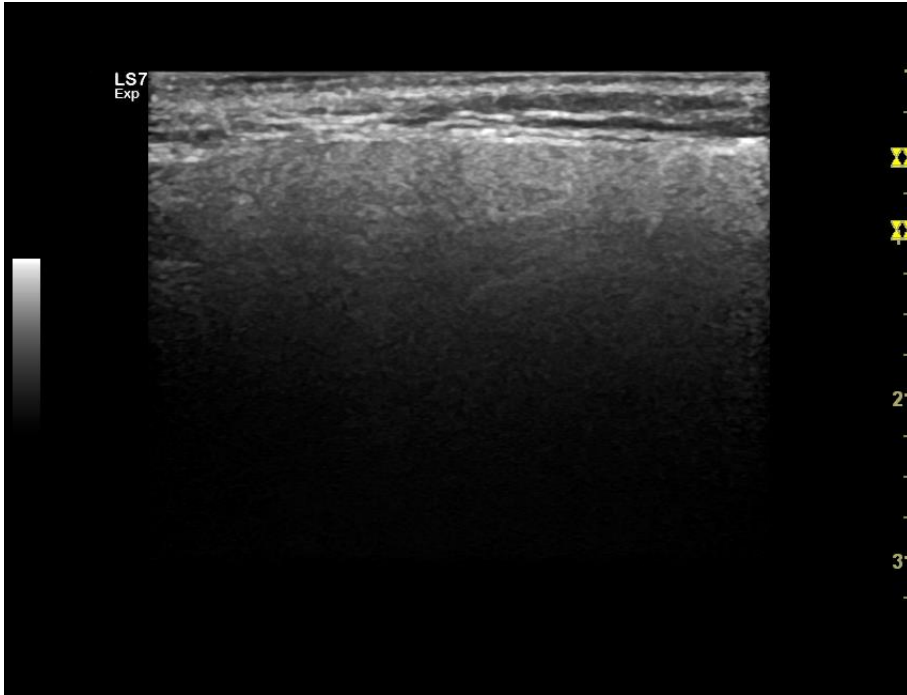
Siyalografi: Parotis bezi siyalografisi, ana tükürük bezi kanallarının geriye doğru kanülasyonu ve kontrast maddenin verilmesi ile gerçekleştirilir. Bu yöntem, kanalların görselleştirilmesini sağlar, ancak kanalın yırtılma riski nedeniyle, hastada akut parotit bulguları mevcutsa yapılmamalıdır. Siyalografi, kanal sisteminin daha iyi görselleştirilmesi için panoramik radyografi ve konik ışın veya konvansiyonel BT ile birleştirilebilir. Bu test, büyük ölçüde non-invaziv Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) siyalografi ile yer değiştirmiştir [79].

Tükürük bezi ultrasonografisi: Tükürük bezi ultrasonografisi, tükürük bezlerinin yapısal ve fonksiyonel durumunu değerlendirerek SS tanısına katkıda bulunur. SS'de görülen karakteristik hipoeoik alanlar, hiperekoik lineer bantlar, kistler ve kalsifikasyonlar gibi anormal bulguları ortaya çıkarır. Bu görüntüler, hastalığın tanısında yüksek özgüllüğe sahiptir [80]. Tükürük bezi ultrasonografisinin SS tanısında tanı kriterlerine eklenmesi, tanısal performansı artırabileceğine yönelik çok sayıda çalışma vardır. Çok merkezli olarak 234 hastada yapılan çalışmada, tükürük bezi ultrasonografisinin 2016 ACR/EULAR kriterlerine eklenmesiyle tanısal doğruluğun arttırıldığı gösterilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre, USG'nin eklenmesiyle duyarlılık %90.2'den %95.6'ya yükselmiş, özgüllük ise benzer seviyelerde kalmıştır. Ayrıca, aynı çalışmanın sonuçları arasında tanıya USG'nin

eklenmesiyle, invaziv minör tükürük bezi biyopsisine olan ihtiyacın %46 oranında azaldığı bulunmuştur [81].



Şekil 2.1: pSS hastası parotis bezi USG görüntüsü; parotis bezinde yapısal değişiklikler, kistik alanlar (hipoekoik alanlar), heterojenite ve hiperekoik görünümleri



Şekil 2.2: Sağlıklı kişiden alınmış parotis bezi USG görüntüsü, homojen bez görünümü

OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology), romatoloji alanında kullanılan sonuç ölçütlerinin geliştirilmesi ve standardizasyonu için uluslararası bir girişimdir.

Parotis bezi ultrasonografisi için de sınıflama yapılmıştır [82,83]

Yapısal Değişikliklerin Skorlaması

Grade 0: Normal parankim

Grade 1: Minimal değişiklik: Anekoik/hipoekoik alanlar olmadan hafif heterojenite

Grade 2: Orta dereceli değişiklik: Normal doku ile çevrili fokal anekoik/hipoekoik alanlarla orta dereceli heterojenite

Grade 3: Şiddetli değişiklik: Anekoik/hipoekoik alanların tüm bez yüzeyini kapladığı, yaygın heterojenite

Vaskülarizasyonun Skorlaması (Renkli Doppler Ultrason)

Grade 1: Fokal, dağınık vasküler sinyaller

Grade 2: Bezin %50'sinden azında saptanan yaygın vasküler sinyaller

Grade 3: Bezin %50'sinden fazlasında saptanan yaygın vasküler sinyaller

Yağlı ve Fibrotik Değişikliklerin Skorlaması

Yağlı Parotis Bezi (Grade 1): Komşu dokuya kıyasla hiperekoik bir bez ile yaygın homojenlik

Orta Derecede Yağlı Değişiklik (Grade 2): Homojen olmayan, belirgin yağlı değişiklikler. Hiperekoik alanlar ve hipoekoik alanlar karışık olarak bulunur.

Fibrotik Parotis Bezi (Grade 3): Komşu yumuşak dokulardan ayırt edilemeyen fibrotik dokuya dönüşen hiperekoik bantlar

Mühlemann Index, Lacrimal Function Index, International Classification of Sjögren's Syndrome Skorlaması'na (MILIC) göre hastaların evrelendirilmesi, pSS hastalarında USG bulgularına dayanır ve hastalık aktivitesi ile hasarı değerlendirmek için kullanılan çeşitli indekslerle korelasyon gösterir. MILIC Skorlaması'na göre evreleme sistemi şu şekildedir:

1. **Normal (0-1 puan):** Tükürük bezleri homojen parankim yapısı gösterir, herhangi bir patolojik değişiklik yoktur.
2. **Orta (2-4 puan):** Birden fazla hipoekoik alan ve/veya az sayıda hiperekoik bantlarla karakterize edilen orta derecede heterojenite mevcuttur.
3. **Şiddetli (5-6 puan):** Büyük ve birleşik hipoekoik alanlar ve yaygın hiperekoik bantlar ile belirgin heterojenite gözlenir.

Bu puanlama, hastalığın sistemik aktivitesini değerlendiren EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI) ve Sjögren Sendromu Hastalık Hasar İndeksi (SSDDI) ile ilişkilidir. Örneğin, şiddetli USG skoru (5-6) olan hastaların, orta veya yüksek hastalık aktivitesine sahip olma olasılığı 3.5 kat daha fazladır. Bu skorlama sistemi, ESSDAI ve SSDAI'ye kıyasla %85.1 ve %85.2 özgüllüğe sahiptir. [84]

Hocevar Skorlaması, SS hastasında USG bulgularını değerlendirir ve beş parametreyi içerir. Bu parametreler şunlardır:

1. **Ekojenite:** Tiroit bezi ile karşılaştırıldığında tükürük bezi ekojenitesi normal ise 0, azalmışsa 1 olarak derecelendirilir.
2. **Homojenite:** Tükürük bezinin homojen olup olmadığı 0'dan (homojen) 3'e (çok heterojen) kadar derecelendirilir.
3. **Hipoekoik Alanlar:** Hipoekoik alanların varlığı 0'dan (yok) 3'e (çok sayıda) kadar derecelendirilir.
4. **Hiperekoik Yansımalar:** Parotis bezinde hiperekoik yansımalar 0'dan (yok) 3'e (çok sayıda) kadar, submandibular bezde ise 0 (yok) ile 1 (var) arasında derecelendirilir.
5. **Gland Sınırlarının Belirginliği:** Bez sınırlarının belirginliği 0'dan (belirgin) 3'e (görünmez) kadar derecelendirilir.

Bu parametreler, dört büyük tükürük bezi için toplamda 0 ile 48 arasında değişen bir USG skoru oluşturmak için toplanır. Skor 17'nin üzerinde olan hastalarda SS teşhisi konulma olasılığı yüksektir ve bu değer, %98.7 özgüllük ve %58.8 duyarlılık gösterir.[85]

Parotis bezi anatomisi: Parotis bezi, insan vücudundaki en büyük tükürük bezidir ve başlıca fonksiyonu tükürük üretimidir. Bezin derin ve yüzeysel olmak üzere iki lobu vardır. Bu loblar, fasyal sinir ile ayrılır. Bezin anatomik komşuluklarına bakıldığında üstte zigomatik ark ve temporalis fossa, altta mandibulanın alt kenarı, medialde stilomastoid foramen ve retromandibular fossa, lateralde deri, fasya ve platisma kası yer almaktadır. Parotis bezi, eksternal karotis arterin bir dalı olan arteria parotidea tarafından kanlanır. Bezin venöz drenajı ise retromandibular ven aracılığıyla gerçekleşir [86].

Tükürük bezi MRG: pSS'de MRG, parotis bezlerinde parankimin heterojenitesi ile karakterizedir. Genellikle farklı boyutlarda hipo-hiperintens alanlardan oluşan nodüler bir patern gösterir. Bu "bal peteği" veya "tuz ve karabiber" paterni yağlı infiltrasyon, fibrozis ve lenfoid infiltrasyon sonucu oluşur. MRG sayesinde non-invaziv şekilde siyalografi yapılabilir [87].

Tükürük bezi sintigrafisi: Sintigrafi, majör tükürük bezlerinin fonksiyonlarının değerlendirilmesinde dinamik görüntüleme imkânı sağlamaktadır. Radyonüklidin az tutulduğu durumlarda sonuç pozitif olarak kabul edilir. Sintigrafinin duyarlılığı %86, özgüllüğü ise %89 bulunmuştur [88].

Tükürük bezi biyopsisi: Labial tükürük bezi biyopsisi, pSS şüphesi olan hastalarda önemli bir tanı aracıdır. Klinik uygulamada tükürük bezi biyopsisi için endikasyonlar, SS şüphesi olan hastalarda tanının doğrulanması ve tükürük azlığı, bilateral bez büyümesine neden olabilecek diğer durumların dışlanmasıdır [89].

Labial tükürük bezi biyopsisi, makroskopik olarak normal ve travmatize edilmemiş alt dudaktan alınmalıdır. Biyopsi yapılan hastaların %6'sında kalıcı dudak uyuşması bildirilmiştir [90]. Bu komplikasyon riski, minimal invaziv bir teknik kullanılarak azaltılabilir. Bu teknikte labial mukozanın ilk insizyonu yalnızca epitelyumu içerir ve bireysel bezler çevredeki fasyadan künt diseksiyon ile serbestleştirilir, Adson forseps ile tutulup hafifçe kaldırıldıktan sonra iris makası ile cerrahi alandan çıkarılır [91]. İşlem sırasında, küçük tükürük bezlerinin hemen altında yer alan duyuşal sinir liflerine zarar vermemeye özen gösterilmelidir. Biyopsinin değerlendirilmek üzere kabul edilebilmesi için en az dört lobül tükürük bezi dokusu içermelidir. Ana histolojik özellik, genellikle periduktal olan sıkı şekilde kümelenmiş lenfosit infiltratları içeren fokal lenfositik sialadenittir. Parankimal atrofi, fibrozis, dağınık lenfoid hücreler gibi

bulgular yaşı yetişkinlerde de görülmektedir [92]. Fokal lenfositik sialadenit için en yaygın kabul gören derecelendirme sistemi, doku kesitindeki lenfoid doku odaklarının sayısını, 4 mm² yüzey alanına normalize ederek kaydeder (odak skoru). Her bir odak, normal görünümlü mukus asinüslerine bitişik ve glandüler fibrozis veya duktal genişleme alanında olmayan, 50 veya daha fazla mononükleer lenfoid hücre (çoğunlukla lenfosit, az sayıda plazma hücresi) içeren bir koleksiyon olarak tanımlanır [93]. Sınıflandırma şeması, küçük tükürük bezi biyopsisinde odak skoru ≥ 1 olan bir veya daha fazla lenfosit odağı bulunan fokal lenfositik sialadeniti histopatolojik kriter olarak içerir [5]. Chisholm ve Mason tarafından 1968 yılında histopatolojik sınıflama yapılmıştır. Bu sınıflamaya göre evre 0 negatif, evre 1 hafif infiltrasyon, evre 2 orta düzeyde lenfositik infiltrasyon/odak yok, evre 3 bir tane odak olması ve evre 4 birden fazla odak olması olarak tanımlanmıştır [13].

2.1.7 Sjögren sınıflandırma kriterleri

ACR - EULAR 2016; [5]

Bu sınıflama sistemi, dâhil edilme kriterlerinden biri veya birkaçı bulunan ve dışlama kriterlerinden herhangi biri veya birkaçı bulunmayan hastaya uygulanır. Sjögren olarak sınıflandırmak için toplam skorun 4 ve üzeri olması gerekir.

Laboratuvar:

- 1- Anti-SSA (RO) Pozitifliği (+) (3 puan)
- 2-Labial tükürük bezinde fokal lenfositik sialadenit varlığı ve fokus skorunun ≥ 1 olması (3 puan)
- 3-En az bir gözde oküler boyanma skoru ≥ 5 (veya van Bijsterveld skoru > 4) (1 puan)
- 4- En az bir gözde Schirmer testinin 5 dakika sonunda 5mm'den az olması (1 puan)
- 5-Uyarılmamış tüm tükürük akış hızı $\leq 0,1$ ml dk (1 puan)

AECG 2002 Kriterleri

1. Subjektif kuru ağız yakınması:
 - En az 3 aydır ağız kuruluğunuz var mı?
 - Yetişkin dönemde ara ara tükürük bezlerinizde şişme olur mu?
 - Kuru gıdaları yutarken su içme gereksinimi olur mu?
2. Subjektif kuru göz yakınması:
 - En az 3 aydan daha uzun süredir her gün, sürekli göz kuruluğu probleminiz var mı?
 - Gözlerinizde yinelenen kum kaçma hissi var mı?
 - Günde 3 kereden fazla yapay göz yaşı kullanır mısınız?
3. Patolojik tükürük bezi biyopsi bulguları
4. Anormal Schirmer testi (< 5 mm) veya Rose Bengal testi
5. Uyarısız yapılmış sialometri veya tükürük bezi sintigrafisinden en azından birinde anormal bulgular
6. Anormal titrede özel antikorların (Anti-Ro ve anti-La antikorları) pozitif olması

Tanı koymak için doku biyopsisi veya Ro/La antikorlarından biri pozitif olmak üzere 4 kriterin bulunması gerekmektedir [94]

ACR 2012 kriterleri

1. Pozitif anti-SSA/Ro ve/veya anti-SSB/La veya (pozitif RF ve ANA $\geq 1/320$)
2. Fokal lenfositik sialoadeniti düşündüren minör tükürük bezi biyopsisi, fokus skoru $\geq 1/4 \text{ mm}^2$
3. Keratokonjunktivitis sikka, okuler renklendirme skoru ≥ 3

Tanı koymak için: 3 kriterden 2'sinin bulunması gerekmektedir [95].

Tablo 2.1: Tanı Kriterlerinin Karşılaştırması

	AECG 2002	ACR 2012	ACR/EULAR 2016
Göz kuruluk semptomları	+	-	-
Ağız kuruluğu semptomları	+	-	-
Göz Bulguları			
Schirmer's test	+	-	+ (1 puan)
Okuler Boyanma	+	+	+ (1 puan)
Tükürük Bezi Biopsisi	+	+	+ (3 puan)
Otoantikörler			
Anti-Ro	+	+	+ (3 puan)
Anti-La	+	+	-
ANA	-	+	-
RF	-	+	-
Tükürük Bezi çalışmaları			
Tükürük sekresyonu	+	-	+ (1 puan)
Sialografi	+	-	-
Sintigrafi	+	-	-

Sjögren Sendromu Hastalık Aktivitesi Skorları

pSS hastalık aktivitesini ve hastalık ilerlemesinin izlenmesi için, objektif skarlama sistemleri mevcuttur.

ESSDAI (Sjögren's Syndrome Disease Activity Index), hastalığın klinik aktivitesini ve şiddetini ölçmek amacıyla EULAR tarafından geliştirilmiştir. Sinovit, vaskülit, akciğer bulguları, renal bulgular, periferik ve santral sinir sistemi bulguları, hematolojik bulgular gibi hastalık aktivitesine katkıda bulunan 12 farklı organ sistemini değerlendiren bir skarlama sistemidir [96].

EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI), Sjögren sendromu olan hastaların semptomlarını değerlendirmek için kullanılan bir ölçüm aracıdır. Bu indeks, üç ana semptomu değerlendirir: ağız kuruluğu, yorgunluk ve ağrı. Her semptom, hastalar tarafından 0'dan 10'a kadar bir ölçekte puanlanır ve bu puanlar ortalama bir toplam skor oluşturur. ESSPRI, hastalığın hastalar üzerindeki etkisini ölçmek ve tedavi etkinliğini değerlendirmek için kullanılır [97].

2.1.8 Ayırıcı Tanı

Tablo 2.2: SS dışında ağız kuruluğu, göz kuruluğu yapan diğer sebepler [98]

Hastalıklar
Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)
Romatoid Artrit (RA)
Sistemik Skleroz
Mikst Bağ Doku Hastalığı (MCTD)
Sarkoidoz
Primer Biliyer Siroz (PBS)
Diabetes Mellitus
Kronik Hepatit C Enfeksiyonu, HIV Enfeksiyonu
Tüberküloz
Hipotiroidizm
Parkinson Hastalığı

Tablo 2.3: Ağız ve Göz Kuruluğu yapabilen ilaçlar [99]

Antihistaminikler	Difenhidramin, Klorfeniramin, Loratadin
Dekonjestanlar	Psödoefedrin, Fenilefrin
Antidepresanlar	Amitriptilin, Nortriptilin, Fluoksetin, Sertralin, Venlafaksin, Duloksetin
Antipsikotikler	Klorpromazin, Olanzapin, Ketiapin
Antiemetikler	Metoklopramid, Proklorperazin
Antihipertansifler	Atenolol, Metoprolol, Hidroklorotiyazid, Furosemid, Amlodipin, Nifedipin
Antikolinerjikler	Atropin, Skopolamin, Oksibutinin
Antispasmodik	Siklobenzaprin, Baklofen
Diüretikler	Spironolakton, Tiyazid diüretikler
Parkinson Hastalığı İlaçları	Levodopa, Karbidopa
Antikonvülzanlar	Gabapentin, Pregabalin

Tablo 2.4:Sjögren dışında Parotis bezinde büyüme yapabilen hastalıklar [100]

Sarkoidoz
Kronik Hepatit C Enfeksiyonu
HIV Enfeksiyonu
Tüberküloz
Lenfoma
Mikst Bağ Doku Hastalığı
Sialadenit
İnflamatuvar Pseudotümör
Amiloidoz
IgG4-İlişkili Hastalık
Diabetes Mellitus
Alkol Kullanımı

Kabakulak (Mumps)
Sialolitiazis (Tükürük Taşı Hastalığı)
Radyoterapi
Sarkoidoz

2.1.9 Tedavi

Tedavide ana amaç glandüler ve ekstraplandüler belirtilerin ve bulguların kontrolü, organ hasarı ve fonksiyon kaybının önlenmesi, morbidite ve mortalitenin azaltılmasıdır.

2.1.9.1 Glandüler Tutulum Tedavisi

Ağız ve göz kuruluğu için yapılabilecek pek çok yaşam tarzı değişikliği vardır. Bunlar arasında ağız ve göz kuruluğu yapan ilaçlardan kaçınmak, su içme sıklığını arttırmak, ağız hijyenine dikkat edilmesi, ortamın nemlendirilmesi, dudak koruyucu/nemlendirici kullanımı, güneş gözlüğü kullanımı, mavi ekrana bakma süresinin azaltılması, sigara ve alkolden uzak durulması, düzenli diş hekimi kontrolü ve göz muayenesi örnek verilebilir [101].

Göz kuruluğu hafifse günde dört defa suni gözyaşı kullanılabilir. Daha şiddetli durumlarda merhem ve jel tedavileri de eklenebilir. Hidroksipropil selüloz içeren merhemler daha uzun etkilidir, ancak görmede bulanıklık yaptıkları için gece kullanılmalıdır. Ağız kuruluğu tedavisinde klorheksidin içeren gargara solüsyonları, mikroorganizmalara karşı yardımcı olabilir. Oral kandidiyazis varlığında ise topikal nistatin, kotrimazol gibi antifungal ajanlar tercih edilir. Tükürük salgısını artırmak için ilaçlardan yararlanılabilir. Muskarinik agonistler (pilocarpin, sevimelin) belirgin ağız kuruluğu olan hastalarda etkilidir. Pilocarpin ayrıca göz, burun, deri ve vajinadaki kuruluğu da azaltabilir. Pilocarpin günde 4 defaya kadar 5 mg dozunda, sevimelin günde 3 defaya kadar 30 mg dozunda kullanılabilir [102]. Hidroksiklorokininin, tükürük salgısını ve salınımını arttırdığını gösteren çalışmalar da mevcuttur.

2.1.9.2 Ekstraplandüler Tutulum Tedavisi

SS'de halsizlik, yorgunluk, artralji ve miyalji en yaygın görülen ekstraplandüler semptomlardır. Hastaların çoğunda noneroziv artrit atakları gözlemlenir. Bu hastaların tedavisinde nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ) kullanılabilir. Cilt ve/veya kas-

iskelet tutulumu olan hastalarda birinci basamak tedavi olarak genellikle hidroksiklorokin tercih edilir [103].

SS tedavisinde etkinliği en iyi bilinen ve en az yan etkiye sahip olan ilaç hidroksiklorokindir. Hastalık modifiye edici ilaç (DMARD) grubundan olan hidroksiklorokin oral biyoyararlanımı %75'tir. Hidroksiklorokin birçok mekanizma üzerinden etki gösterir. Hidroksiklorokin, hücre içindeki lizozomların pH seviyesini yükselterek onların işlevini bozar, T hücrelerinin aktivasyonunu ve proliferasyonunu azaltır, inflamatuvar sitokinlerin (interlökin-1, interlökin-6, TNF-alfa vb.) salınımını azaltır. Bunların sonucunda antijen sunan hücrelerin (dendritik hücreler, makrofajlar) antijen sunma yeteneğini azalır, inflamasyon ve doku hasarı azalır. Hidroksiklorokin için yaygın olarak önerilen doz günde 200-400 mg'dir. Önemli yan etkileri anemi, lökopeni, trombositopeni, QT uzaması, retinal toksisite ve döküntüdür. Tedaviye başladıktan sonra hastaların retinal toksisite nedeniyle düzenli göz muayenesi olması gerekmektedir [104].

Hidroksiklorokin tedavisine cevap vermeyen hastalarda özellikle de şiddetli artrit mevcutsa tedaviye metotreksat (MTX) eklenebilir. MTX yeterli değilse kortikosteroid, leflunomid, sülfasalazin, azatiyopürin, siklosporin gibi ajanlar tedavide tercih edilebilir. DMARD ve immünsüpresif ilaçlara yanıt alınamazsa düşük doz oral steroid kullanılabilir. Kortikosteroidler pulmoner, hematolojik ve nörolojik tutulum gibi önemli organ tutulumu olan hastalarda tek başlarına veya diğer immünsüpresif ilaçlarla birlikte kullanılabilirler. Azatiyopürin ve mikofenolat mofetil, genellikle pulmoner tutulum, sitopeni gibi sistemik komplikasyonları olan hastalarda tercih edilir. Siklofosfamid ise merkezi sinir sistemi, renal veya pulmoner tutulum gibi sistemik komplikasyonları olan vakalarda kullanılabilir. Biyolojik ajanlardan rituksimab, abetasept, belimumab tedavide kullanılabilir [105].

3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Yeri, Süresi ve Etik Kurul Onayı

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Romatoloji Polikliniği'nde gerçekleştirildi. Çalışma başlamadan önce Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı (Karar No: KAEK-242). Çalışma Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen ilkelere uygun olarak gerçekleştirildi. Gerekli verilerin hastane veri tabanından kullanılabilmesi için, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Başhekimliği'nden veri kullanım izni alındı. Etik kurul onayı alındıktan sonra Haziran 2023- Mayıs 2024 arasında veriler toplandı.

3.2 Çalışmanın Popülasyonu

Çalışmanın evreni Akdeniz Üniversitesi Romatoloji Polikliniği'nden takip edilen pSS tanılı hastalardan ve kontrol grubu olarak bilinen romatolojik hastalığı olmayan gönüllülerden oluşmaktadır.

3.3 Çalışma Yöntemi

Araştırma gerçek zamanlı PUSG görüntülerinin alınması ve hastalara ait klinik verilerin retrospektif olarak toplanmasına dayanan klinik bir çalışmadır.

3.4 Veri Toplama Metotları

Hastaların öyküleri alındı, fizik muayeneleri yapıldı. Hasta dosyaları temin edilerek retrospektif olarak tarandı. Laboratuvar verileri, tükürük biyopsisi, schirmer testi sonuçları çalışmaya eklendi. Daha sonra hastalar, ultrasonografi yöntemi hakkında bilgilendirildi, işlemin ağrısız ve non-invaziv olduğu açıklandı ve hastalardan onam alındı. USG probunun cilde tam temasını sağlamak ve net görüntü elde edilebilmesi için hastadan varsa boyun ve çene bölgesindeki takıları (kolye, küpe vb.) çıkarması istendi. Probonun ciltle tam temas etmesini sağlamak ve ses dalgalarının iletimini artırmak için ayrıca probun uç kısmına ultrason jeli uygulandı.

Hastalar, sedyeye supin pozisyonunda yatırıldı. Hastanın boynu hiperekstansiyon pozisyonuna getirildi, hastanın başı ultrasonografi yapılan tarafın tersine çevrildi. Parotis bezleri, longitudinal olarak, tragus paralelinden başlayarak ve daha sonra mandibulanın angulusu ile mastoid proses arasında bilateral tarama yapılarak

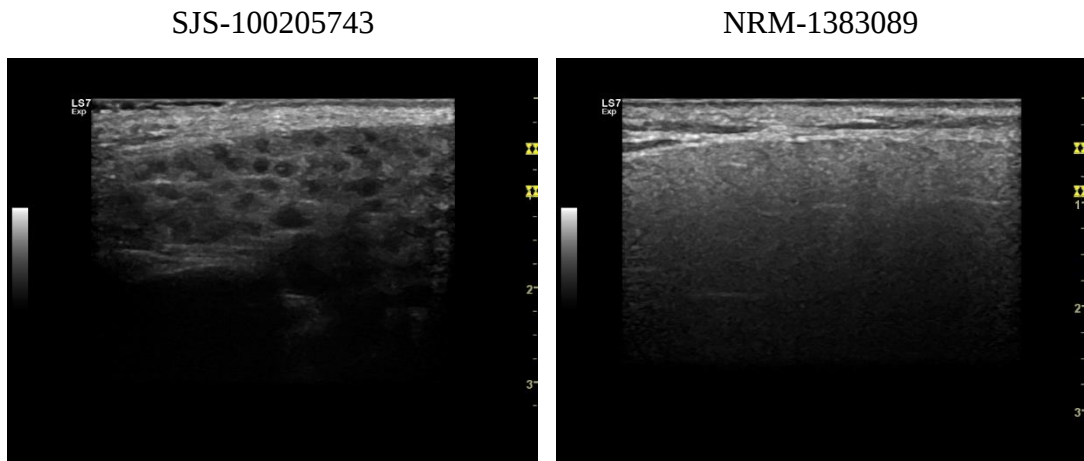
görüntüler alındı. USG cihazının frekansı 12 Megahertz (Mhz) olarak ayarlandı ve görüntüler kaydedildi.

3.5 Yapay Zekâ ile Sınıflandırma

Yapay zekâ, tıbbi görüntülerin analizi ve sınıflandırılmasında giderek daha önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle derin öğrenme teknikleri, büyük veri setleri üzerinde etkili sonuçlar elde edilmesini sağlamaktadır. Bu çalışmada, pSS ve sağlıklı bireylerin PUSG görüntülerini sınıflandırmak amacıyla yapay zekâ tabanlı bir sınıflandırma modeli geliştirilmiştir. Bu bölümde, veri ön işleme, veri ayrımı, model eğitimi ve değerlendirme süreçleri detaylı olarak açıklanmaktadır.

3.5.1 Veri Ön İşleme

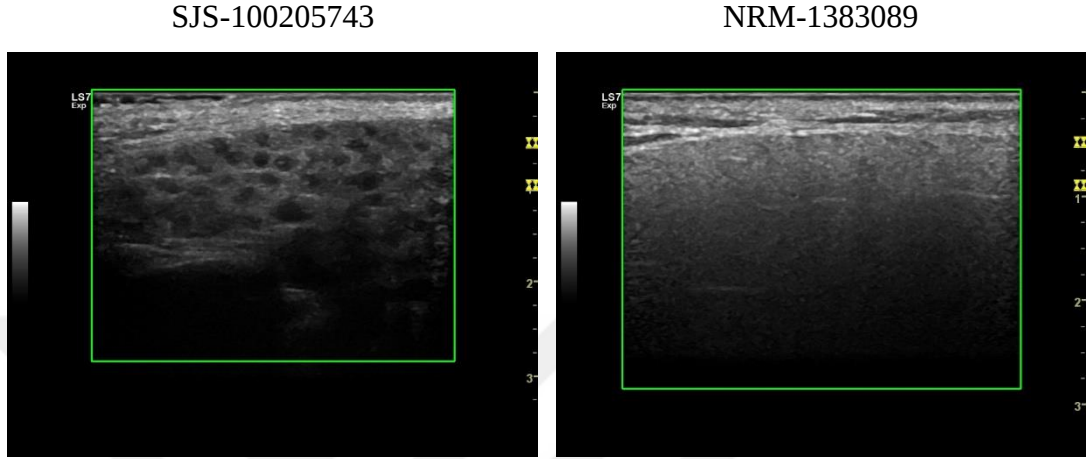
Model eğitiminden önce hem verinin modele uygun hale getirilmesi için hem de model eğitim başarısının artırılması için veri setindeki PUSG görüntülerinin üzerinde ön işleme işlemleri uygulanmıştır. PUSG görüntülerinde tükürük bezinin görüldüğü bölge ilgi bölgesi olarak değerlendirilmektedir. Bu görüntülerde ilgi alanı bölgesinin kırılarak model eğitime için hazırlanması gerekmektedir. Fakat, ultrasonografi görüntülerinin alındığı sırada cihaz ayarlarındaki farklılıklardan dolayı ilgi bölgesinin koordinatlarında farklılıklar olmaktadır. Bu bölümden sonra yapılan işlemleri görsel olarak da ifade edebilmek için 2 kişiye ait görüntüler seçildi. Şekil 3.1'deki ilk görsel pSS tanısı konan (SJS-100205743), ikinci görsel ise pSS tanısı konmayan (NRM-1383089) gönüllülerden seçildi. Ham görüntüler 850x649 çözünürlüğe sahiptir.



Şekil 3.1: SJS-100205743 ve NRM-1133690 kişilerine ait ham ultrasonografi görüntüleri

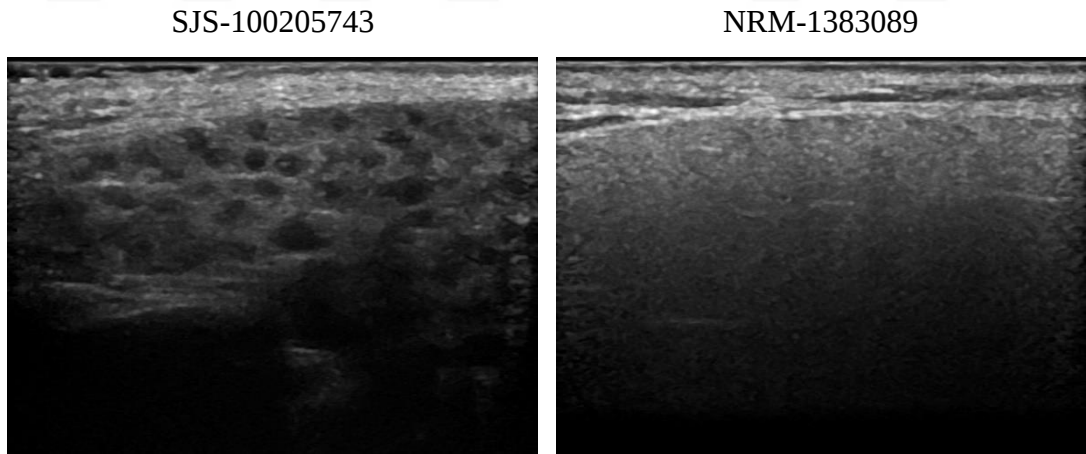
İlgi alanı koordinatlarında bir standart olmadığı için yapılacak kırma işleminin adaptif olarak gerçekleştirildi. Özellikle görüntülerdeki ilgi alanının sol ve sağ sınırlarını

belirlemek için bir yöntem geliştirildi. Bu yöntem ile ilgi alanını ifade eden X1, X2, Y1, Y2 noktaları tespit edildi. Y1 noktası her görüntüde aynı olduğu için 60 olarak belirlendi. Y2 ise görüntüde 4:3 en boy oranı olacak şekilde ayarlandı. Bu adaptif ilgi alanını bulma yöntemi sonucunda tüm görüntülerde ilgi alanı bölgesi tespit edildi (Şekil 3.2).



Şekil 3.2: Ultrasonografi görüntülerinde tespit edilen ilgi alanı bölgesi

Daha sonra ham görüntüler tespit edilen ilgi alanı koordinatları referans alınarak kırpıldı (Şekil 3.3).



Şekil 3.3: İlgi alanı bölgesi referans alınarak kırpılan görüntü

3.5.2 Veri Setinin Bölünmesi

Veri setinin eğitim, doğrulama ve test setlerine bölünmesi, modelin genel performansını değerlendirmek ve genelleme yeteneğini artırmak için kritik bir adımdır. Bu çalışmada, toplam 123 pSS ve 123 sağlıklı gönüllüye ait ultrasonografi görüntüleri kullanılmıştır. Her gönüllünün, sol ve sağ olmak üzere iki ultrason

görüntüsü bulunmaktadır. Veri setinin eğitim, doğrulama ve test setlerine bölünmesi aşağıdaki adımlar izlenerek gerçekleştirilmiştir:

- **Veri Setinin Hazırlanması:** Her sınıfta 123 gönüllü bulunmaktadır ve her gönüllünün iki ultrason görüntüsü vardır. Böylece, her sınıf için toplam 246 görüntü bulunmaktadır.
- **Veri Setinin Bölme Oranları:**
 - Eğitim Seti: %80 (196 gönüllü, 392 görüntü)
 - Doğrulama Seti: %10 (24 gönüllü, 48 görüntü)
 - Test Seti: %10 (26 gönüllü, 52 görüntü)
- **Bölme İşlemi:** Veri seti, gönüllülerin rastgele seçilmesi ve belirlenen oranlarda eğitim, doğrulama ve test setlerine ayrılması ile gerçekleştirilmiştir. Bu işlem sırasında bireylerin tüm görüntüleri aynı sette yer alacak şekilde organize edilmiştir. Böylece, bir bireye ait sol ve sağ ultrason görüntüleri aynı set içerisinde yer almıştır.

Bu bölümde açıklanan veri setinin bölünmesi süreci, modelin performansının doğru bir şekilde değerlendirilmesini ve genelleme yeteneğinin artırılmasını sağlamıştır. Eğitim seti modelin öğrenmesi için kullanılırken, doğrulama seti modelin hiper parametrelerinin ayarlanması ve erken durdurma gibi yöntemler için kullanılmıştır. Test seti ise modelin genelleme yeteneğini değerlendirmek için ayrılmıştır.

3.5.3 Model Eğitimi

Bu bölümde, yapay zekâ modelinin eğitim süreci, kullanılan yöntemler, veri artırma teknikleri ve modelin performansının değerlendirilmesi detaylı olarak açıklanmaktadır.

Model eğitimi için tasarlanan deneyler ‘Visual Studio Code’ geliştirme ortamı üzerinde ‘Python 3.11.9’ dili kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu geliştirme ortamına ek olarak Ultralytics kütüphanesi [106] derin öğrenme için, OpenCV kütüphanesi [107] görüntü işleme algoritmaları için, TensorFlow kütüphanesi [108] ise değerlendirme görselleştirmeleri için kullanılmıştır.

Deneyler için kullanılan Intel i9-13900K 3.00 GHz işlemciye, NVIDIA GeForce RTX 4070 Ti Grafik Kartına ve 64 GB DDR5 Bellek kapasitesine sahip bir sistemde gerçekleştirilmiştir.

3.5.3.1 Modelin Seçimi

Yapay zeka modeli olarak YOLOv8 (You Only Look Once) sınıflandırma modeli kullanılmıştır. YOLOv8 [109], hızlı ve yüksek doğruluk oranlarıyla bilinen bir derin öğrenme algoritmasıdır ve bu nedenle Sjögren Sendromu ve sağlıklı bireylerin ultrasonografi görüntülerini sınıflandırmak için uygun görülmüştür. Bu çalışmada, YOLOv8'nin yolov8m-cls.pt (medium model) ağırlıkları kullanılmıştır.

3.5.3.2 Eğitim Verilerinin Hazırlanması

Veri seti, Akdeniz Üniversitesi Romatoloji Polikliniği'nden sağlanan toplam 246 bireyin ultrason görüntülerini içermektedir. Bu bireylerden 123'ü pSS'li, 123'ü ise sağlıklıdır (NRM). Her bireyin sol ve sağ olmak üzere iki ultrason görüntüsü bulunmaktadır. Veri seti, eğitim, doğrulama ve test setlerine bölünmüştür. Eğitim seti %80, doğrulama %10 ve test seti %10 oranında ayrılmıştır.

Veri artırma teknikleri, modelin genelleme yeteneğini artırmak ve aşırı öğrenmeyi (overfitting) önlemek amacıyla kullanılmıştır. Uygulanan veri artırma (augmentation) teknikleri şunlardır:

- **HSV Parlaklık Değişimi (hsv_v):** Görüntünün parlaklık değerini belirli bir oranla değiştirir. Modelin farklı aydınlatma koşullarında iyi performans göstermesini sağlar.
- **Dönme (degrees):** Görüntüyü belirli bir derece aralığında rastgele döndürür. Modelin nesneleri farklı açılardan tanıma yeteneğini artırır.
- **Çevirme (translate):** Görüntüyü yatay ve dikey olarak belirli bir oranla çevirir. Modelin kısmen görünür nesneleri tanıma yeteneğini geliştirir.
- **Ölçekleme (scale):** Görüntüyü belirli bir kazanç faktörü ile ölçeklendirir. Kameradan farklı mesafelerdeki nesneleri simüle eder.
- **Kaydırma (shear):** Görüntüyü belirli bir derece aralığında kaydırır. Farklı açılardan görülen nesnelerin etkisini taklit eder.
- **Perspektif Dönüşüm (perspective):** Görüntüye rastgele perspektif dönüşüm uygular. Modelin nesneleri 3D uzayda anlamasını geliştirir.
- **Dikey Çevirme (flipud):** Görüntüyü belirli bir olasılıkla dikey olarak çevirir. Verilerin çeşitliliğini artırırken nesnelerin özelliklerini korur.
- **Yatay Çevirme (fliplr):** Görüntüyü belirli bir olasılıkla yatay olarak çevirir. Simetrik nesneleri öğrenmeyi ve veri setinin çeşitliliğini artırır.

- **Karıştırma (mixup):** İki görüntüyü ve etiketlerini harmanlayarak bir kompozit görüntü oluşturur. Etiket gürültüsü ve görsel çeşitlilik ile modelin genelleme yeteneğini artırır.
- **Kırpma (crop_fraction):** Sınıflandırma görüntüsünü belirli bir oranla kırparak yeniden boyutlandırır. Merkezi özelliklere vurgu yaparak ve arka plan dikkatini azaltarak nesne ölçeklerine uyum sağlar.

3.5.3.3 Modelin Eğitilmesi

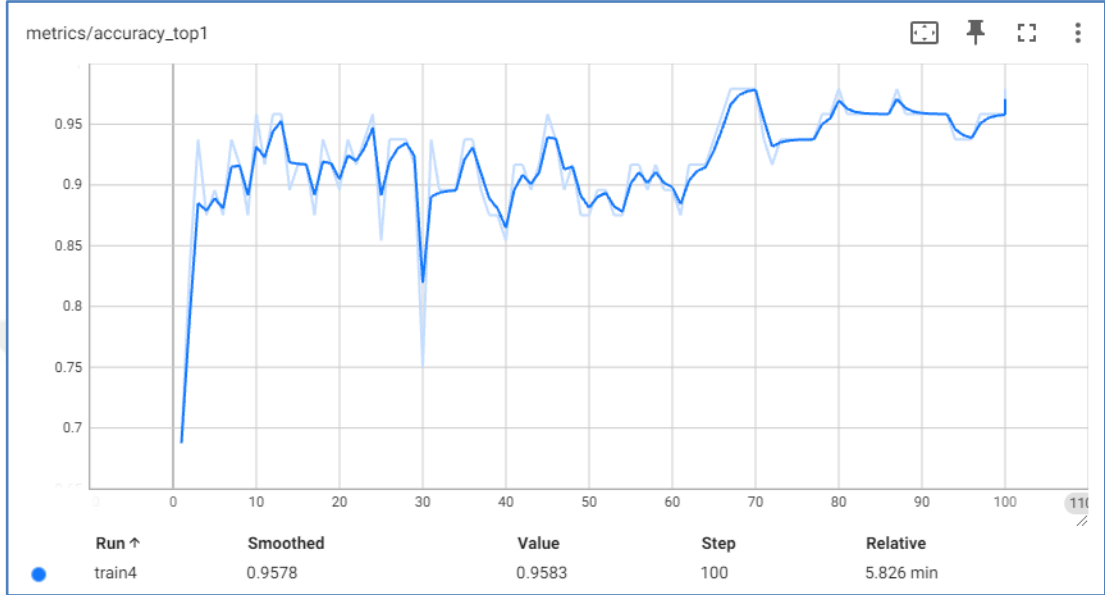
Modelin performansını optimize etmek amacıyla çeşitli hiperparametreler ayarlanmıştır. Bu ayarlar, modelin öğrenme sürecini ve genel performansını büyük ölçüde etkileyen kritik faktörlerdir. Hiperparametreler aşağıdaki gibi belirlenmiştir:

Tablo 3.1: Model eğitimi için kullanılan hiperparametre değerleri

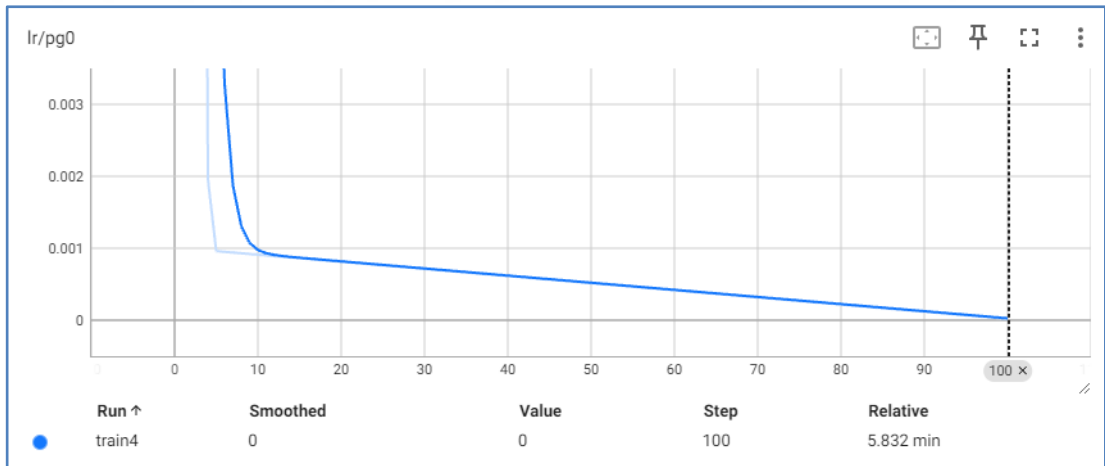
Hiperparametre	Değer	Açıklama
Epochs	100	Modelin tüm eğitim veri seti üzerinde kaç kez eğitileceği.
İmgsz	320	Giriş görüntülerinin boyutu
Batch	16	Her eğitim adımında işlenen veri örneği sayısı.
Optimizer	'Adam'	Ağırlık güncellemeleri için kullanılan optimizasyon algoritması.
lr0	0.001	Başlangıç öğrenme oranı.
Lrf	0.01	Son öğrenme oranı (lr0 ile çarpılarak elde edilir).
momentum	0.937	Momentum faktörü (gradyan güncellemelerini hızlandırır).
weight_decay	0.0005	Ağırlık çürümesi (L2 regularizasyonu).
Dropout	0.4	Dropout oranı (aşırı öğrenmeyi önlemek için kullanılır).

3.5.3.4 Modelin Değerlendirilmesi

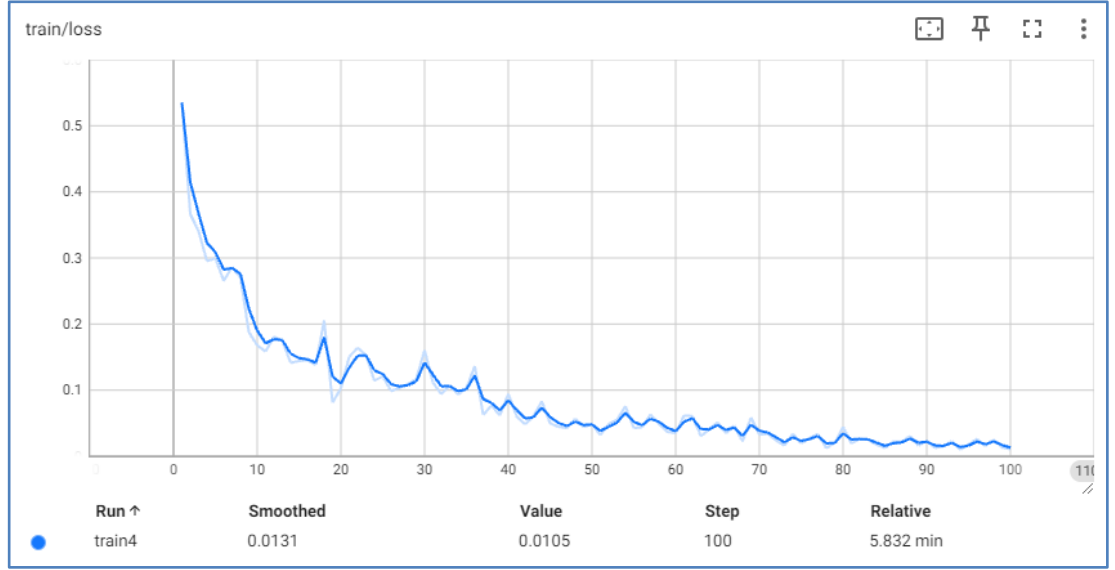
Eğitim aşaması sırasında her epoch sonunda kaydedilen ve modelin gelişimini gösteren doğruluk (accuracy) grafiği Şekil 3.4'te, öğrenme oranının (learning rate) grafiği Şekil 3.5'de ve kayıp fonksiyon (loss function) değerinin grafiği ise Şekil 3.6'da sunulmuştur.



Şekil 3.4: Model eğitimi süresince doğruluk değerinin grafiği



Şekil 3.5: Model eğitimi süresince öğrenme oranı değerinin grafiği



Şekil 3.6 - Model eğitimi süresince kayıp fonksiyon değerinin grafiği

Eğitim sonunda elde edilen modelin performansı, doğrulama seti kullanılarak değerlendirilmiştir. Performans metrikleri arasında doğruluk (accuracy), duyarlılık (sensitivity), özgüllük (specificity) ve F1 skoru bulunmaktadır.

Doğrulama setinin model ile değerlendirilmesinin sonucunda elde edilen karışıklık matrisi (confusion matrix) Tablo 3.2’de sunulmuştur. Bu tabloya göre sağlıklı kontrol grubundaki tüm kişilerin görüntüleri (Gerçek negatifler) sistem tarafından normal olarak sınıflandırılmıştır. pSS tanılı hastalara ait 24 görüntüden (Gerçek pozitif) sadece 1 tanesi normal olarak tahmin edilmiştir.

Tablo 3.2: Doğrulama seti değerlendirmesi ile elde edilen karışıklık matrisi

	Gerçek Negatif (Sağlıklı Kontrol)	Gerçek Pozitif (pSS Hastası)
Modellemeye göre Sağlıklı	(TN) 24	(FN) 1
Modellemeye göre pSS Hastası	(FP) 0	(TP) 23

Bu tabloya göre değerlendirme ölçütleri için yapılan hesaplar aşağıdaki gibidir

- $Accuracy = \frac{TP+TN}{TP+TN+FP+FN} = \frac{23+24}{23+24+1+0} = \frac{47}{48} = 0.979$
- $Sensitivity = \frac{TP}{TP+FN} = \frac{23}{23+0} = \frac{23}{23} = 1$
- $Specificity = \frac{TN}{TN+FP} = \frac{24}{24+1} = \frac{24}{25} = 0.960$
- F1 Skoru
 - $Precision = \frac{TP}{TP+FP} = \frac{23}{23+1} = \frac{23}{24} = 0.958$
 - $Recall (Sensitivity) = \frac{TP}{TP+FN} = \frac{23}{23+0} = \frac{23}{23} = 1$
 - $F1 Skoru = 2x \frac{Precision \times Recall}{Precision+Recall} = 2x \frac{0.958 \times 1.0}{0.958+1} = 0.978$

Bu güncellenmiş sonuçlar, modelin performansını daha doğru bir şekilde yansıtacaktır. Yüksek duyarlılık (1.0) modelin pozitif sınıfı (pSS hastalarına ait parotis ultrasonografi görüntülerini) doğru bir şekilde tespit ettiğini gösterir. Ayrıca, yüksek özgüllük (0.960) ve doğruluk (0.979) değerleri de modelin genel olarak iyi performansa sahip olduğunu göstermiştir. F1 skoru ise duyarlılık ve kesinlik arasındaki dengeyi gösterir.

3.5.3.5 İstatiksel Analiz

İstatiksel analizler SSPS 23.0 versiyonu kullanılarak yapıldı. Hastalara ait özellikler ve laboratuvar inceleme sonuçları tanımlayıcı istatistiklerle analiz edildi. Kategorik veriler sayı (n) ve yüzdelik (%) olarak hesaplandı. Gruplar arası karşılaştırmalar; kategorik verilerde ki-kare testi veya Fisher's exact testi (Hangisi uygun ise), numerik verilerde normal dağılıma uyan veriler Student-T testi, normal dağılım göstermeyenler Mann Whitney-U testi ile yapıldı. p değeri <0.05 ise istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

4 BULGULAR

4.1 Hastaların ve Kontrol Grubunun Genel Özellikleri

Çalışmaya 123 pSS'li hasta ile yaş ve cinsiyet olarak tam uyumlu 123 kontrol grubu olmak üzere toplam 246 kişi dahil edildi. Her iki grupta da 117 (%95.1) kadın ve 6 (%4.9) erkek birey bulunmaktaydı ($p=1.00$). Hasta grubunun yaş ortalaması 57.3 ± 11.8 , kontrol grubunun yaş ortalaması 55.1 ± 11.2 yıl idi ($p=0.15$).

113 hastanın pSS tanısı aldığı yaşları öğrenildi, ortalama tanı yaşı 50.6 ± 11.5 yıldır.

ANA pozitifliği pSS grubunda 82(%66.7) idi. pSS grubundan 53 (%43.1) kişinin ANA paterni granüler paterndeydi. Sedimentasyon hızı, pSS grubunda 17.9 ± 9.1 (mm/saat, ortalama $\pm$ SD), kontrol grubunda 13.5 ± 5.4 (mm/saat, ortalama $\pm$ SD) idi ($P<0.001$). CRP, pSS grubunda 3.94 ± 6.1 (mg/L, ortalama $\pm$ SD), kontrol grubunda 2.79 ± 2.3 (mg/L, ortalama $\pm$ SD) idi ($P=0.061$). Hemoglobin, pSS grubunda 12.70 ± 1.2 (g/dl, ortalama $\pm$ SD), kontrol grubunda 13.17 ± 1.2 (g/dl, ortalama $\pm$ SD) idi ($P=0.013$). Lökosit, PSS grubunda 6379 ± 1951 (/mm³, ortalama $\pm$ SD), kontrol grubunda 7535 ± 2078 (/mm³, ortalama $\pm$ SD) idi ($P<0.001$). Trombosit, pSS grubunda 251 ± 65.9 (bin/mm³, ortalama $\pm$ SD), kontrol grubunda 260 ± 64.8 (bin/mm³, ortalama $\pm$ SD) idi ($P=0.301$). 41(%33.3) hastada ANA negatif, 41(%33.3) hastada 1/100 pozitif, 16(%13) hastada ANA 1/160 – 1/320, 25(%20.3) hastada ANA ≥ 1000 olarak saptandı. pSS grubunda ANA paterni 53(%43.1) hastada granüler, 11(%8.9) hastada mikst tip, 8(%6.5) hastada homojen, 5(%4.1) hastada nukleolar, 3(%2.4) hastada sentromerik, 2(%1.6) hastada da diğer paternler saptandı.

pSS grubunda 56(%45.5) hastada anti SS-A pozitifliği, 60 (%48.8) hastada anti Ro-52 pozitifliği, 23 (%18.7) hastada anti SS-B pozitifliği saptandı.

Schirmer testi sonucuna ulaşılan hastaların 64(%81.0)'ünde test sonucu <10 mm idi.

93 hastanın tükürük bezi biyopsisi sonucuna ulaşıldı. 71(%76.3) hastanın tükürük bezi biyopsisi lenfosit skoru ≥ 1 olarak saptandı. Hastaların genel özellikleriyle ilgili detaylı bilgiler Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1: Çalışma gruplarının genel özellikleri

	pSS (n:123)	Kontrol Grubu (n:123)	p değeri
Cinsiyet (Kadın) (n,%)	117 (% 95.1)	117 (% 95.1)	1.00
Yaş (Yıl) (Ort±SD)	57.3 ± 11.8	55.1 ± 11.2	0.15
Tanı Yaşı(Yıl) (Ort±SD)	50.6 ± 10.5	-	-
ANA pozitifliği (n,%)	82 (%66.7)	-	-
ANA paterni (n,%) - Granüler - Mikst tip - Homojen - Nükleolar - Sentromerik - Diğer	53 (%43.1) 11 (%8.9) 8 (%6.5) 5 (%4.1) 3 (%2.4) 2 (%1.6)	-	-
Parotis USG Skoru (Total OMERACT) Median (Min-max)	2 (0-6)	0 (0-2)	<0.001
Parotis USG Skoru (Total OMERACT ≥2)	102 (%82.9)	10 (%8.1)	<0.001
Ro-52 (+),(n,%)	60 (%48.8)	-	-
Anti-Ro (+),(n,%)	56 (%45.5)	-	-
Anti-La (+),(n,%)	23 (%18.7)	-	-
Focus scoru ≥1 [§] (n,%)	71(%76.3)	-	-
Schirmer <10mm ^μ (n,%)	64 (%81.0)	-	-
ESR (mm/h), (Ort±SD)	17.9 ± 9.1	13.5 ± 5.4	<0.001
CRP (mg/L), (Ort±SD)	3.94 ± 6.1	2.79 ± 2.3	0.061
Hemoglobin (mg/dl), (Ort±SD)	12.70 ± 1.2	13.17 ± 1.2	0.013
Lökosit(mm3), (Ort±SD)	6 379 ± 1 951	7535 ± 2078	<0.001
Platelet (mm3), (Ort±SD)	251000 ± 65900	260000 ± 64800	0.301

§ 93 hastanın tükürük bezi biyopsisi sonucuna ulaşıldı.

¶ : 79 hastanın Schirmer testi sonucuna ulaşıldı.

pSS ve kontrol grubunun komorbiditeleri incelendiğinde Hipertansiyon, pSS grubunda 37 (%30.1), kontrol grubunda 33(%26.8) kişide, Diyabetes mellitus, pSS grubunda 18(%14.6), kontrol grubunda 19(%15.4) kişide saptandı. Komorbiditeler ile ilgili detaylı bilgiler Tablo 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.2: pSS ve Kontrol Grubu Komorbiditeler

Komorbiditeler, (n ,%)	pSS Grubu	Kontrol Grubu
Hipertansiyon	37 (%30.1)	33(%26.8)
Diyabetes mellitus	18 (%14.6)	19(%15.4)
Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık/serebrovasküler olay	7 (%5.6)	6(%4.8)
Osteoporoz	13(%10.5)	10(%8.1)
Kronik böbrek hastalığı	3 (%2.4)	1(%0.8)
Astım/KOAH	10 (%8.1)	5(%4)
Hipotiroidi	11 (%.9)	14(%11.3)
Aksiyel spondiloartrit	1 (%0.8)	-
Otoimmün hepatit	2 (%1.6)	-

pSS grubundaki hastaların aktif olarak kullandıkları ilaçlar sorgulandı. 14 (%11.4) hastada steroid kullanımı, 106(%86.1) hastada DMARD kullanımı, 10 (%8.6) muskarinik agonist kullanımı saptandı. Hastaların aktif olarak kullandıkları ilaçları içeren detaylı bilgiler Tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3: Sjögren sendromu hastalarının aktif kullandığı ilaçlar

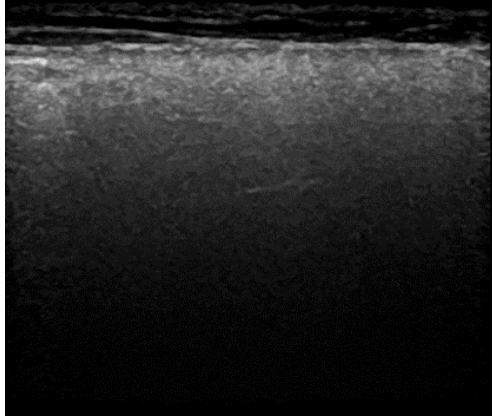
İlaçlar	(n: 123)
Kortikosterodiler, (n,%)	14 (%11.4)
Antimalaryal, (n,%)	79 (%64.2)
Azatiyopürin, (n,%)	7 (%5.7)
Mikofenolat mofetil, (n,%)	7 (%5.7)
Metotreksat, (n,%)	13 (%10.6)
Pilokarpin HCL, (n,%)	10 (%8.6)

4.2 Parotis Ultrasonografi Bulguları

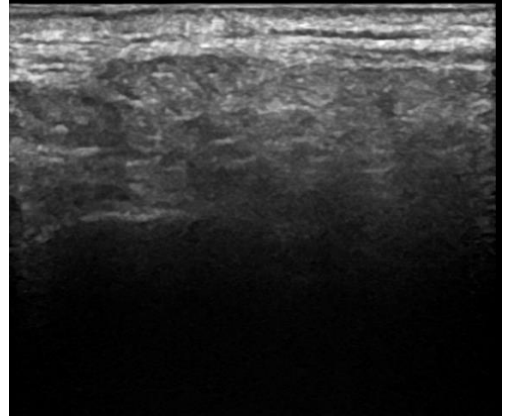
pSS hastaları ve kontrol grubundaki bireylerin PUSG görüntüleri transvers ve longitudinal kesitlerde mandibula köşesi mihenk noktası tayin edilerek alındı. PUSG görüntüleri OMERACT kriterlerine göre heterojenite, dansite ve kistik değişiklikler açısından değerlendirildi. Şekil 4.1'de gösterildiği üzere grade 0, 1, 2 ve 3 olarak sınıflandırıldı. Tablo 4.4'te gösterildiği üzere sağ ve sol parotisler için ayrı ayrı değerlendirme yapıldı. pSS'li hastaların 14'ünün (%11.4) sağ parotisi, 12 'sinin (%9.8) sol parotislerinin ultrasonografik görünümü normaldi (Grade 0). Her iki parotiste şiddetli kistik değişimlerin (Grade 3) oranı %7.3 idi. Hastaların her birinin iki parotis bezindeki değişiklerin derecesi birbirine yakındı. Tablo 4.5'te gösterildiği üzere ultrasonografi bulgularının uyumunun Kappa değeri 0.656 bulundu. Kontrol grubunda Grade 2 ve 3 olan birey yoktu. Kontrollerde her iki parotiste Grade 0 oranı yaklaşık %90 idi ve her iki parotis bezi değişiklikleri birbirine benzer özellikteydi (Kappa değeri 0.777) (Tablo 4.5).

OMERACT skorlamasına göre, sadece iki parotis bezi görünümünün skorlaması ile elde edilen total OMERACT skoru ≥ 2 'ye göre analiz yapıldığında parotis

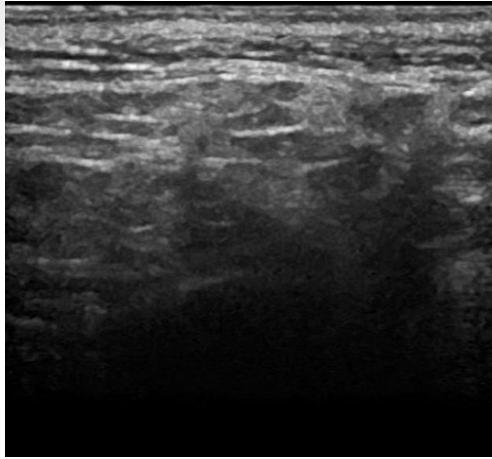
ultrasonografisinin pSS hastalarında sensitivitesi %83, spesifitesi %92 olarak hesaplanmıştır. (Tablo 4.6Tablo 4.6).



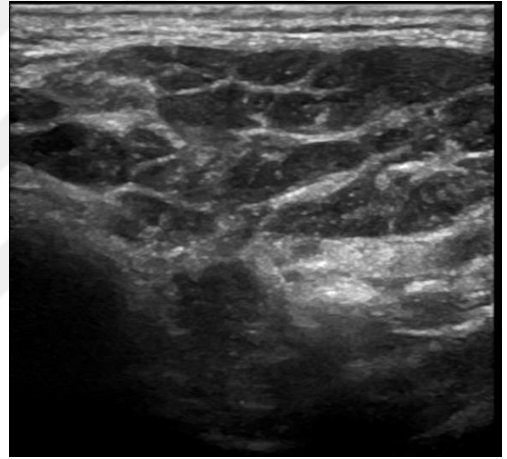
GRADE 0



GRADE 1



GRADE 2



GRADE 3

Şekil 4.1: PUSG görüntülerinin OMERACT skorlamasına göre Grade'leri

Tablo 4.4: pSS Hastalarında ve kontrol grbunda OMERACT skorlarının dağılımı

	pSS hastaları (n:123)				Kontrol grubu (n.123)			
OMERACT skorlaması	Sağ parotis		Sol Parotis		Sağ parotis		Sol Parotis	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Grade 0	14	11.4	12	9.8	110	89.4	111	90.2
Grade 1	83	67.5	80	65.0	13	10.6	12	9.8
Grade 2	17	13.8	22	17.9	-	-	-	-
Grade 3	9	7.3	9	7.3	-	-	-	-

Tablo 4.5: pSS hastaların ve kontrol grubunun sağ ve sol PUSG bulguları

pSS Hastaları							Kontrol Grubu						
		Sağ Parotis (Omeract)						Sağ Parotis (Omeract)					
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Total			Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Total
Sol Parotis (Omeract)	Grade 0	6	6	0	0	12	Sol Parotis (Omeract)	Grade 0	108	3	-	-	111
	Grade 1	8	71	1	0	80		Grade 1	2	10	-	-	12
	Grade 2	0	5	16	1	22		Grade 2	-	-	-	-	-
	Grade 3	0	1	0	8	9		Grade 3	-	-	-	-	-
	Total	14	83	17	9	123		Total	110	13			123
Kappa Value: 0.656, p <0.001							Kappa Value: 0.777, p <0.001						

Tablo 4.6: OMERACT skorlamasına göre PUSG pSS hastalarında ve kontrol grubunda performansı

	Kontrol grubu	pSS hastaları
Parotis USG Omeract skoru <2	113	21
Parotis USG Omeract skoru ≥ 2	10	102

- Doğruluk (Accuracy) = $\frac{TP+TN}{TP+TN+FP+FN} = \frac{102+113}{102+113+21+10} = \frac{215}{246} = 0.87$
- Duyarlılık (Sensitivity) = $\frac{TP}{TP+FN} = \frac{102}{102+21} = \frac{102}{123} = 0.83$
- Özgüllük (Specificity) = $\frac{TN}{TN+FP} = \frac{113}{113+10} = \frac{113}{123} = 0.92$
- F1 Skoru
 - Precision = $\frac{TP}{TP+FP} = \frac{102}{102+10} = \frac{102}{112} = 0.911$
 - Recall (Sensitivity) = $\frac{TP}{TP+FN} = \frac{102}{102+21} = \frac{102}{123} = 0.829$
 - F1 Skoru = $2x \frac{Precision \times Recall}{Precision+Recall} = 2x \frac{0.911 \times 0.829}{0.911+0.829} = 0.87$

PUSG bulguları ile anti-Ro52, anti-La, tükürük bezi focus skorları ve Schirmer test sonuçları arasında ilişki tespit edilmedi. Ancak, anti-SSA pozitifliği olan hastalarda patolojik bulguların derecesi daha yüksekti (p=0.048) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Primer Sjögren Sendromu hastalarının parotis bezi ultrasonografi bulguları ile otoantikor, tükürük bezi biyopsisi ve Schirmer testi sonuçları arasındaki ilişki.

	n	Total Omeract <2 (n:20)	Total Omeract ≥2 (n:103)	p
Anti-SSA (+)	122	2/17 (%11.8)	54/103 (%52.4)	0.001
Anti-Ro52 (+)	122	6/13 (%46.2)	54/103 (%52.4)	0.095
Anti-SSB (+)	121	-/19 (-)	23/102 (%22.5)	0.013
Minör Tükürük Bezi biyopsisi	93	14/17 (%82.3)	57/76 (%75.0)	0.384
Fokus skoru ≥1	79	9/15 (%60.0)	18/64 (%28.1)	0.019

4.3 Yapay Zeka Modelleme Analiz Sonuçları;

Eğitim tamamlandıktan sonra model, test seti üzerinde değerlendirilmiş ve sonuçlar raporlanmıştır. Test seti üzerindeki performans, modelin genelleme yeteneğini ve gerçek dünya verileri üzerindeki başarımını ölçmek için kullanılmıştır. Yapay zeka modellemesinin pSS tanısındaki tanısal doğruluk, sensitivite, spesifite oranları ise sırasıyla %87, %77 ve %96 olarak saptanmıştır. Geliştirilen modelin test seti üzerinde de değerlendirilmesi sonucunu da Tablo 4.8’de sunulan karışıklık matrisi ortaya çıkarmıştır.

Tablo 4.8: Test seti değerlendirmesi ile elde edilen karışıklık matrisi

	Gerçek Negatif (Kontrol)	Gerçek Pozitif (pSS Hastası)
Modellemeye göre Sağlıklı	(TN) 25	(FN) 6
Modellemeye göre pSS	(FP) 1	(TP) 20

Yapay zeka modellemesi parotis görüntülerinden 13 pSS ait 26 görüntünün 20’sini doğru şekilde tahmin ederken 6 hastanın görüntülerini pSS olarak sınıflandırmamıştır. Bu 6 görüntünün 5’i OMERACT grade 0 iken bir görüntü grade 1 idi. Ultrasonografik olarak Grade 2 ve 3 olan hiçbir hasta yanlış sınıflandırılmamıştı. 13 sağlıklı kontrole ait 26 parotis görüntünün 25’ini doğru tahmin etmiş iken sadece bir görüntüyü pSS olarak sınıflandırmıştır. Bu görüntünün OMERACT skoru Grade 1 idi. Aynı hastanın diğer parotis görünümü de Grade 1 iken pSS olarak sınıflamamıştı. Tablo 4.6’ da elde edilen sonuçlara göre değerlendirme ölçütlerinde aşağıdaki değerlere ulaşılmıştır.

- Doğruluk (Accuracy) = $\frac{TP+TN}{TP+TN+FP+FN} = \frac{20+25}{20+25+1+6} = \frac{45}{52} = 0.87$
- Duyarlılık (Sensitivity) = $\frac{TP}{TP+FN} = \frac{20}{20+6} = \frac{20}{26} = 0.77$
- Özgüllük (Specificity) = $\frac{TN}{TN+FP} = \frac{25}{25+1} = \frac{25}{26} = 0.96$
- F1 Skoru
 - Precision = $\frac{TP}{TP+FP} = \frac{20}{20+1} = \frac{20}{21} = 0.952$
 - Recall (Sensitivity) = $\frac{TP}{TP+FN} = \frac{20}{20+6} = \frac{20}{26} = 0.769$
 - F1 Skoru = $2x \frac{Precision \times Recall}{Precision+Recall} = 2x \frac{0.952 \times 0.769}{0.952+0.769} = 0.85$

5 TARTIŞMA

Tıpta yapay zekâ çalışmaları giderek hız kazanmaktadır. İnflamatuar romatizmal hastalıklarda kullanım alanı da diğer tıp alanlarına paralel biçimde gelişme kaydetmektedir. Romatoloji fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik görüntülemenin tanısal süreçte önemli olduğu bir tıp disiplini. Bu nedenle tanısal süreçte birçok yapay zekâ modelleme çalışması yapılmaktadır [110]. Bizim çalışmamızda pSS hastalarının PUSG görüntüleri kullanılmış, derin öğrenme metodu ile pSS için tanı koyma gücü değerlendirilmiştir. Yapay zekâ modelleme analiz sonuçlarına göre tanısal doğruluk, duyarlılık ve spesifite sırasıyla %87, %77, %96 olarak saptanmıştır.

Sjögren sendromu lakrimal ve tükürük bezlerin destrüksiyonu, normal glandüler yapının yerini yağ dokuya bıraktığı kalıcı hasarla karakterizedir. Son yıllarda ultrasonografik modaliteler, inflammatuar romatizmal hastalıkların hem tanısında hem de tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır. pSS’de görülen lakrimal ve tükürük bezlerindeki yapısal bozukluklar birçok radyolojik yöntemle saptanabilir. Bu tetkiklerden MRG pahalı, zaman alıcı ve yorumlanması uzmanlık gerektiren bir tetkiktir. BT ise yüksek iyonizan radyasyon içerir. Bu nedenlerle son yıllarda pSS’yi USG kullanarak teşhis etmeye yönelik birçok çalışma yapılmıştır [111]. USG uygulamalarının birçok avantajı olduğu gibi handikapları da mevcuttur. USG görüntülerinin teşhisi, deneyim gerektirir ve uzman olmayanlar için zordur. 14 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde tükürük bezi ultrasonografisinin sensivitesi %75 ve spesifitesi %93 olarak saptanmıştır. Klinik olarak pSS şüphesi olan 103 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, tükürük bezi ultrasonografisi 2016 ACR/EULAR sınıflandırma kriterleriyle karşılaştırıldığında, mutlak uyum %80, duyarlılık %67 ve özgüllük %94 olarak bulunmuştur [112]. Literatürde tükürük bezi ultrasonografisinin, ACR/EULAR sınıflandırma kriterlerinde oküler boyanma testi, Schirmer testi veya siyalometri yerine kullanılabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur [113]. USG görüntülerinin değerlendirilmesi operatör bağımlıdır. Operatörün deneyimi USG’nin yaygın kullanımını kısıtlayan bir faktördür. Operatör yerine yapay zekâ modelleri ile USG görüntülerinin değerlendirilmesi standardizasyon sağlayabilir ve uygun programlarla donatılmış USG cihazlarının doğrudan tanıya katkısı sağlanabilir.

Yapay zekâ modellemeleri ile bu görüntülerin tanısal amaçlı kullanımının test edildiği bazı çalışmalar yayınlanmıştır. Kise ve ark. [8] PUSG, Sjögren tanısında derin

öğrenme modeliyle çalışan yapay zekâ ve tecrübesiz radyologlar arasında kıyaslama yapmıştır. PG için derin öğrenme metodu ile tanısal doğruluk, sensitive ve spesifite sırasıyla %89.5, %90.0 ve %89.0 olarak saptanmıştır. Tecrübesiz radyologlar için bu sonuçlar sırasıyla %67.6, %76.0 ve %86.3 olarak saptanmıştır. Diğer bir çalışmada Niu ve ark [114]. Yapay zekâ modellemesi ile üç tükürük bezinin görüntülerini değerlendirmiştir. Yapay zekanın tanısal doğruluk oranı parotis, submandibuler ve lakrimal gland için sırasıyla %93.4, %92.0 ve %91.3 olarak saptanmıştır. Bu verilere göre yapay zekanın tanısal açıdan radyoloji uzmanlarına göre daha üstün olduğu gösterilmiştir.

Son zamanlardaki pSS tanısında ultrasonografi ile ilgili çalışmalar, öncelikle submandibular ve parotis bezlerinin değerlendirilmesine odaklanmıştır. Niu ve ark. [114] yapay zekâ modellemesinde lakrimal bez dahil üç tükürük bezinin görüntülerini değerlendirirken, Kise ve ark. [8] ise parotis ve submandibüler bezi değerlendirmiştir. Her iki çalışmada da en iyi tanısal doğruluk oranı parotis bezi görüntülerinde saptanmıştır. Özer ve ark. [115] yaptığı çalışmada ise gri mod USG sensitivite ve tanısal doğruluk parotis bezi için %68.9 ve %73.3 iken submandibular bez için %66.2 ve %71.9 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda, sadece parotis USG görüntüleri değerlendirilmiş, iki parotis için OMERACT kriterleri baz alınmıştır. Görüntüler romatoloji uzmanı tarafından elde edilmiştir. OMERACT total skor ≥ 2 'ye göre USG skorlamanın doğruluğu %87.0, sensitivite %83.0 ve spesifitesi %92 olarak hesaplanmıştır. Bizim bu değerlendirmemizin performansı Ni ve ark [114] değerlendirmesine göre daha iyidir. Aynı görüntülerin yapay zeka ile değerlendirilmesinde doğruluk oranı değişmez iken sensitivite düşmüş, spesifitesi artmıştır. Bizim modellememize göre yapay zekanın tanısal doğruluk oranı ve spesifitesi romatoloji uzmanı değerlendirmesinden düşük değildir. Parotis bezi için tanısal doğruluk oranı Kise ve ark.[8] ve Niu ve ark. [114] için sırasıyla %90.0 ve %93.4 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda tanısal doğruluk oranı diğer çalışmalarla tutarlıdır. Yapay zekanın pSS için tarama çalışmaları ve özellikle de ileri basamak hastanelere erişimin kısıtlı olduğu, USG'nin yapılabildiği yerlerde kullanımı uygun olabilir. USG yapan kişinin deneyimsiz olması halinde karar vermede yardımcı bir rol üstlenebilir. Ek olarak yapay zekâ modeli, rutin klinik uygulamalarda karar vermeye yardımcı ve tanıyı güçlendirici ikinci görüş sağlayabilir.

OMERACT total skorlaması her iki parotis ve submandibular bezleri alacak şekilde toplamda maksimum 12 puan üzerinden değerlendirilmektedir. Çalışmamızda sadece parotis bezi USG görüntüleri değerlendirmeye alınmış, maksimum 6 puan üzerinden analizler yapılmıştır. Parotis bezleri, submandibular bezlere göre daha kolay vizüelize edilebilmesi nedeniyle tercih edilmiştir. Ayrıca, daha az alan görüntüleme ve işlemi daha kısa sürede tamamlayabilme fırsatı sunmaktadır. Bu avantajları ile klinik pratikte uygulamasının daha kolay olacağı düşünülmüştür.

2016 ACR/EULAR kriter setinin temel taşları, tükürük bezi histopatolojisi ve anti-SSA antikorlarının varlığıdır. van Nimwegen ve ark. [113] yaptığı çalışmada yeni tanı 243 hasta değerlendirilmiştir. MTBU performansı eğri altında kalan alan (AUC) 0.860 (95% CI [95% CI] 0.821–0.900) olarak saptanmıştır. MTBU için sensitivite %72.1 ve spesifite ise %93.8'tür. SGUS'un ACR/EULAR kriterlerine eklenmesiyle mutlak uyum aynı kalmış, sensitivite hafifçe yükselirken spesifite ise hafifçe düşmüştür. Dolayısıyla, ACR/EULAR kriterlerine MTBU eklenmesi, kriterlerin performansında ihmal edilebilir değişikliklere neden olmuştur. MTBU labial bez biyopsisi olan olgularda oküler boyama skoru, Schirmer testi veya uyarılmamış tükürük akım hızı yerine kullanıldığında ise doğruluk, duyarlılık ve özgüllükte büyük bir değişiklik olmazken, parotis bezi biyopsisi yapılan olgularda ise tanısal doğrulukta artış gözlenmiştir. Özetlemek gerekirse MTBU, pSS'nin sınıflandırılmasında oküler boyanma skoru, Schirmer testi veya uyarılmamış tükürük akım hızının yerine kullanılabilir ve bu durumda kriterlerin performansında büyük değişiklikler olmaz.

Dört mm²'lik tükürük dokusunda en az bir fokus bulunması (yani, fokus skoru ≥ 1) pSS tanısı için yüksek duyarlılığa %82 sahiptir [116]. Çalışmamızda PG OMERACT skorları ile tükürük bezi biyopsisi bulguları arasında ilişki saptanmamıştır. Mossel ve ark. [117] primer Sjögren sendromu klinik şüphesi olan hastalarda MTBU ile parotid ve labial gland biyopsilerinin geçerliliğini değerlendirmiş ve MTBU ile parotid biyopsi arasında iyi bir korelasyon bulmuşlardır. Ancak, diğer araştırmacılar labial ve parotid biyopsilerin her zaman uyumlu olmadığını göstermiştir. Tükürük bezi biyopsi işlemi submukozal yerleşimli minör tükürük bezlerinden yapılmaktadır. Parotis dahil majör tükürük bezlerinden biyopsi işlemi rutin olarak yapılmamaktadır. Minör tükürük bezi ile majör tükürük bezlerinin yapısal mimarisi arasında histolojik farklılıklar vardır. O nedenle minör tükürük bezlerindeki lenfositik agregatın yoğunluğu ile parotis bezlerindeki duktal yapılardaki genişleme, kistik oluşumlar ve diğer

değişikliklerin USG görüntülerine yansımaları paralellik göstermiyor olabilir. Ayrıca, minör tükrük bezi biyopsileri hastalığın tanı aşamasında yapılmakta, ilerlemiş hastalıkta tekrarlanmamaktadır. Erken dönem dokusal değişiklikler ile geç dönem değişiklikler farklılık gösterebilir. Bizim çalışmamızdaki hastaların ortalama hastalık süresi 6.7 yıl olarak saptanmıştır.

Derin öğrenmenin USG kullanılarak uygulanmasında bazı sınırlamalar da vardır. İlk olarak, özellikle tıbbi görüntüler için büyük ölçekli bir veri seti hazırlamak gerekmektedir. İkinci olarak, farklı ekipman ve operatörlerden gelen girdi verileri değişiklik gösterebilir, bu da yapay zekanın performansını etkileyebilir. Üçüncü olarak, derin öğrenme en yaygın kullanılan algoritma olmasına ve çeşitli çalışmalarda iyi performans göstermesine rağmen yorumlanabilirliği zordur. Çünkü derin öğrenme modelleri genellikle çok katmanlı yapılar kullanır. Bu katmanlar yüzlerce, hatta binlerce nöron içerir ve her nöron çok sayıda parametreye sahiptir. Bu kadar büyük ve karmaşık yapılar, modelin nasıl çalıştığını anlamayı zorlaştırır. Derin öğrenme modelleri, girdilerden çıktılara ulaşırken içsel işlemlerini insan anlayışına açık hale getirmeyen bir kara kutu gibi çalışır. Bu, modelin belirli bir karar veya tahminde bulunurken hangi özellikleri kullandığını anlamayı zorlaştırır. Geleneksel makine öğrenimi modellerinde, özellikler genellikle insanlar tarafından tanımlanır ve yorumlanabilir. Ancak derin öğrenme modellerinde, özellik çıkarımı otomatik olarak gerçekleşir ve bu özellikler genellikle insan anlayışına uygun şekilde açıklanamaz [118]. Bu tarz nedenlerle araştırmacıların daha fazla çok merkezli çalışma yapması ve mümkün olduğunca fazla örnek içermesi beklenmektedir. Aynı zamanda, algoritmaların optimize edilmesi ve tıbbi görüntüler için standartlar oluşturulması da gereklidir. Tıbbi görüntüler dışında, araştırmacılar gelecekte daha kapsamlı bir yapay zekâ modeli oluşturmak için önemli klinik faktörleri içeren bir veritabanı da oluşturabilirler.

Çalışmamızın güçlü yönlerinden biri tek merkezde tanı alan pSS hastalarının dahil edilmesidir. Tüm hastalar için aynı tanısal süreçler ve kriterler uygulanmıştır. Ayrıca, bu konuda yapılan diğer çalışmalara göre daha çok sayıda hasta ve görüntü dahil edilmiştir.

Çalışmamızın kabul edilmesi gereken birkaç sınırlaması vardır. Birincisi, bu çalışmaya dahil edilen hastaların hastalık süreleri ortalama 6.7 yıl ve diğer çalışmalara kıyasla daha uzundu. İkincisi, çalışmamızda görüntüleme kolaylığı nedeniyle parotis bezi

tercih edilmiş, submandibüler bez görüntüleri değerlendirilmemiştir. Üçüncü olarak, radyoloji uzmanı değerlendirmesi ve karşılaştırılması yapılmamıştır. Ayrıca, pSS tükürük bezi tutulumunu taklit edebilen bazı hastalıkları içeren hasta kontrol grubu bulunmamaktadır. Literatürde diğer tükürük bezi görüntüleri ile ilgili yapay zekâ sonuçları bulunmakla beraber, diğer tükürük bezi görüntülerini de kombine ederek sonuç veren çalışma bulunmamaktadır. İlerleyen çalışmaların bu alana odaklanması gerekmektedir.

Tıp dünyasında son on yıldaki en büyük gelişmelerden biri yapay zekanın tıpta doğrudan uygulanmasıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde neredeyse her hafta yeni bir yapay zekâ uygulaması lisans almaktadır [119]. Nesnel veriler ile beslenen yapay zekâ modellemeleri görüntüleme, risk tayini, tanı ve tedavi yanıtı gibi birçok alanda hayal gücünü zorlamaktadır. RA ve AS başta olmak üzere birçok inflamatuvar hastalıkta olumlu sonuçlar olan çalışmalar literatürde mevcuttur. Fung ve ark. [120] el ekleminin radyografik görüntülerini kullanarak bir model geliştirmiş ve tanıda yüksek doğruluk oranlarına ulaşmıştır. Lee S ve ark [121] tarafından yapılan AS tanısında sakroileit MR görüntüleriyle yapılan yapay zekâ çalışmasında tanıda yapay zekanın büyük bir potansiyele sahip olduğu bulunmuştur. Yapay zekâ teknolojilerinin entegrasyonu ile romatolojide görüntüleme yöntemlerinin geleceği büyük vaatler sunmaktadır.

6 SONUÇ

Sonuç olarak, bu çalışmada parotis ultrasonografi görüntüleri baz alınarak programlanan yapay zekâ modellemesinin pSS için yüksek tanısal doğruluğu gösterilmiştir. USG eş zamanlı değerlendirme imkânı sunan, non-invaziv ve radyasyon maruziyeti olmayan bir görüntüleme yöntemidir. Yapay zekâ modellemesi ile parotis ultrasonografisinin pSS tanısında kullanıcı için daha kolay, standart ve yüksek tanısal doğruluğa sahip bir yöntem haline dönüşmektedir. Büyük veritabanlarının oluşmasıyla oluşturulacak gelişmiş yapay zekâ modelleri pSS tanısı için USG kullanımını otomatikleştirilecektir.



7 KAYNAKLAR

1. Briganti G. Intelligence artificielle : une introduction pour les cliniciens [Artificial intelligence: An introduction for clinicians]. *Rev Mal Respir*. 2023 Mar 7:S0761-8425(23)00090-6)
2. Patel S, Wang JV, Motaparthi K, Lee JB. Artificial intelligence in dermatology for the clinician. *Clin Dermatol*. 2021 Jul-Aug;39(4):667-672
3. McMaster C, Bird A, Liew DFL, Buchanan RR, Owen CE, Chapman WW, Pires DEV. Artificial Intelligence and Deep Learning for Rheumatologists. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Dec;74(12):1893-1905
4. Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet*. 2005 Jul 23-29;366(9482):321-31
5. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, Rasmussen A, Scofield H, Vitali C, Bowman SJ, Mariette X; International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Jan;69(1):35-45
6. Delli K, van Ginkel MS, Vissink A, Stel AJ, van der Vegt B, Spijkervet FKL, Kroese FGM, Arends S, Bootsma H. Can salivary gland ultrasonography replace salivary gland biopsy in the diagnosis Of Sjögren's syndrome? *Clin Exp Rheumatol*. 2022 Dec;40(12):24432449.doi:10.55563/clinexprheumatol/xbcu8d. Epub 2022 Oct 25. PMID: 36305349.
7. Vukicevic AM, Radovic M, Zabotti A, Milic V, Hocevar A, Callegher SZ, De Lucia O, De Vita S, Filipovic N. Deep learning segmentation of Primary Sjögren's syndrome affected salivary glands from ultrasonography images. *Comput Biol Med*. 2021 Feb;129:104154. doi: 10.1016/j.compbiomed.2020.104154. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33260099.
8. Kise Y, Shimizu M, Ikeda H, Fujii T, Kuwada C, Nishiyama M, Funakoshi T, Ariji Y, Fujita H, Katsumata A, Yoshiura K, Ariji E. Usefulness of a deep learning system for diagnosing Sjögren's syndrome using ultrasonography images. *Dentomaxillofac Radiol*. 2020 Mar;49(3):20190348. doi: 10.1259/dmfr.20190348. Epub 2019 Dec 11. PMID: 31804146

9. Zhang Z, Wang Y, Zhang H, Samusak A, Rao H, Xiao C, Abula M, Cao Q, Dai Q. Artificial intelligence-assisted diagnosis of ocular surface diseases. *Front Cell Dev Biol.* 2023 Feb 17;11:1133680.) (Hegde S, Ajila V, Zhu W, Zeng C. Artificial intelligence in early diagnosis and prevention of oral cancer. *Asia Pac J Oncol Nurs.* 2022 Aug 24;9(12):100133. doi: 10.1016/j.apjon.2022.100133)(Li Z, Koban KC, Schenck TL, Giunta RE, Li Q, Sun Y. Artificial Intelligence in Dermatology Image Analysis: Current Developments and Future Trends. *J Clin Med.* 2022 Nov 18;11(22):6826. doi: 10.3390/jcm11226
10. Mikulicz JH. Über eine eigenartige symmetrische Erkrankung der Tränen- und Mundspeicheldrüsen. In: Billroth GT, ed. *Beitr. Chir Fortschr Stuttgart* 1892; 61030.
11. Henric S. Zur kenntnis der keratoconjunctivitis sicca. *Acta Ophthalmol* 1933; 11 (Suppl. II): 1–151.
12. MORGAN WS. The probable systemic nature of Mikulicz's disease and its relation to Sjögren's syndrome. *N Engl J Med.* 1954 Jul 1;251(1):5-10. doi: 10.1056/NEJM195407012510102. PMID: 13176645
13. Chisholm DM, Mason DK Labial salivary gland biopsy in Sjogren's disease. *J ClinPath* 1968; 21: 656–60.
14. Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, Zhong R. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015 Nov;74(11):1983-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205375. Epub 2014 Jun 17. PMID: 24938285.
15. Maciel G, Crowson CS, Matteson EL, Cornec D. Prevalence of Primary Sjögren's Syndrome in a US Population-Based Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017 Oct;69(10):1612-1616. doi: 10.1002/acr.23173. Epub 2017 Aug 31. PMID: 27998024; PMCID: PMC5478481.
16. Kabasakal Y, Kitapcioglu G, Turk T, Öder G, Durusoy R, Mete N, ve ark. The prevalence of Sjögren's syndrome in adult women. *Scand J Rheumatol.* 2006;35(5):379-83.
17. Birlik M, Akar S, Gurler O, Sari I, Birlik B, Sarioglu S, vd. Prevalence of primary Sjogren's syndrome in Turkey: A population-based epidemiological study. *Int J Clin Pract.* 2009;63(6):954-61.

18. Teos LY, Alevizos I. Genetics of Sjögren's syndrome. *Clin Immunol*. 2017 Sep;182:41-47. doi: 10.1016/j.clim.2017.04.018. Epub 2017 May 3. PMID: 28476436; PMCID: PMC5660941.
19. Liu K, Kurien BT, Zimmerman SL, et al. X Chromosome Dose and Sex Bias in Autoimmune Diseases: Increased Prevalence of 47,XXX in Systemic Lupus Erythematosus and Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(5):1290-1300. doi:10.1002/art.39560
20. Maslinska M, Kostyra-Grabczak K. The role of virus infections in Sjögren's syndrome. *Front Immunol*. 2022 Sep 6;13:823659. doi: 10.3389/fimmu.2022.823659. PMID: 36148238; PMCID: PMC9488556.
21. Christodoulou MI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. Characteristics of the minor salivary gland infiltrates in Sjögren's syndrome. *J Autoimmun*. 2010 Jun;34(4):400-7. doi: 10.1016/j.jaut.2009.10.004. Epub 2009 Nov 3. PMID: 19889514.
22. Ohlsson M, Jonsson R, Brokstad KA. Subcellular redistribution and surface exposure of the Ro52, Ro60 and La48 autoantigens during apoptosis in human ductal epithelial cells: a possible mechanism in the pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Scand J Immunol* 2002;56(5):456-69.
23. Båve U, Nordmark G, Lövgren T, Rönnelid J, Cajander S, Eloranta ML, et al. Activation of the type I interferon system in primary Sjögren's syndrome: a possible etiopathogenic mechanism. *Arthritis Rheum* 2005;52(4):1185-95.
24. 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(3):1167-77.
25. Fonseca VR, Romão VC, Agua-Doce A, et al. The Ratio of Blood T Follicular Regulatory Cells to T Follicular Helper Cells Marks Ectopic Lymphoid Structure Formation While Activated Follicular Helper T Cells Indicate Disease Activity in Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(5):774-784. doi:10.1002/art.40424

26. Stott DI, Hiepe F, Hummel M, Steinhauser G, Berek C. Antigen-driven clonal proliferation of B cells within the target tissue of an autoimmune disease. The salivary glands of patients with Sjögren's syndrome. *J Clin Invest.* 1998;102:938–946.
27. Nocturne G, Mariette X. B cells in the pathogenesis of primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2018;14(3):133-45.
28. Shiboski CH, Baer AN, Shiboski SC, et al. Natural History and Predictors of Progression to Sjögren's Syndrome Among Participants of the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(2):284-294. doi:10.1002/acr.23264
29. Yokogawa N, Lieberman SM, Sherry DD, Vivino FB. Features of childhood Sjögren's syndrome in comparison to adult Sjögren's syndrome: considerations in establishing child-specific diagnostic criteria. *Clin Exp Rheumatol.* 2016 Mar-Apr;34(2):343-51. Epub 2016 Jan 20. PMID: 26812559.
30. Manfredi A, Sebastiani M, Cerri S, et al. Prevalence and characterization of non-sicca onset primary Sjögren syndrome with interstitial lung involvement [published correction appears in *Clin Rheumatol.* 2017 Aug;36(8):1931]. *Clin Rheumatol.* 2017;36(6):1261-1268. doi:10.1007/s10067-017-3601-1
31. Flores-Chávez A, Kostov B, Solans R, et al. Severe, life-threatening phenotype of primary Sjögren's syndrome: clinical characterisation and outcomes in 1580 patients (GEAS-SS Registry). *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36 Suppl 112(3):121-129.
32. Yu K, Asbell PA, Shtein RM, Ying GS; for Dry Eye Assessment and Management Study Research Group. Dry Eye Subtypes in the Dry Eye Assessment and Management (DREAM) Study: A Latent Profile Analysis. *Transl Vis Sci Technol.* 2022;11(11):13. doi:10.1167/tvst.11.11.13
33. Wu AJ. The oral component of Sjögren's syndrome: pass the scalpel and check the water. *Curr Rheumatol Rep.* 2003;5(4):304-310. doi:10.1007/s11926-003-0009-5
34. Soto-Rojas AE, Villa AR, Sifuentes-Osornio J, Alarcón-Segovia D, Kraus A. Oral candidiasis and Sjögren's syndrome. *J Rheumatol.* 1998;25(5):911-915.
35. Retamozo S, Acar-Denizli N, Horváth IF, et al. Influence of the age at diagnosis in the disease expression of primary Sjögren syndrome. Analysis of 12,753 patients

from the Sjögren Big Data Consortium. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39 Suppl 133(6):166-174. doi:10.55563/clinexprheumatol/egnd1i

36. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, 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 Res (Hoboken)*. 2012;64(4):475-487. doi:10.1002/acr.21591

37. De Vita S, Isola M, Baldini C, et al. Predicting lymphoma in Sjögren's syndrome and the pathogenetic role of parotid microenvironment through precise parotid swelling recording. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(4):1586-1593. doi:10.1093/rheumatology/keac470

38. Jousse-Joulin S, Nowak E, Cornec D, et al. Salivary gland ultrasound abnormalities in primary Sjögren's syndrome: consensual US-SG core items definition and reliability. *RMD Open*. 2017;3(1):e000364. Published 2017 Jun 9. doi:10.1136/rmdopen-2016-000364

39. Zhou M, Song S, Wu S, et al. Diagnostic accuracy of salivary gland ultrasonography with different scoring systems in Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2018;8(1):17128. Published 2018 Nov 20. doi:10.1038/s41598-018-35288-5

40. Parkin B, Chew JB, White VA, Garcia-Briones G, Chhanabhai M, Rootman J. Lymphocytic infiltration and enlargement of the lacrimal glands: a new subtype of primary Sjögren's syndrome?. *Ophthalmology*. 2005;112(11):2040-2047. doi:10.1016/j.ophtha.2005.06.014

41. Nocturne G, Mariette X. Sjögren Syndrome-associated lymphomas: an update on pathogenesis and management. *Br J Haematol*. 2015;168(3):317-327. doi:10.1111/bjh.13192

42. Nocturne G, Virone A, Ng WF, et al. Rheumatoid Factor and Disease Activity Are Independent Predictors of Lymphoma in Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(4):977-985. doi:10.1002/art.39518

43. Asmussen K, Andersen V, Bendixen G, Schiødt M, Oxholm P. A new model for classification of disease manifestations in primary Sjögren's syndrome: evaluation in

- a retrospective long-term study. *J Intern Med.* 1996;239(6):475-482. doi:10.1046/j.1365-2796.1996.418817000.x
44. Lockshin MD, Levine AB, Erkan D. Patients with overlap autoimmune disease differ from those with 'pure' disease. *Lupus Sci Med.* 2015;2(1):e000084. Published 2015 May 6. doi:10.1136/lupus-2015-000084
45. Roguedas AM, Misery L, Sassolas B, Le Masson G, Pennec YL, Youinou P. Cutaneous manifestations of primary Sjögren's syndrome are underestimated. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22(5):632-636.
46. García-Carrasco M, Sisó A, Ramos-Casals M, et al. Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. Prevalence and clinical characteristics in a series of 320 patients. *J Rheumatol.* 2002;29(4):726-730.
47. Villon C, Orgeolet L, Roguedas AM, et al. Epidemiology of cutaneous involvement in Sjögren syndrome: Data from three French pSS populations (TEARS, ASSESS, diapSS). *Joint Bone Spine.* 2021;88(4):105162. doi:10.1016/j.jbspin.2021.105162
48. Fox RI, Liu AY. Sjögren's syndrome in dermatology. *Clin Dermatol.* 2006;24(5):393-413. doi:10.1016/j.clindermatol.2006.07.005
49. Ramos-Casals M, Anaya JM, García-Carrasco M, et al. Cutaneous vasculitis in primary Sjögren syndrome: classification and clinical significance of 52 patients. *Medicine (Baltimore).* 2004;83(2):96-106. doi:10.1097/01.md.0000119465.24818.98
50. Pease CT, Shattles W, Barrett NK, Maini RN. The arthropathy of Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol.* 1993;32(7):609-613. doi:10.1093/rheumatology/32.7.609
51. Iagnocco A, Modesti M, Priori R, et al. Subclinical synovitis in primary Sjögren's syndrome: an ultrasonographic study. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(6):1153-1157. doi:10.1093/rheumatology/keq076
52. Lei L, Morgan S, Ntatsaki E, Ciurtin C. Comparative Assessment of Hand Joint Ultrasound Findings in Symptomatic Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Sjögren's Syndrome: A Pilot Study. *Ultrasound Med Biol.* 2019;45(2):452-460. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2018.09.024

53. Felten R, Giannini M, Nespola B, et al. Refining myositis associated with primary Sjögren's syndrome: data from the prospective cohort ASSESS. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(2):675-681. doi:10.1093/rheumatology/keaa257
54. Kreider M, Highland K. Pulmonary involvement in Sjögren syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*. 2014;35(2):255-264. doi:10.1055/s-0034-1371529
55. Flament T, Bigot A, Chaigne B, Henique H, Diot E, Marchand-Adam S. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Eur Respir Rev*. 2016;25(140):110-123. doi:10.1183/16000617.0011-2016
56. Lee AS, Scofield RH, Hammitt KM, et al. Consensus Guidelines for Evaluation and Management of Pulmonary Disease in Sjögren's. *Chest*. 2021;159(2):683-698. doi:10.1016/j.chest.2020.10.011
57. Yong WC, Sanguaneko A, Upala S. Association between primary Sjogren's syndrome, arterial stiffness, and subclinical atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2019;38(2):447-455. doi:10.1007/s10067-018-4265-1
58. Novella-Navarro M, Cabrera-Alarcón JL, Rosales-Alexander JL, González-Martín JJ, Carrión O, Peña PG. Primary Sjögren's syndrome as independent risk factor for subclinical atherosclerosis. *Eur J Rheumatol*. 2022;9(1):20-25. doi:10.5152/eurjrheum.2021.20093
59. Mofors J, Holmqvist M, Westermarck L, et al. Concomitant Ro/SSA and La/SSB antibodies are biomarkers for the risk of venous thromboembolism and cerebral infarction in primary Sjögren's syndrome. *J Intern Med*. 2019;286(4):458-468. doi:10.1111/joim.12941
60. Palma R, Freire A, Freitas J, et al. Esophageal motility disorders in patients with Sjögren's syndrome. *Dig Dis Sci*. 1994;39(4):758-761. doi:10.1007/BF02087419
61. Melchor S, Sánchez-Piedra C, Fernández Castro M, et al. Digestive involvement in primary Sjögren's syndrome: analysis from the Sjögrenser registry. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38 Suppl 126(4):110-115.
62. Trevisani VFM, Pinheiro AC, de Magalhães Souza Fialho SC, et al. Recommendations for evaluation and diagnosis of extra-glandular manifestations of primary Sjögren syndrome: results of an epidemiologic systematic review/meta-analysis and a consensus guideline from the Brazilian society of rheumatology

(hepatic, gastrointestinal and pancreatic). *Adv Rheumatol*. 2022;62(1):35. Published 2022 Oct 10. doi:10.1186/s42358-022-00267-y

63. Jasiak M, Karras A, Le Guern V, et al. A multicentre study of 95 biopsy-proven cases of renal disease in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(3):362-370. doi:10.1093/rheumatology/kew376

64. Skopouli FN, Papanikolaou S, Malamou-Mitsi V, Papanikolaou N, Moutsopoulos HM. Obstetric and gynaecological profile in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1994;53(9):569-573. doi:10.1136/ard.53.9.569

65. McCoy SS, Baer AN. Neurological Complications of Sjögren's Syndrome: Diagnosis and Management. *Curr Treatm Opt Rheumatol*. 2017;3(4):275-288. doi:10.1007/s40674-017-0076-9

66. Segal BM, Pogatchnik B, Holker E, et al. Primary Sjogren's syndrome: cognitive symptoms, mood, and cognitive performance. *Acta Neurol Scand*. 2012;125(4):272-278. doi:10.1111/j.1600-0404.2011.01530.x

67. Westhoff G, Dörner T, Zink A. Fatigue and depression predict physician visits and work disability in women with primary Sjögren's syndrome: results from a cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(2):262-269. doi:10.1093/rheumatology/ker208

68. Baimpa E, Dahabreh IJ, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Hematologic manifestations and predictors of lymphoma development in primary Sjögren syndrome: clinical and pathophysiologic aspects. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88(5):284-293. doi:10.1097/MD.0b013e3181b76ab5

69. Malladi AS, Sack KE, Shiboski SC, et al. Primary Sjögren's syndrome as a systemic disease: a study of participants enrolled in an international Sjögren's syndrome registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(6):911-918. doi:10.1002/acr.21610

70. Brito-Zerón P, Soria N, Muñoz S, et al. Prevalence and clinical relevance of autoimmune neutropenia in patients with primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;38(5):389-395. doi:10.1016/j.semarthrit.2008.01.014

71. Ramos-Casals M, Font J, Garcia-Carrasco M, et al. Primary Sjögren syndrome: hematologic patterns of disease expression. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81(4):281-292. doi:10.1097/00005792-200207000-00004
72. Li X, Liu X, Cui J, et al. Epidemiological survey of antinuclear antibodies in healthy population and analysis of clinical characteristics of positive population. *J Clin Lab Anal*. 2019;33(8):e22965. doi:10.1002/jcla.22965
73. Armağan B, Robinson SA, Bazoberry A, et al. Antibodies to Both Ro52 and Ro60 for Identifying Sjögren's Syndrome Patients Best Suited for Clinical Trials of Disease-Modifying Therapies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022;74(9):1559-1565. doi:10.1002/acr.24597
74. Afonso AA, Monroy D, Stern ME, Feuer WJ, Tseng SC, Pflugfelder SC. Correlation of tear fluorescein clearance and Schirmer test scores with ocular irritation symptoms. *Ophthalmology*. 1999;106(4):803-810. doi:10.1016/S0161-6420(99)90170-7
75. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(6):554-558. doi:10.1136/ard.61.6.554
76. Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, et al. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjögren's Syndrome International Registry. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(3):405-415. doi:10.1016/j.ajo.2009.09.013
77. Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(4):1922-1929. Published 2011 Mar 30. doi:10.1167/iovs.10-6997a,
78. Navazesh M, Kumar SK; University of Southern California School of Dentistry. Measuring salivary flow: challenges and opportunities. *J Am Dent Assoc*. 2008;139 Suppl:35S-40S. doi:10.14219/jada.archive.2008.0353
79. Jungehülsing M, Fischbach R, Schröder U, Kugel H, Damm M, Eckel HE. Magnetic resonance sialography. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;121(4):488-494. doi:10.1016/S0194-5998(99)70243-3

80. Devauchelle-Pensec V, Zabotti A, Carvajal-Alegria G, Filipovic N, Jousse-Joulin S, De Vita S. Salivary gland ultrasonography in primary Sjögren's syndrome: opportunities and challenges. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(8):3522-3527. doi:10.1093/rheumatology/kez079
81. Zhang X, Feng R, Zhao J, et al. Salivary gland ultrasonography in primary Sjögren's syndrome from diagnosis to clinical stratification: a multicentre study. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):305. Published 2021 Dec 20. doi:10.1186/s13075-021-02689-3
82. Tang G, Luo Y, Mo Y, Yao J, Yang H, Hao S. Diagnostic value of ultrasound evaluation of major salivary glands for Sjögren's syndrome based on the novel OMERACT scoring system. *Eur J Radiol*. 2023;162:110765. doi:10.1016/j.ejrad.2023.110765
83. Inanc N, Jousse-Joulin S, Abacar K, et al. The Novel OMERACT Ultrasound Scoring System for Salivary Gland Changes in Patients With Sjögren Syndrome Is Associated With MRI and Salivary Flow Rates. *J Rheumatol*. 2024;51(3):263-269. Published 2024 Mar 1. doi:10.3899/jrheum.2023-0202
84. Milic V, Petrovic R, Boricic I, et al. Ultrasonography of major salivary glands could be an alternative tool to sialoscintigraphy in the American-European classification criteria for primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(6):1081-1085. doi:10.1093/rheumatology/ker431
85. Hocevar A, Ambrozic A, Rozman B, Kveder T, Tomsic M. Ultrasonographic changes of major salivary glands in primary Sjogren's syndrome. Diagnostic value of a novel scoring system. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(6):768-772. doi:10.1093/rheumatology/keh588
86. <https://teachmeanatomy.info/head/organs/salivary-glands/parotid/>
87. Niemelä RK, Pääkkö E, Suramo I, Takalo R, Hakala M. Magnetic resonance imaging and magnetic resonance sialography of parotid glands in primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2001;45(6):512-518. doi:10.1002/1529-0131(200112)45:6<512::aid-art376>3.0.co;2-r

88. 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):257-262.
89. Lee M, Rutka JA, Slomovic AR, McComb J, Bailey DJ, Bookman AA. Establishing guidelines for the role of minor salivary gland biopsy in clinical practice for Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 1998;25(2):247-253.
90. Varela Centelles P, Sánchez-Sánchez M, Costa-Bouzas J, Seoane-Romero JM, Seoane J, Takkouche B. Neurological adverse events related to lip biopsy in patients suspicious for Sjögren's syndrome: a systematic review and prevalence meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(7):1208-1214. doi:10.1093/rheumatology/ket485
91. Kim J, Sun D, Ozi R, et al. A validated method of labial minor salivary gland biopsy for the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Laryngoscope*. 2016;126(9):2041-2046. doi:10.1002/lary.25974
92. Scott J. Qualitative and quantitative observations on the histology of human labial salivary glands obtained post mortem. *J Biol Buccale*. 1980;8(3):187-200.
93. 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(2):217-229. doi:10.1016/0030-4220(74)90417-4
94. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(6):554-558. doi:10.1136/ard.61.6.554
95. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, 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 Res (Hoboken)*. 2012;64(4):475-487. doi:10.1002/acr.21591
96. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, et al. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome [published correction appears in Ann Rheum Dis. 2011

May;70(5):880]. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):1103-1109.
doi:10.1136/ard.2009.110619

97. Pertovaara M, Korpela M. ESSPRI and other patient-reported indices in patients with primary Sjogren's syndrome during 100 consecutive outpatient visits at one rheumatological

clinic. *Rheumatology(Oxford)*.2014;53(5):927931.doi:10.1093/rheumatology/ket476

98. Cornec D, Saraux A, Jousse-Joulin S, et al. The Differential Diagnosis of Dry Eyes, Dry Mouth, and Parotidomegaly: A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015;49(3):278-287. doi:10.1007/s12016-014-8431-1

99. Ito K, Izumi N, Funayama S, et al. Characteristics of medication-induced xerostomia and effect of treatment. *PLoS One.* 2023;18(1):e0280224. Published 2023 Jan 12. doi:10.1371/journal.pone.0280224

100. Hofauer B, Chaker A, Strenger T, Bas M, Mansour N, Knopf A. Schwellungen der Glandulae submandibularis und parotis : Beschreibung möglicher Differenzialdiagnosen [Swelling of the submandibular and parotid glands : A description of possible differential diagnoses]. *HNO.* 2016;64(5):333-348. doi:10.1007/s00106-016-0158-2

101. Hackett KL, Deane KH, Strassheim V, et al. A systematic review of non-pharmacological interventions for primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(11):2025-2032. doi:10.1093/rheumatology/kev227

102. Plemons JM, Al-Hashimi I, Marek CL; American Dental Association Council on Scientific Affairs. Managing xerostomia and salivary gland hypofunction: executive summary of a report from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc.* 2014;145(8):867-873. doi:10.14219/jada.2014.44

103. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):3-18. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216114

104. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(3):155-166. doi:10.1038/s41584-020-0372-x

105. Carsons SE, Vivino FB, Parke A, et al. Treatment Guidelines for Rheumatologic Manifestations of Sjögren's Syndrome: Use of Biologic Agents, Management of Fatigue, and Inflammatory Musculoskeletal Pain. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(4):517-527. doi:10.1002/acr.22968
106. <https://www.ultralytics.com>
107. <https://opencv.org>
108. <https://www.tensorflow.org>
109. <https://arxiv.org/abs/2305.09972>
110. McMaster C, Bird A, Liew DFL, et al. Artificial Intelligence and Deep Learning for Rheumatologists. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(12):1893-1905. doi:10.1002/art.42296
111. Zhou M, Song S, Wu S, et al. Diagnostic accuracy of salivary gland ultrasonography with different scoring systems in Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2018; 8:17128
112. Jousse-Joulin S, D'Agostino MA, Nicolas C, et al. Video clip assessment of a salivary gland ultrasound scoring system in Sjögren's syndrome using consensual definitions: an OMERACT ultrasound working group reliability exercise. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(7):967-973. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215024
113. van Nimwegen JF, Mossel E, Delli K, et al. Incorporation of Salivary Gland Ultrasonography Into the American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Criteria for Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(4):583-590. doi:10.1002/acr.24017
114. Niu X, Zhou Y, Xu J, et al. Deep learning in the precise assessment of primary Sjögren's Syndrome based on ultrasound images. *Rheumatology (Oxford)*. Published online June 3, 2024. doi:10.1093/rheumatology/keae312
115. Özer H, Tezcan D, Hakbilen S, et al. Diagnostic performance of gray-scale ultrasound and shear wave elastography in assessing salivary gland involvement in patients with primary Sjögren's syndrome. *J Clin Ultrasound*. 2023;51(1):187-194. doi:10.1002/jcu.23379

116. Alan N Baer, Diagnosis and classification of Sjögren's disease. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. (Accessed on 18.08.2024)
117. Mossel E, Delli K, van Nimwegen JF, et al. Ultrasonography of major salivary glands compared with parotid and labial gland biopsy and classification criteria in patients with clinically suspected primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(11):1883-1889. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211250
118. Zhang H, Qie Y. Applying Deep Learning to Medical Imaging: A Review. *Applied Sciences*. 2023; 13(18):10521. <https://doi.org/10.3390/app131810521>
119. Shirish Dubey, Antoni Chan, Adewale O Adebajo, David Walker, Marwan Bukhari, Artificial intelligence and machine learning in rheumatology, *Rheumatology*, Volume 63, Issue 8, August 2024, Pages 2040–2041, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keae092>
120. Fung DL, Liu Q, Islam S, et al. Deep learning-based joint detection in Rheumatoid arthritis hand radiographs. *AMIA Jt Summits Transl Sci Proc*. 2023;2023:206-215. Published 2023 Jun 16.
121. Lee S, Jeon U, Lee JH, et al. Artificial intelligence for the detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging in patients with axial spondyloarthritis. *Front Immunol*. 2023;14:1278247. Published 2023 Nov 10. doi:10.3389/fimmu.2023.1278247