ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ



Πτυχιακή Εργασία

ΤΙΤΛΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Συμπτώματα Κόπωσης στο
Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο &
η σχέση τους με τα Συμπτώματα Κατάθλιψης,
Άγχους, τον Πόνο και την Ενεργοποίηση της Νόσου.

Από τον φοιτητή:
Εμμανουήλ Παπαστεφανάκη (Α.Μ.: 5444)

Επιβλέπων Καθηγητής: Νικόλαος Ρίκος

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2024

Στον παππού μου, Στέλιο
που έδειξε και δείχνει πολλά και που ακόμα και στην πιο δύσκολη στιγμή του
αποτέλεσε έμπνευση για την επιδίωξη των σπουδών μου στη νοσηλευτική.

Στη γιαγιά μου, Ευαγγελία
που είναι ο βράχος μου.

Στους γονείς μου, Στέλιο & Στέλλα
που είναι ο αέρας κάτω από τα φτερά μου

Στην Πέλα,
που είναι η γαλήνια κι αγέρωχη δύναμή μου.

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ **3**
ABSTRACT **4**
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ **5**
1.1. Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ) 5
1.2. Κόπωση στο Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο 6
1.2.1. Κόπωση και Ενεργοποίηση της Νόσου 7
1.2.2. Πόνος & Κόπωση 7
1.2.3. Κατάθλιψη, Άγχος και Κόπωση 8
1.3. Σκοπός της Παρούσας Μελέτης 9
2. ΜΕΘΟΔΟΣ **11**
2.1. Συμμετέχοντες – Δείγμα Μελέτης 11
2.2. Θέματα Ηθικής & Δεοντολογίας - Προστασία των Δικαιωμάτων των Υποκειμένων 11
2.3. Υλικό και Διαδικασίες Συλλογής Δεδομένων 12
2.3.1. Κοινωνικο-Δημογραφικά Στοιχεία 12
2.3.2. Κλινικοί Δείκτες 13
2.3.3. Κλίμακες Αυτό-αναφοράς 13
2.4. Ανάλυση Δεδομένων 13
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ **15**
3.1. Κοινωνικο-Δημογραφικά & Κλινικά Χαρακτηριστικά Ασθενών 15
3.2. Συσχετίσεις Κόπωση με άλλες Μεταβλητές Ενδιαφέροντος 15
3.3. Επιδράσεις Πόνου, Κατάθλιψης και Άγχους στην Κόπωση (Αναλύσεις Παλινδρόμησης). 16
3.4. Διαφορές μεταξύ Ασθενών με και χωρίς Κόπωση 17
3.5. Αναλύσεις Διαμεσολάβησης 18
4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ **20**
4.1. Δυνατά Σημεία Παρούσας Μελέτης 23
4.2. Περιορισμοί της Παρούσας Μελέτης και Προτάσεις για Μελλοντική Έρευνα. 24
4.3. Συμπεράσματα και Συνεισφορά της Μελέτης στην Κλινική Πράξη. 25
4. ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ **26**
5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ **27**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Ο Συστημικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ) είναι μια χρόνια, αυτοάνοση ασθένεια με πλήθος συμπτωμάτων. Ένα από τα πιο συχνά είναι η κόπωση που δυσχεραίνει τη σωματική και ψυχολογική ποιότητα ζωής των ασθενών. Τα δεδομένα για την αιτιολογία της κόπωσης στο ΣΕΛ παρουσιάζονται αντιτιθέμενα μεταξύ μελετών. Επιπλέον, δεν υπάρχουν αποτελεσματικές οδηγίες για την αξιολόγηση και διαχείριση της κόπωσης στους συγκεκριμένους ασθενείς. Η κατανόηση των μηχανισμών εκδήλωσης της στον ΣΕΛ δύναται να συνεισφέρει στην διαμόρφωση κατάλληλων παρεμβάσεων. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της συμβολής 1) της ενεργοποίησης της νόσου, της 2) έντασης του πόνου, του 3) άγχους και της 4) κατάθλιψης στην εκδήλωση συμπτωμάτων κόπωσης.

Μέθοδος: Εξετάστηκαν 82 ασθενείς με ΣΕΛ από το Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου. Όλοι υπέγραψαν δηλώσεις συγκατάθεσης συμμετοχής στη μελέτη και εξετάστηκαν σε μια σειρά δημογραφικών (π.χ., ηλικία, οικογενειακή κατάσταση) και κλινικών (π.χ., διάρκεια νόσου, λήψη φαρμακευτικής αγωγής) μεταβλητών. Για όλους υπολογίστηκαν κλινικοί δείκτες ενεργοποίησης & βλάβης από τη νόσο. Επιπρόσθετα, συμπληρώθηκαν ερωτηματολόγια για τον πόνο, την κατάθλιψη, το άγχος και την κόπωση.

Αποτελέσματα: Οι αναλύσεις προσδιόρισαν στατιστικά σημαντικές σχέσεις της κόπωσης, με τον πόνο, την κατάθλιψη και το άγχος, όχι όμως και με την ενεργοποίηση της νόσου ή/και με δημογραφικές μεταβλητές. Η ανάλυση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης προσδιόρισε ότι ο πόνος, το άγχος κι η κατάθλιψη εξηγούν το 49% της συνολικής διακύμανσης της κόπωσης ($p< .05$). Ο έλεγχος *t* προσδιόρισε στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στους ασθενείς ΣΕΛ με και χωρίς κόπωση στον πόνο, το άγχος και την κατάθλιψη ($p< .001$). Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στην ενεργοποίηση της νόσου ($p= .505$). Η ανάλυση διαμεσολάβησης προσδιόρισε σημαντικές άμεσες και συνολικές επιδράσεις του πόνου στην κόπωση και διαμεσολάβηση του άγχους, της κατάθλιψης.

Συμπεράσματα: Ο πόνος, το άγχος κι η κατάθλιψη κι όχι η ενεργοποίηση της νόσου φάνηκαν να επηρεάζουν την κόπωση στους ασθενείς με ΣΕΛ. Ο πόνος, η κόπωση και τα συμπτώματα αυτά ψυχοπαθολογίας θα πρέπει να εκτιμώνται συστηματικά στην ρευματολογική πράξη ανεξάρτητα από την ενεργοποίηση του ΣΕΛ. Οι παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση της κόπωσης θα πρέπει να στοχεύουν και στην ανακούφιση του πόνου, του άγχους και της κατάθλιψης.

Λέξεις Κλειδιά: Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος, Κόπωση, Ενεργοποίηση Νόσου, Πόνος, Άγχος, Κατάθλιψη.

ABSTRACT

Introduction: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease with a variety of symptoms. Fatigue is one of the most common symptoms that disrupts patients' physical and mental well-being. Results concerning the etiology of fatigue remain contradictory among studies. Additionally, there are not effective guidelines regarding the evaluation and management of fatigue in SLE patients. Understanding the mechanisms of fatigue manifestation in SLE may result in the development of effective interventions. The aim of the present study was to study the contribution of 1) disease activity, 2) pain intensity, 3) anxiety and 4) depression to the manifestation of fatigue symptoms.

Methods: 82 SLE patients from the University Hospital of Heraklion were examined. They all signed consent forms for their participation and were tested in a series of demographic (e.g., age, family status) and clinical (e.g., disease activity, medication usage) variables. Clinical indices for disease activity and damage were computed for all the patients. Participants also completed self-reported questionnaires regarding pain, depression, anxiety and fatigue.

Results: Fatigue demonstrated significant relationships with pain, depression and anxiety but not with disease activity and/or demographic variables. Multiple linear regression exhibited that pain, anxiety and depression explained 49% of the variance of fatigue ($p < .05$). *T-test* revealed significant differences in pain, anxiety and depression ($p < .001$) but not disease activity ($p = .505$) between SLE patients presenting with and without fatigue. Mediation analysis disclosed significant direct and total effects of pain on fatigue and mediation of anxiety and depression.

Conclusion: Pain, anxiety and depression and not disease activity were found to affect fatigue in SLE patients. Pain, fatigue and psychopathology symptoms should be assessed systematically in the rheumatology daily practice regardless of SLE activity. Interventions for the fatigue management should aim in relieving pain, anxiety and depression.

Key Words: Systemic Lupus Erythematosus, Fatigue, Disease Activity, Pain, Anxiety, Depression.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1. Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ)

Ο Συστημικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ) είναι μια περίπλοκη, χρόνια, αυτοάνοση ασθένεια που χαρακτηρίζεται από μη φυσιολογική δραστηριότητα του ανοσοποιητικού συστήματος, από ένα μεγάλο εύρος κλινικών συμπτωμάτων σε πολλά όργανα και συστήματα κι υποτροπιάζουσα – διαλείπουσα πορεία (Agmon-Levin et al., 2012; Fanouriakis et al., 2021; Kiriakidou & Lee Ching, 2020; Sarwar et al., 2021; Tsokos, 2011; Tsuchiya et al., 2014).

Η νόσος δύναται να είναι ήπια, μέτρια ή σοβαρή (Cojocaru et al., 2011; Dall'Era & Chakravarty, 2011) και μπορεί να οδηγήσει σε μη αναστρέψιμη βλάβη των οργάνων (Mak et al., 2012; Tsokos et al., 2016; Tsuchiya et al., 2014). Τα συμπτώματα διαφέρουν μεταξύ των ασθενών και μπορεί να είναι διαλείποντα με εξάρσεις και υφέσεις (Ruperto et al., 2011). Πυρετός, αδιαθεσία, αρθραλγίες, μυαλγίες, δερματικές εκδηλώσεις, πονοκέφαλος, απώλεια όρεξης και βάρους συγκαταλέγονται στη γενική συμπτωματολογία (Cojocaru et al., 2011) ενώ η οροσίτιδα, η κυτταροπενία κι η νεφρική νόσος δύνανται να παρουσιαστούν στην πορεία της ασθένειας (Agmon-Levin et al., 2012).

Η διάγνωση του ΣΕΛ βασίζεται στην κλινική κρίση ειδικών ρευματολόγων μετά τις διαδικασίες απόκλισης εναλλακτικών διαγνώσεων (Bertsias et al., 2013). Τα αναθεωρημένα κριτήρια του Αμερικάνικου Κολεγίου Ρευματολογίας American College of Rheumatology, ACR) που δημοσιεύθηκαν το 1997 (ACR) (Hochberg, 1997) προέκυψαν από τις αντίστοιχες εκδόσεις κριτηρίων των ετών 1971 και 1982 ACR criteria (Tan et al., 1982). Τα κριτήρια αυτά μαζί με τα πιο πρόσφατα κριτήρια των «Συνεργαζόμενων Κλινικών για το Συστημικό Ερυθηματώδη Λύκο» (Systemic Lupus International Cooperating Clinics, SLICC) που δημοσιεύθηκαν το 2012 (Petri et al., 2012), αν και έχουν δημιουργηθεί για τις ανάγκες επιδημιολογικών μελετών, συχνά χρησιμοποιούνται και στην κλινική πράξη για να ενισχύσουν τις αρχικές διαγνωστικές υποψίες (Aringer et al., 2016). Πιο πρόσφατα, τα κριτήρια του Ευρωπαϊκού Συνδέσμου κατά των Ρευματισμών (European League Against Rheumatism, EULAR) και του Αμερικάνικου Κολεγίου Ρευματολογίας που δημοσιεύθηκαν το 2019 (Aringer et al., 2019) βρέθηκαν να έχουν συγκρίσιμη ευαισθησία με αυτή των ACR-1997 και SLICC κριτηρίων και υψηλότερη ειδικότητα (Adamichou et al., 2020).

Παρά τα αντικρουόμενα δεδομένα για την εμφάνιση του ΣΕΛ, η παγκόσμια τάση εκδήλωσής του έχει αυξηθεί (Lewis & Jawad, 2017; Sarwar et al., 2021) εξαιτίας ενός αριθμού παραγόντων που περιλαμβάνουν αυξημένη ευαισθητοποίηση και πρόοδο σε θέματα διάγνωσης, παθολογίας και θεραπείας (Sarwar et al., 2021; Zharkova et al., 2017). Γυναίκες κάθε ηλικίας και εθνικής ομάδας διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για την εκδήλωση της νόσου σε σχέση με τους άνδρες (Fanouriakis et al., 2021; Lewis & Jawad, 2017; Rees et al., 2017; Sarwar et al., 2021). Στην Ελλάδα, η προσαρμοσμένη ως προς το φύλο- και ηλικία- επίπτωση είναι 7.4 για 100.000 ανθρωπο-χρόνια (Gergianaki et al., 2017), με την αναλογία γυναικών ανδρών να υπολογίζεται 7:1 (Voulgari et al., 2002).

1.2. Κόπωση στο Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο

Η κόπωση δύναται να οριστεί ως μια υποκειμενική, υπερβολική και δυσάρεστη αίσθηση κούρασης, επαναλαμβανόμενης εξάντλησης κι απώλειας ενέργειας με σωματικές και ψυχικές πτυχές (Kawka et al., 2021; Omdal et al., 2002). Ειδικά, όσον αφορά χρόνιες ασθένειες όπως ο ΣΕΛ, το σύνδρομο Sjögren και το Συστηματικό Σκληρόδερμα, η κόπωση δεν περιορίζεται στην «τυπική κούραση» αφού είναι πιο συχνή, απρόβλεπτη και δυσεπίλυτη (Finsterer & Mahjoub, 2014; Kawka et al., 2021). Συνιστά ένα από τα πιο συχνά (ως και 90% των περιπτώσεων ασθενών), έντονα και ενοχλητικά συμπτώματα ασθενών με ΣΕΛ (Andayani et al., 2022; Azizoddin et al., 2019; Cornet et al., 2021; Kawka et al., 2021; Schmeding & Schneider, 2013). Η κόπωση αποτελεί μια από τις κυρίαρχες αιτίες νοσηρότητας (Ramsey-Goldman & Rothrock, 2010) που δυσχεραίνει τη σωματική και ψυχολογική ποιότητα ζωής και την εργασιακή ικανότητα των ασθενών με ΣΕΛ (Da Costa et al., 2006; Dhanhani et al., 2009; Petri et al., 2013; Ramsey-Goldman & Rothrock, 2010; Wang et al., 2001; Xie et al., 2016; Zhu et al., 2011) ενώ σχετίζεται και με αυξημένο κόστος υγείας (Panopalis et al., 2008).

Παρά τις εξελίξεις που αφορούν την θεραπεία ασθενών με ΣΕΛ, δεν υπάρχουν αποτελεσματικές οδηγίες για την αξιολόγηση και διαχείριση της κόπωσης στους συγκεκριμένους ασθενείς (Andayani et al., 2022; Azizoddin et al., 2019), οι οποίοι συνεχίζουν να χαρακτηρίζουν την κόπωση ως μια από τις ανάγκες τους που δεν έχουν αντιμετωπιστεί επαρκώς από την επιστημονική κοινότητα (Moses et al., 2005).

Η αιτιολογία της κόπωσης σε ασθενείς με ΣΕΛ συχνά προσδιορίζεται ως πολύ-παραγοντική. Το άγχος, η κατάθλιψη και ο πόνος συχνά συγκαταλέγονται

ανάμεσα στις παραμέτρους που ενοχοποιούνται ενώ τα δεδομένα που εμπλέκουν την ενεργοποίηση της νόσου παρουσιάζονται αντιτιθέμενα μεταξύ μελετών (Andayani et al., 2022; Azizoddin et al., 2019; Da Costa et al., 2006; Kawka et al., 2021; Krupp et al., 1990; Mckinley et al., 1995; Saputro et al., 2019; Wang et al., 1998; Wang et al., 2001; Zonana-Nacach et al., 2000).

1.2.1. Κόπωση και Ενεργοποίηση της Νόσου

Η ενεργοποίηση της νόσου έχει κεντρίσει το ενδιαφέρον πολλών ερευνητών που μελετούν την κόπωση στον ΣΕΛ με τα δεδομένα να εμφανίζονται αντιτιθέμενα. Για παράδειγμα, στις παλαιότερες έρευνες των Jump et al. (2005) και Wang et al. (1998) η κόπωση δεν φάνηκε να συσχετίζεται με την ενεργοποίηση της νόσου, όπως αυτή μετρήθηκε με το SLEDAI (Gladman et al., 2002). Κατά παρόμοιο τρόπο, στην πιο πρόσφατη έρευνα των Azizoddin et al. (2019) η κόπωση στους ασθενείς με ΣΕΛ δεν φάνηκε να εξηγείται από την ενεργοποίηση της νόσου. Απουσία επίδρασης της ενεργοποίησης νόσου αποδείχτηκε σε ακόμα μια πρόσφατη έρευνα 348 ασθενών με ΣΕΛ (Monahan et al., 2021). Ωστόσο, μια ακόμα προσφάτως δημοσιευμένη μελέτη προσδιόρισε ότι χαμηλά επίπεδα ενεργοποίησης συνδέονται με χαμηλότερα επίπεδα κόπωσης (Saputro et al., 2019). Κατά παρόμοιο τρόπο, παλαιότερες έρευνες φαίνεται να εμπλέκουν την ενεργοποίηση της νόσου μαζί με ένα σύνολο άλλων παραγόντων (π.χ., διάγνωση ινομυαλγίας, διαταραχές ύπνου και συμπτώματα κατάθλιψης) στην συμπτωματολογία της κόπωσης (Da Costa et al., 2006). Επιπρόσθετα, υπάρχουν έρευνες που υποστηρίζουν ότι η σχέση μεταξύ ενεργοποίησης και κόπωσης διαμεσολαβείται από άλλους παράγοντες όπως είναι η κατάθλιψη και το άγχος (Ahn & Ramsey-Goldman, 2012; Arnaud et al., 2021). Κατά συνέπεια, περαιτέρω έρευνα είναι αναγκαία για την κατανόηση της σχέσης μεταξύ ενεργοποίησης και κόπωσης.

1.2.2. Πόνος & Κόπωση

Η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών με ΣΕΛ (ως και 90%) αναφέρει συμπτώματα πόνου κάποια στιγμή (Waldheim, Elkan, Bergman, et al., 2013; Waldheim, Elkan, Pettersson, et al., 2013). Πιο συγκεκριμένα, το 85% των ασθενών αναφέρει αρθραλγίες, το 33-66% κεφαλαλγίες και ποικίλης αιτιολογίας πόνο, χωρίς να εκλείπουν κι αλλά συναφή συμπτώματα όπως είναι ο κοιλιακός και ο θωρακικός πόνος (Gladman & Urowitz, 1997; Glanz et al., 2001; Omdal et al., 2001; Sfikakis et

al., 1998). Κατά προσέγγιση το ήμισυ (1/2) των ασθενών βιώνει συχνότερα μέτριο ως και σοβαρό πόνο (Chalhoub & Luggen, 2022).

Ο πόνος στα φλεγμονώδη ρευματικά νοσήματα όπως είναι ο ΣΕΛ συχνά προσδιορίζεται να επηρεάζει κι άλλους δείκτες σωματικής και ψυχολογικής ευεξίας. Για παράδειγμα, ο πόνος φαίνεται να συμβάλει στην ανάπτυξη συμπτωμάτων άγχους και κατάθλιψης (Ziarko et al., 2019) με πολλούς ερευνητές να τεκμηριώνουν μια αμοιβαία σχέση μεταξύ αυτών των μεταβλητών (Chalhoub & Luggen, 2022; Figueiredo-Braga et al., 2018; Kozora et al., 2006; Waldheim, Elkan, Pettersson, et al., 2013; Zautra et al., 2007).

Επιπρόσθετα, ο πόνος δύναται να επιδράσει αντίξοα την καθημερινή λειτουργικότητα, την ποιότητα ζωής (Chaurasia et al., 2020) καθώς και την φυσική ευεξία (Chalhoub & Luggen, 2022) ασθενών με φλεγμονώδη ρευματικά νοσήματα. Ο αναφερόμενος πόνος φαίνεται, συν τοις άλλοις, να σχετίζεται με μειωμένα επίπεδα παραγωγικότητας και αναπαραστάσεις μειωμένης λειτουργικότητας (Clarke et al., 1994; Friedman et al., 1999).

Κατά παρόμοιο τρόπο, η σχέση πόνου και κόπωσης στους ασθενείς με ΣΕΛ έχει προσδιοριστεί μέσα από μια σειρά ερευνών (Azizoddin et al., 2019; Jump et al., 2005; Waldheim, Elkan, Pettersson, et al., 2013). Για παράδειγμα, οι Jump et al. (2005) προσδιόρισαν ότι ο πόνος, η κατάθλιψη κι η κοινωνική υποστήριξη επιδρά στην κόπωση των ασθενών με ΣΕΛ ενώ δεν μπόρεσαν να επαληθεύσουν την επιρροή της ενεργοποίησης της νόσου και της φαρμακευτικής αγωγής. Ασθενείς με ΣΕΛ που αναφέρουν υψηλότερα επίπεδα πόνου, φάνηκαν να έχουν κατ' αντιστοιχία και υψηλότερα επίπεδα κόπωσης συγκριτικά με ασθενείς που ανέφεραν χαμηλότερα επίπεδα πόνου (Waldheim, Elkan, Pettersson, et al., 2013).

1.2.3. Κατάθλιψη, Άγχος και Κόπωση

Επιμέρους μελέτες προσδιορίζουν αυξημένο επιπολασμό κατάθλιψης (2.1-79%) και άγχους (2.9-84.9%) στον ΣΕΛ (Bingham et al., 2021; Eldeiry et al., 2020; Moustafa et al., 2020; Paran et al., 2009; Touma et al., 2021). Οι ασθενείς διατρέχουν διπλάσιο κίνδυνο εκδήλωσης αγχώδους διαταραχής (Ainiala et al., 2001) και εξαπλάσιο κίνδυνο εκδήλωσης μέτριας ή σοβαρής κατάθλιψης (Figueiredo-Braga et al., 2018) συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες. Η κατάθλιψη δύναται να εμφανιστεί κι ως αρχικό σύμπτωμα ακόμα και πριν την επίσημη διάγνωση ΣΕΛ (Marian et al., 2010). Τόσο το άγχος, όσο κι η κατάθλιψη συγκαταλέγονται στα νευροψυχιατρικά σύνδρομα

που έχουν προταθεί από το Αμερικάνικο Κολέγιο Ρευματολογίας (Liang et al., 1999) ενώ δύνανται να είναι αποτέλεσμα αυτο-άνοσων διεργασιών, του βιώματος που σχετίζεται με τον πόνο και την αναπηρία ή της συναισθηματικής επιβάρυνσης που συνδέεται με τη χρόνια ασθένεια (Figueiredo-Braga et al., 2018).

Παλαιότερες και πρόσφατες μελέτες για την κόπωση σε ασθενείς με ΣΕΛ προσδιορίζουν μεγαλύτερη επίδραση παραγόντων συνδεόμενων με την ψυχική υγεία, όπως είναι το άγχος κι η κατάθλιψη (Andayani et al., 2022; Azizoddin et al., 2019; Da Costa et al., 2006; Jump et al., 2005; Tench et al., 2000; Wang et al., 1998). Για παράδειγμα, στην έρευνα των Azizoddin et al. (2019) προσδιορίστηκε, μέσα από δύο μοντέλα πολύ-μεταβλητής γραμμικής και βηματικής παλινδρόμησης, ότι η κατάθλιψη μαζί με τον πόνο μπόρεσαν να εξηγήσουν την παρατηρούμενη κόπωση σε ασθενείς με ΣΕΛ. Παρόμοια ευρήματα για τον πόνο και την κατάθλιψη είχαν εκφραστεί νωρίτερα κι από τους (Jump et al., 2005). Οι Da Costa et al. (2006) προσδιόρισαν το ρόλο της κατάθλιψης και άλλης συναφούς συμπτωματολογίας (βλ. διαταραχές ύπνου) μαζί με την επίδραση της ενεργοποίησης και βλάβης από τη νόσο για την εκδήλωση της κόπωσης στους ασθενείς με ΣΕΛ.

Το άγχος μαζί με πολλές από τις προαναφερθείσες μεταβλητές (π.χ. ενεργοποίηση της νόσου, κατάθλιψη, ποιότητα του ύπνου) φαίνεται, επίσης, να συμβάλει στην κόπωση σ’ αυτήν την ομάδα ρευματολογικών ασθενών (Tench et al., 2000). Το άγχος μαζί με την κατάθλιψη, αλλά όχι την ενεργοποίηση της νόσου βρέθηκε να συμβάλει στην αυτοαναφερόμενη κόπωση σε ασθενείς με ΣΕΛ με νευροψυχιατρικά συμπτώματα (Monahan et al., 2021). Οι Azizoddin et al. (2019), παρόλο που δεν αξιολόγησαν το άγχος, προσδιόρισαν ότι το συναφές φαινόμενο του stress, επίσης επιδρά στην κόπωση.

1.3. Σκοπός της Παρούσας Μελέτης

Η κατανόηση των μηχανισμών εκδήλωσης συμπτωμάτων κόπωσης σε ασθενείς με ΣΕΛ δύναται να βοηθήσει στην διαμόρφωση κατάλληλων κι αποτελεσματικών παρεμβάσεων για την αντιμετώπιση της σχετικής συμπτωματολογίας που βασανίζει την συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών.

Για το λόγο αυτό, η παρούσα μελέτη επιχείρησε να διερευνήσει τη συμβολή της ενεργοποίησης της νόσου, της έντασης του πόνου καθώς και της αυτοαναφερόμενης συμπτωματολογίας άγχους και κατάθλιψης στην εκδήλωση συμπτωμάτων κόπωσης στο Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο (ΣΕΛ). Εξετάστηκε

μια σειρά σχετικών επιμέρους ερευνητικών ερωτημάτων: 1) Ποια είναι η επίδραση της ενεργοποίησης της νόσου στην εκδήλωση της κόπωσης; 2) Ποια είναι η επίδραση των επιπέδων πόνου στην εκδήλωση της κόπωσης; 3) Ποια είναι η επίδραση των συμπτωμάτων άγχους και κατάθλιψης στην εκδήλωση της κόπωσης; 4) Διαμεσολαβούν τα συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης τη σχέση πόνου και κόπωσης;

2. ΜΕΘΟΔΟΣ

2.1. Συμμετέχοντες – Δείγμα Μελέτης

Στην παρούσα μελέτη εξετάστηκαν συνολικά 118 ασθενείς με ΣΕΛ. Έχοντας ως στόχο την ομοιογένεια του τελικού δείγματος ασθενών, από αυτό αφαιρέθηκαν όσοι έλαβαν την διάγνωση Νευροψυχιατρικού Συστηματικού Ερυθηματώδη Λύκου (ΝΨΣΕΛ) (*n*= 36) καθώς η παρουσία νευρο-ψυχιατρικών εκδηλώσεων (Hanly et al., 2004; Kozora et al., 2006; Monahan et al., 2021), όπως και φλεγμονής του νευρικού συστήματος (Morris et al., 2016; Morris et al., 2015) έχουν συσχετιστεί με μεγαλύτερα επίπεδα κόπωσης. Η διάγνωση ΝΨΣΕΛ βασίστηκε στην κρίση των ειδικών ρευματολόγων [η οποία επισημαίνεται ως ο χρυσός κανόνας ("gold standard") της διάγνωσης] καθώς και στην διεπιστημονική προσέγγιση που προτείνεται από την «Ιταλική Ομάδα Μελέτης για την Απόδοση του ΝΨΣΕΛ» (Bortoluzzi et al., 2017; Bortoluzzi et al., 2015; Govoni & Bortoluzzi, 2017). Η απόδοση στο ΝΨΣΕΛ ελέγχθηκε τόσο προοπτικά (κατά τη συμμετοχή στη μελέτη για κάθε ασθενή) όσο και αναδρομικά (μετά το πέρας της μελέτης για όλους τους ασθενείς).

Το τελικό δείγμα αποτέλεσαν ογδόντα δύο ασθενείς (*n*= 82) με ΣΕΛ. Η διάγνωση ΣΕΛ προσδιορίσθηκε βάσει της κρίσης ειδικών και ειδικευμένων ιατρών της Κλινικής Ρευματολογίας-Κλινικής Ανοσολογίας και βάσει των θεσπισμένων κριτηρίων του Αμερικάνικου Κολεγίου Ρευματολογίας (ACR), των κριτηριών των «Συνεργαζόμενων Κλινικών για το Συστημικό Ερυθηματώση Λύκο» (SLICC) (Petri et al., 2012) και των πρόσφατων κριτηρίων του Ευρωπαϊκού Συνδέσμου κατά των Ρευματισμών και του Αμερικάνικου Κολεγίου Ρευματολογίας (EULAR/ACR) (Aringer et al., 2019). Η κλινική εξέταση κι αξιολόγηση (συλλογή δεδομένων) των ασθενών έλαβε χώρα στην Κλινική Ρευματολογίας-Κλινικής Ανοσολογίας (Τομέας Παθολογίας) του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου. Η διάγνωση διασταυρώθηκε τόσο προοπτικά, όσο και αναδρομικά.

2.2. Θέματα Ηθικής & Δεοντολογίας - Προστασία των Δικαιωμάτων των Υποκειμένων

Η μελέτη διεξήχθη σύμφωνα με τον Κώδικα Νοσηλευτικής Δεοντολογίας (Άρθρα 16 & 17 του Προεδρικού Διατάγματος 216 – ΦΕΚ 167/Α/2001), τον Κώδικα Ιατρικής

Δεοντολογίας (Νόμος 3418/2005 – ΦΕΚ 287/Α/2005) καθώς και τον Κώδικα Δεοντολογίας Ψυχολόγων (Αριθμ. Γ5β/Γ.Π. οικ. 42984 - ΦΕΚ 2334/Β/2019).

Τα δεδομένα αντλήθηκαν ως τμήμα ευρύτερης διαχρονικής μελέτης που πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο της διδακτορικής διατριβής του κ. Εμμανουήλ Παπαστεφανάκη και του ερευνητικού προγράμματος «Αριστεία» (Γνωσιακές, ψυχοκοινωνικές και φυσιολογικές συνιστώσες προσαρμογής και ποιότητας ζωής σε αυτοάνοσα νοσήματα: Διαχρονική μελέτη ασθενών με Σκλήρυνση κατά Πλάκας, Ρευματοειδή Αρθρίτιδα ή Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο), της Σχολής Ιατρικής και του τμήματος Ψυχολογίας του Πανεπιστημίου Κρήτης. Η συλλογή δεδομένων διεξήχθη ανώνυμα με στόχο τη διασφάλιση των δικαιωμάτων των ασθενών. Συγκεκριμένα, για κάθε συμμετέχοντα αποδόθηκε ένας συγκριμένος κωδικός για όλες τις επιμέρους μεταβλητές της μελέτης. Όλοι οι ασθενείς υπέγραψαν «Δήλωση Συγκατάθεσης» για την συμμετοχή στην έρευνα, όπου ανέφεραν ότι έχουν διαβάσει όλες τις πληροφορίες που περιέχονται στο έντυπο συγκατάθεσης, είχαν την ευκαιρία να θέσουν πιθανές ερωτήσεις τους και ότι έμειναν ικανοποιημένοι από τις απαντήσεις και επεξηγήσεις που δόθηκαν και, τέλος, ότι τους προσφέρθηκε επαρκής χρόνος για να διαβάσουν τις πληροφορίες προσεχτικά. Στο έντυπο αυτό, επίσης, περιγράφετε ότι η συμμετοχή τους είναι απόλυτα εθελοντική και ότι μπορούν να αποχωρήσουν από τη μελέτη όταν το επιθυμήσουν, χωρίς καμία εξήγηση και χωρίς καμία επίπτωση στην ιατρική τους περίθαλψη. Το έντυπο συγκατάθεσης υπογράφηκε τόσο από τον ασθενή, όσο κι από τον ερευνητή. Τα δεδομένα φυλάσσονται σε ασφαλή χώρο της Σχολής Ιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης και σε αυτά έχουν πρόσβαση μόνο τα μέλη της ερευνητικής ομάδας. Η μελέτη έχει εγκριθεί από την επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου (No: 191/7/6-4-13) καθώς και του Πανεπιστημίου Κρήτης (No:13/7-5-12).

2.3. Υλικό και Διαδικασίες Συλλογής Δεδομένων

2.3.1. Κοινωνικο-Δημογραφικά Στοιχεία

Πραγματοποιήθηκε η καταγραφή των ακόλουθων κοινωνικο-δημογραφικών και κλινικών δεδομένων: φύλο, ηλικία, έτη εκπαίδευσης, οικογενειακή κατάσταση, ηλικία κατά τη διάγνωση του ΣΕΛ, διάρκεια της νόσου και φαρμακευτική αγωγή που ο εκάστοτε συμμετέχων λαμβάνει κατά την στιγμή συμμετοχής του στην μελέτη.

2.3.2. Κλινικοί Δείκτες

Εξετάστηκαν οι εξής κλινικοί δείκτες

Ενεργοποίηση Νόσου: Δείκτης SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index˙ Bombardier et al., 1992).

Προκαλούμενη Βλάβη: Δείκτης SDI-SLICC-ACR Damage Index (SDI˙ Systemic Lupus International Collaborating Clinics Index˙ Gladman et al., 1996).

2.3.3. Κλίμακες Αυτό-αναφοράς

- Fatigue Severity Scale (FSS): Αξιολόγηση συμπτωμάτων *Κόπωσης* και των επιπτώσεων αυτών στην καθημερινή ζωή των ασθενών κατά τη διάρκεια της προηγηθείσας εβδομάδας. Βαθμολογίες 5 κι άνω (cutoff) θεωρούνται ενδεικτικές για κλινικά σημαντική συμπτωματολογία κόπωσης (Ferentinos et al., 2011; Krupp et al., 1989). Ο δείκτης εσωτερικής συνοχής Cronbach's alpha για την κλίμακα αυτή υπολογίστηκε .87.
- Αναλογική κλίμακα 10-σημείων: αξιολόγηση του μέσου πόνου που οι ασθενείς βιώνουν κατά την τελευταία περίοδο πριν από την αξιολόγηση. Η κλίμακα κυμαίνεται από το 1 (καθόλου πόνος) ως το 10 (αφάνταστα μεγάλος πόνος).
- Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS): Ποσοτική εκτίμηση συμπτωμάτων *Άγχους* και *Κατάθλιψης* των ασθενών (Michopoulos et al., 2008; Zigmond & Snaith, 1983). Βαθμολογίες 8 κι άνω (cutoff) θεωρούνται ενδεικτικές για κλινικά σημαντικά συμπτώματα άγχους ή κατάθλιψης (Bjelland et al., 2002). Ο δείκτης εσωτερικής συνοχής Cronbach's alpha για την υποκλίμακα του άγχους προσδιορίστηκε .85 ενώ ο αντίστοιχος δείκτης για την υποκλίμακα της Κατάθλιψης ήταν .84.

2.4. Ανάλυση Δεδομένων

Τα δεδομένα αναλύθηκαν με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS (IBM SPSS Statistics, IBM Corporation) έκδοση 22.0. Πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις *περιγραφικής στατιστικής* (προσδιορισμός Μέσων Όρων και Τυπικής Απόκλισης, Διαμέσου και Διατεταρτημοριακού Εύρους, Εύρους Τιμών, Απόλυτων και Σχετικών Συχνοτήτων) καθώς και *επαγωγικής στατιστικής*. Συγκεκριμένα, για τους σκοπούς της παρούσας εργασίας, προσδιορίσθηκαν συντελεστές συνάφειας (Spearman Rho) και

διεξήχθησαν αναλύσεις πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης, X^2 και κριτηρίου t-test. Τέλος, πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις διαμεσολάβησης (mediation analyses) για τις οποίες χρησιμοποιήθηκε η μακροεντολή για το πρόγραμμα PROCESS έκδοση 4.0 (Hayes, 2017). Σε όλες τις αναλύσεις, η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε σε επίπεδο $p < 0.05$.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1. Κοινωνικο-Δημογραφικά & Κλινικά Χαρακτηριστικά Ασθενών

Τα κοινωνικο-δημογραφικά και κλινικά στοιχεία των οποίων παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Δημογραφικά & Κλινικά Χαρακτηριστικά Ασθενών με ΣΕΛ

Ηλικία σε έτη, Μ.Ο. (Τ.Α.)	44.89 (10.02)	22-65
Διάρκεια Νόσου σε έτη, Μ.Ο. (Τ.Α.)	2.50 (2.65)	.02-14.09
Γυναίκες, n (%)	78 (95.1%)	
Εκπαίδευση (έτη), Μ.Ο. (Τ.Α.)	12.01 (3.97)	2-21
Οικογενειακή Κατάσταση		
Άγαμος, n (%)	8 (9.8%)	
Έγγαμος, n (%)	5 (6.1%)	
Με παιδιά, n (%)	59 (72%)	
Διαζευγμένος, n (%)	8 (9.8%)	
Χήρος, n (%)	2 (2.4%)	
Απασχόληση		
Γραφείου, n (%)	15 (18.8%)	
Χειρωνακτική, n (%)	35 (43.8%)	
Μικτή, n (%)	30 (37.5%)	
Οικονομική Κατάσταση (αυτό-αναφορά)		
Φτωχή, n (%)	23 (28.4%)	
Μεσαία, n (%)	45 (55.6%)	
Καλή, n (%)	10 (12.3%)	
Πολύ καλή, n (%)	3 (3.7%)	
Συνταξιοδότηση, n (%)	10 (12.2%)	
SLEDAI-2K, Μ.Ο. (Τ.Α.)	4.36 (2.78)	0-11
SDI, Διάμεσος (Δ.Τ.Ε.)	.00 (.00)	.00-1.00
Γλυκοκορτικοειδή (τρέχουσα χρήση), n (%)	40 (49.4%)	
Βιολογική Θεραπεία, n (%)	4 (4.9%)	
Ανοσοκατασταλτικά, n (%)	74 (91.4%)	
Ψυχοτρόπα Φαρμ. Αγωγή, n (%)	25 (31.3%)	
Φαρμακευτική Αγωγή Πόνου, n (%)	8 (9.8%)	

SLICC – SDI= Systemic Lupus International Cooperating Clinics - Damage Index, SLEDAI (2K)= SLE Disease Activity Index, Μ.Ο.= Μέσος Όρος, Τ.Α.= Τυπική Απόκλιση, Δ.Τ.Ε.= Διατεταρτημοριακό Εύρος

3.2. Συσχετίσεις Κόπωση με άλλες Μεταβλητές Ενδιαφέροντος

Διενεργήθηκε ανάλυση συσχέτισης μεταξύ των εξεταζόμενων μεταβλητών (βλ. Πίνακα 2). Καθώς επιμέρους από τις εξεταζόμενες μεταβλητές είναι τακτικής κλίμακας επιλέχθηκε η χρήση του συντελεστή Spearman Rho. Η ανάλυση

προσδιόρισε σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της Κόπωσης (FSS) και των μεταβλητών Πόνου, Κατάθλιψης & Άγχους (HADS) ($p < .01$).

Δεν προσδιορίστηκαν, εντούτοις, σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της Κόπωσης και της Ηλικίας ($p = .759$), της διάρκειας της Νόσου ($p = .120$), της Ενεργοποίησης (SLEDAI-2K) ($p = .258$) και της Βλάβης από τη Νόσο ($p = .500$). Κατά συνέπεια, λόγω της απουσίας στατιστικά σημαντικών συσχετίσεων καμία από τις μεταβλητές αυτές δεν αξιοποιήθηκε για περαιτέρω αναλύσεις.

Πίνακας 2: Διμεταβλητές συσχετίσεις Spearman Rho μεταξύ των μεταβλητών: Κόπωση, Ηλικία, Διάρκεια Νόσου, Ενεργοποίηση & Βλάβη Νόσου, Πόνος, Κατάθλιψη & Άγχος.

		M.O. (T.A.)	1	2	3	4	5	6	7	8
1.	Κόπωση (FSS)	4.85 (1.36)	-							
2.	Ηλικία	44.59 (9.81)	-.034	-						
3.	Διάρκεια Νόσου	2.50 (2.65)	-.214	.117	-					
4.	Ενεργοποίηση (SLEDAI)	4.36 (2.78)	.126	-.057	-.296*	-				
5.	Βλάβη (SDI)	.00 (.00)†	.076	.224*	.321*	.011	-			
6.	Πόνος (VAS)	5.10 (2.78)	.524**	.162	-.155	.051	.277*	-		
7.	Κατάθλιψη (HADS)	8.25 (5.03)	.583**	.148	-.160	-.011	.151	.505**	-	
8.	Άγχος (HADS)	10.56 (4.87)	.541**	.135	-.040	.002	.216	.351**	.600**	-

†Τιμές Διαμέσου και Διατεταρτημοριακού Εύρους, * $p < .05$, ** $p < .01$, FSS= Fatigue Severity Scale, SLEDAI (2K)= SLE Disease Activity Index, SDI-SLICC= Systemic Lupus International Cooperating Clinics - Damage Index,VAS (Ένταση πόνου κατά τη διάρκεια της τελευταίας περιόδου σε 10βάθμια αναλογική κλίμακα με την βαθμολογία 10 να αντιστοιχεί στη χειρότερη ένταση), HADS= Hospital Anxiety and Depression Scale

3.3. Επιδράσεις Πόνου, Κατάθλιψης και Άγχους στην Κόπωση (Αναλύσεις Παλινδρόμησης).

Η συλλογική επίδραση του Πόνου, της Κατάθλιψης και του Άγχους στην Κόπωση εξετάστηκε με Ανάλυση Πολλαπλής Παλινδρόμησης [μέθοδος enter (Πίνακας 3)]. Οι τρεις ανεξάρτητες μεταβλητές φάνηκαν να εξηγούν συλλογικά το 49% της συνολικής διακύμανσης της Κόπωσης $R^2 = .493$, $F(_{3,74}) = 23.971$, $p < .001$. Ο Πόνος αποδείχτηκε η μεταβλητή με τον μεγαλύτερο συντελεστή επίδρασης ($\beta = .164$, 95% *CI*= .070 - .259 , $p < .001$), ακολουθούμενος από το Άγχος ($\beta = .084$, 95% *CI*= .025 - .142, $p = .006$) και την Κατάθλιψη ($\beta = .064$, 95% *CI*= .004 - .123, $p = .037$).

Πίνακας 3: Μοντέλο Πολλαπλής Γραμμικής Παλινδρόμησης για την Κόπωση

	R^2	β	95% *CI*	*p*
Μεταβλητές	.493			
Πόνος (VAS)		.164	.070 - .259	.001
Άγχος (HADS)		.084	.025 - .142	.006
Κατάθλιψη (HADS)		.064	.004 - .123	.037

VAS (Ένταση πόνου κατά τη διάρκεια της τελευταίας περιόδου σε 10βάθμια αναλογική κλίμακα με την βαθμολογία 10 να αντιστοιχεί στη χειρότερη ένταση), HADS= Hospital Anxiety and Depression Scale.

3.4. Διαφορές μεταξύ Ασθενών με και χωρίς Κόπωση

Προκειμένου να επιτευχθεί πληρέστερη κατανόηση της αλλεπίδρασης της κόπωσης με τις μεταβλητές ενδιαφέροντος πραγματοποιήθηκαν οι έλεγχοι *t-test* και X^2 για την σύγκριση ασθενών με και χωρίς κόπωση. Για τις ανάγκες της ανάλυσης αυτής δημιουργήθηκαν δύο ομάδες ασθενών με βάση τη βαθμολογία τους στην κλίμακα Fatigue Severity Scale. Λήφθηκε υπόψη η βαθμολογία cutoff ≥5 (Ferentinos et al., 2011; Krupp et al., 1989) βάσει τις οποίες προσδιορίστηκαν *n*= 41 ασθενείς ΣΕΛ με κόπωση και *n*= 22 χωρίς (19 ασθενείς δεν είχαν επαρκή δεδομένα για την ένταξή τους σε μια από τις δύο ομάδες). Για τις ανάγκες των αναλύσεων X^2, δημιουργήθηκαν επιπρόσθετα ομάδες ασθενών ΣΕΛ με και χωρίς κατάθλιψη και άγχος, λαμβάνοντας υπόψη τη βαθμολογία cutoff ≥8 (Bjelland et al., 2002).

Πίνακας 4: Σύγκριση ασθενών ΣΕΛ με και χωρίς κόπωση ως προς την ενεργοποίηση νόσο, τον πόνο, την κατάθλιψη και το άγχος.

Μεταβλητές	Ασθενείς ΣΕΛ		*t*	*p*	*d*
	Με Κόπωση (*n*= 41)	Χωρίς Κόπωση (*n*= 22)			
Ενεργοποίηση (SLEDAI-2K)	4.56 (2.94)	4.04 (2.83)	.67	.505	.04
Πόνος (VAS) – τελευταίας περιόδου	6.15 (2.45)	2.85 (2.55)	4.89	**<.001**	.33
Κατάθλιψη (HADS)	10.70 (4.03)	3.68 (3.56)	6.82	**<.001**	.32
Ασθενείς με βαθμολογία ≥8 points*, n(%)	21 (33.9%)	1 (1.6%)		**<.001**	
Άγχος (HADS)	12.97 (4.22)	7.22 (4.82)	4.86	**<.001**	.45
Ασθενείς με βαθμολογία ≥8 points*, n(%)	30 (48.4%)	7 (11.3%)		**.001**	

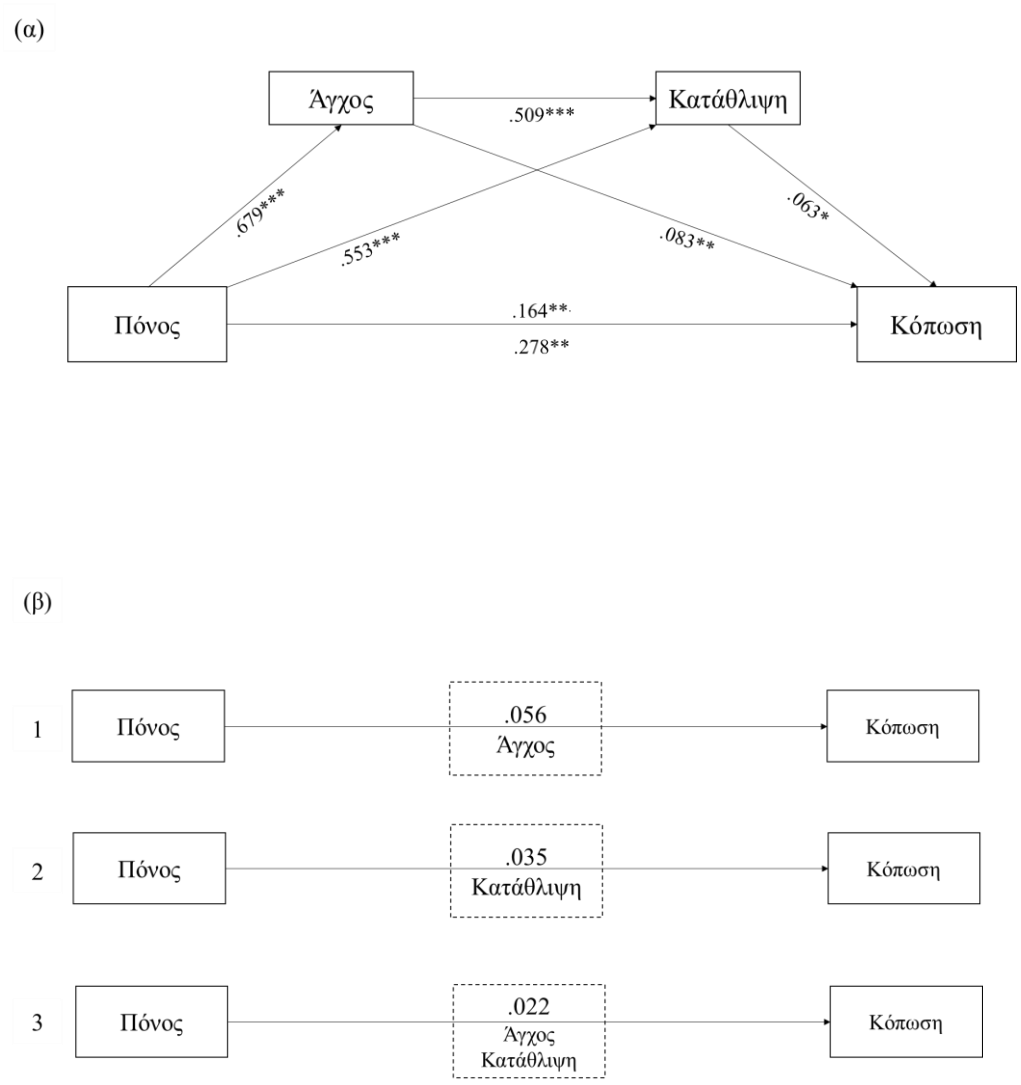
IQR= Interquartile Range/ Διατεταρτημοριακό Εύρος * Συγκρίσεις με Chi-square

Όπως φαίνεται στον πίνακα 4, οι δύο νέες ομάδες ασθενών με ΣΕΛ δεν φάνηκε να διαφέρουν ως προς την ενεργοποίηση της νόσου (*p*= .505). Ωστόσο, οι ασθενείς με ΣΕΛ φάνηκε να έχουν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα πόνου (M.O.= 6.15 vs. 2.86• *p*< .001), υψηλότερα αυτό-αναφερόμενα επίπεδα κατάθλιψης (M.O.= 10.70 vs. 3.68• *p*< .001) και άγχους (M.O.= 12.97 vs. 7.22• *p*< .001), με μέτρια μεγέθη επίδρασης

και για τις τρείς μεταβλητές (Cohen, 2013). Ειδικά, ως προς τις δύο τελευταίες μεταβλητές οι ασθενείς με κόπωση φάνηκε να έχουν μεγαλύτερο επιπολασμό της συμπτωματολογίας της κατάθλιψης (33.9% vs. 1.6%• $p< .001$) όπως και του άγχους (48.4% vs. 11.3%• $p= .001$).

3.5. Αναλύσεις Διαμεσολάβησης

Προκειμένου να εξεταστεί αν οι μεταβλητές ψυχικής υγείας (κατάθλιψη και άγχος) διαμεσολαβούν τη σχέση των δύο άλλων μεταβλητών (που συχνά θεωρούνται αμιγώς σωματικά συμπτώματα) αξιοποιήθηκε η ανάλυση διαμεσολάβησης με τη μακροεντολή PROCESS έκδοση 4.0 (Hayes, 2017). Συγκεκριμένα αξιοποιήθηκε το μοντέλο 6 για τη συμπερίληψη δύο διαμεσολαβητικών μεταβλητών (M_1= Άγχος, M_2= Κατάθλιψη) με ανεξάρτητη μεταβλητή (*X*) τον πόνο και εξαρτημένη μεταβλητή (*Y*) την κόπωση. Όπως παρουσιάζεται στο *Γράφημα 1*, η ανάλυση προσδιόρισε σημαντικές άμεσες ($b= .164$, $t= 3.464$, $p <.001$) και συνολικές επιδράσεις ($b= .278$, $t= 5.914$, $p<.001$) του Πόνου (X) στην Κόπωση (Y). Παράλληλα, προσδιορίσθηκαν τρείς στατιστικά σημαντικές έμμεσες επιδράσεις μέσω του Άγχους (Μ• $b=.056$, *BCa CI* [.006, .123]), της Κατάθλιψης (Μ• $b=.035$, *BCa CI* [.006, .065]) καθώς και της διαδρομής Άγχος → Κατάθλιψη (Μ• $b=.022$, *BCa CI* [.003, .056]).



Γράφημα 1: Αποτελέσματα μοντέλου διαδρομής για τη διαμεσολάβηση της σχέσης μεταξύ Πόνου και Κόπωσης. (α) Παρουσιάζονται η άμεση κι η συνολική επίδραση (πάνω και κάτω από το βέλος, αντίστοιχα) καθώς και τα επιμέρους μονοπάτια μεταξύ των μεταβλητών., (β) Παρουσιάζονται οι στατιστικά σημαντικές έμμεσες επιδράσεις. Εμφανίζονται οi μη τυποποιημένοι συντελεστές παλινδρόμησης. *$p < .05$., **$p < .01$, ***$p < .001$.

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η κόπωση παραμένει ένα από τα συμπτώματα με τη φτωχότερη αντιμετώπιση για τους ασθενείς με ΣΕΛ (Andayani et al., 2022; Azizoddin et al., 2019; Kawka et al., 2021; Schmeding & Schneider, 2013). Μάλιστα, είναι ένα από τα συμπτώματα που βιώνεται συστηματικά από την συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών αυτών. Το δεδομένο αυτό αντανακλάται και στα ευρήματα της παρούσας έρευνας αφού περίπου το 65% των ασθενών σημείωσε βαθμολογία πάνω από το θεσπισμένο κλινικό όριο για την κόπωση. Κατά συνέπεια, η ακριβέστερη κατανόηση των μηχανισμών της κόπωσης σε αυτή την ομάδα ασθενών, δύναται να βοηθήσει στην ανάπτυξη καταλληλότερων κι αποτελεσματικότερων παρεμβάσεων για την αντιμετώπιση της.

Με βάση τα ευρήματα μιας σειράς άλλων μελετών (Da Costa et al., 2006; Saputro et al., 2019), υποθέσαμε ότι η ενεργοποίηση της νόσου θα επηρέαζε τα αυτοαναφερόμενα επίπεδα κόπωσης. Ωστόσο, αυτό δεν επαληθεύθηκε από τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας αφού η ενεργοποίηση δεν φάνηκε να συσχετίζεται με την κόπωση. Απουσία σχετικής επίδρασης της ενεργοποίησης όπως και της βλάβης από τη νόσο προσδιόρισε και μια προγενέστερη πολυεθνική μελέτη κοόρτης ασθενών με ΣΕΛ (Burgos et al., 2009). Το εύρημα μας αυτό είναι παρόμοιο με εκείνο των Azizoddin et al. (2019), οι οποίοι εξέτασαν 116 ασθενείς με ΣΕΛ χωρίς συννοσηρότητα ινομυαλγίας. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς με ΣΕΛ στη συγκεκριμένη έρευνα είχαν συγκρίσιμα επίπεδα ενεργοποίησης σε σχέση με τους ασθενείς της παρούσας μελέτης. Αντίστοιχα αποτελέσματα απουσίας επίδρασης της ενεργοποίησης νόσου ανέδειξαν δύο πρόσφατες έρευνες σε 73 (Andayani et al., 2022) και 348 (Monahan et al., 2021) ασθενείς με ΣΕΛ. Μάλιστα, και στις δύο αυτές έρευνες συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με ένα μεγάλο εύρος ενεργοποίησης της νόσου. Ως εκ τούτου, φαίνεται ότι η απουσία επίδρασης δεν αφορά μόνο τους ασθενείς με χαμηλή ενεργοποίηση, όπως είναι στην πλειοψηφία τους οι ασθενείς που συμμετείχαν στην παρούσα έρευνα. Επομένως, η αξιολόγηση και η κατάλληλη διαχείριση της κόπωσης θα πρέπει να εφαρμόζονται ανεξάρτητα από το επίπεδο της ενεργοποίησης νόσου και ως εκ τούτου στόχος της θεραπείας δεν μπορεί να είναι απλά η χαμηλή ενεργοποίηση (Fanouriakis et al., 2019).

Αντίθετα, ο πόνος, η κατάθλιψη και το άγχος βρέθηκαν να εξηγούν σημαντικό μέρος της διακύμανσης των συμπτωμάτων κόπωσης που σημειώθηκαν στους ασθενείς ΣΕΛ της παρούσας μελέτης, εύρημα που έρχεται σε συμφωνία με άλλες επιμέρους έρευνες (Azizoddin et al., 2019; Burgos et al., 2009; Jump et al., 2005;

Tam et al., 2008; Waldheim, Elkan, Pettersson, et al., 2013). Ειδικότερα, όσον αφορά τον πόνο, πρόσφατη έρευνα (Chalhoub & Luggen, 2022) προσδιόρισε ότι 88.8% των ασθενών ΣΕΛ παραπονέθηκαν για συμπτωματολογία πόνου ενώ 44% εξ' αυτών αντιμετώπισαν μέτρια ως σοβαρά επίπεδα πόνου (≥ 4) όπως αυτά αξιολογήθηκαν σε μια αναλογική 10-βάθμια κλίμακα, αντίστοιχη με αυτή που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη. Σε συνάρτηση με τα αποτελέσματα αυτά, τα παρόντα ευρήματα αποκαλύπτουν ότι οι ασθενείς με κόπωση είχαν μέτρια με σοβαρά επίπεδα πόνου, αφού κατά μέσο όρο σημείωσαν βαθμολογία ανώτερη του 5 στην 10βάθμια αναλογική κλίμακα. Η αλληλεπίδραση του πόνου και της κόπωσης έχει τεκμηριωθεί και σε άλλες χρόνιες ασθένειες, αυτό-άνοσης αιτιολογίας όπως είναι για παράδειγμα η ρευματοειδής αρθρίτιδα (Pollard et al., 2006; Van Dartel et al., 2013), η σπονδυλαρθρίτιδα (Stebbings et al., 2014), η πολλαπλή σκλήρυνση (Shahrbanian et al., 2016) κι ο καρκίνος (Baden et al., 2020; Laird et al., 2011; Liu et al., 2023) μεταξύ άλλων. Στην πλειοψηφία αυτών των μελετών αναφέρεται ότι ο πόνος και η κόπωση πιθανά συμμετέχουν σε ένα συνεχές ανατροφοδοτικό σύστημα που το ένα επιφέρει το άλλο, χωρίς να υπάρχει μία μονόδρομη σχέση αιτίου-αιτιατού.

Ο επιπολασμός του άγχους και της κατάθλιψης στους ασθενείς ΣΕΛ με σημαίνουσα συμπτωματολογία κόπωσης στην παρούσα έρευνα είναι συγκρίσιμος με τα ποσοστά που παρουσιάστηκαν σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση, η οποία, επίσης, βασίστηκε στο HADS, δηλαδή στο ψυχομετρικό εργαλείο με το οποίο αξιολογήθηκαν οι σχετικές μεταβλητές στην παρούσα έρευνα (Zhang et al., 2017). Για μία πληρέστερη κατανόηση του επιπολασμού αυτού, αξίζει να σημειωθεί ότι ο επιπολασμός των συμπτωμάτων κατάθλιψης κι άγχους, στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας στη χώρα μας είναι 6.5% και 15%, αντίστοιχα (Gater et al., 1998).

Όπως κι η παρούσα έρευνα, μια μελέτη 127 ασθενών με ΣΕΛ προσδιόρισε συμβολή του πόνου και της κατάθλιψης (όπως και της κοινωνικής υποστηριξης) στην κόπωση αλλά απουσία συνεισφοράς της ενεργοποίησης νόσου, της φαρμακευτικής αγωγής και του αντιλαμβανόμενου stress (Jump et al., 2005). Οι ασθενείς της μελέτης αυτής είχαν χαμηλότερα επίπεδα πόνου και ενεργοποίησης νόσου συγκριτικά με τους ασθενείς της παρούσας μελέτης. Παρόμοια, ασθενείς με ΣΕΛ που αναφέρουν υψηλότερα επίπεδα πόνου, φάνηκαν να έχουν κατ' αντιστοιχία και υψηλότερα επίπεδα κόπωσης συγκριτικά με ασθενείς που ανέφεραν χαμηλότερα επίπεδα πόνου (Waldheim, Elkan, Pettersson, et al., 2013). Παρόμοια αποτελέσματα είχε και η προαναφερθείσα έρευνα των Azizoddin et al. (2019) που βρήκε ότι ο πόνος, η κατάθλιψη και το στρες αλλά όχι η ενεργοποίηση της νόσου επηρεάζουν την κόπωση

σε ασθενείς με ΣΕΛ. Οι Andayani et al. (2022) εφαρμόζοντας μια μεθοδολογία διαφορετική από αυτή της παρούσας έρευνας βρήκαν, επίσης, ότι τα συμπτώματα ψυχοπαθολογίας (συμπεριλαμβανομένων του άγχους και της κατάθλιψης) επηρεάζουν την κόπωση ανεξάρτητα από τα επίπεδα ενεργοποίησης της νόσου. Μάλιστα, ο επιπολασμός τόσο της κατάθλιψης, όσο και του άγχους σε αυτή τη μελέτη ήταν μικρότερος από τους αντίστοιχους της παρούσας μελέτης κι άρα τα δικά μας αποτελέσματα δεν φαίνεται να εξηγούνται λόγω του υψηλού επιπολασμού των περιπτώσεων ψυχοπαθολογίας στο παρόν δείγμα. Ειδικότερα αναφορικά με το άγχος, οι Arnaud et al. (2021) το εντάσσουν σε κάθε μία από τις τρεις διαφορετικές κατηγορίες ασθενών με ΣΕΛ με συμπτωματολογία κόπωσης.

Η επίδραση της κατάθλιψης και του άγχους στην κόπωση πιθανά οφείλεται και στην σύνδεση που υπάρχει στη συμπτωματολογία των φαινομένων αυτών. Για παράδειγμα, σύμφωνα με την 5η έκδοση του «Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου Ψυχικών Διαταραχών» η κόπωση ή απώλεια ενέργειας αναφέρεται ως σύμπτωμα επιμέρους καταθλιπτικών και αγχωδών διαταραχών (American Psychiatric Association & Association, 2013). Ωστόσο, η κόπωση μπορεί να υπάρχει και ως διακριτή οντότητα χωρίς να συνοδεύεται από τα συμπτώματα της κατάθλιψης ή/και του άγχους (Azizoddin et al., 2019). Μάλιστα, μια προσεχτική ματιά στα ερωτηματολόγια που χρησιμοποιήθηκαν για τις τρεις αυτές μεταβλητές εύκολα προσδιορίζει απουσία αλληλοεπικάλυψης των επιμέρους ερωτήσεων/προτάσεων τους.

Κατά παρόμοιο, τρόπο είναι πιθανό οι διαστρεβλώσεις που εκδηλώνονται σε επίπεδο σκέψεων στο άγχος και την κατάθλιψη (Beck, 1979, 2002; Beck & Clark, 1997; Matthews & Funke, 2006) να επηρεάζουν τον τρόπο που αντιλαμβάνονται οι ασθενείς άλλα επιμέρους συμπτώματα όπως είναι αυτά της κόπωσης. Αντίστοιχα, είναι πιθανό να επιφέρουν μια παραπάνω απόσυρση από σωματική άσκηση/ενεργοποίηση (συγκριτικά με αυτό που επιφέρει η ασθένεια από μόνη της), μειώνοντας κατά αυτό τον τρόπο τα οφέλη που μπορεί να έχει η σωματική άσκηση ενάντια στην κόπωση (Avaux et al., 2016; Tench et al., 2002; Wu et al., 2017; Yuen et al., 2011). Με άλλα λόγια, λιγότερα συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης μπορεί να συμβάλουν σε καλύτερη αντίληψη της σωματικής λειτουργικότητας (π.χ. κόπωση), η οποία με τη σειρά της μπορεί να επιφέρει περαιτέρω σωματική ενεργοποίηση κι μέσω ενός θετικού κύκλου ανατροφοδότησης να οδηγεί σε περαιτέρω μείωση του άγχους και της κατάθλιψης.

Μια ακόμα πιθανή εξήγηση μπορεί να σχετίζεται με τη διαχείριση της νόσου. Μια πρόσφατη μελέτη υπογράμμισε ότι η επιμονή της κατάθλιψης και του άγχους, παρά την παρατηρούμενη βελτίωση στην ενεργοποίηση της νόσου, δύναται να προκαλέσει δυσκολίες στη συμμόρφωση με τη θεραπεία (Nikoloudaki et al., 2022). Επιπρόσθετα τα συμπτώματα ψυχοπαθολογίας έχουν βρεθεί να συνεισφέρουν σε πιο δυσμενείς αντιλήψεις για την υγεία και σε άλλους πληθυσμούς ασθενών (Faller et al., 2010). Το άγχος, ειδικά, έχει συσχετιστεί με συμπεριφορές αποφυγής που μπορεί να αφορούν και αποφυγή θεραπευτικών διαδικασιών (Vika et al., 2008). Επομένως, βελτίωση στα συμπτώματα ψυχοπαθολογίας δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερη διαχείριση της νόσου και συμμόρφωση με τη θεραπεία, και κατ' επέκταση πιθανών σε βελτίωση των συμπτωμάτων κόπωσης.

Η έρευνα που αφορά τις επιδράσεις του άγχους σε ασθενείς με ρευματολογικά νοσήματα είναι περιορισμένη (Geenen et al., 2012; Lew et al., 2022; Newman & Mulligan, 2000) συγκριτικά με αυτήν που αφορά τις επιδράσεις της κατάθλιψης (Kellahan et al., 2021). Συν τοις άλλοις, η αξιολόγηση των συμπτωμάτων ψυχικής υγείας είτε συχνά παραμελείται, είτε πραγματοποιείται επιφανειακά στην καθημερινή κλινική ρευματολογική πράξη (Al-Homood et al., 2017; Beckerman et al., 2011; Chalhoub & Luggen, 2022; Fonseca et al., 2014). Εντούτοις, επιμέρους ψυχοθεραπευτικές παρεμβάσεις έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές για την διαχείριση της ψυχικής υγείας (Conceição et al., 2019; Greco et al., 2004; Navarrete-Navarrete, Peralta-Ramírez, Sabio-Sánchez, et al., 2010) αλλά και για την διαχείριση της σωματικής ευεξίας (Navarrete-Navarrete, Peralta-Ramírez, Sabio, et al., 2010) στον πληθυσμό ασθενών με φλεγμονώδη ρευματολογικά νοσήματα. Μάλιστα, πολλά θεωρητικά μοντέλα προτείνουν ότι τα σωματικά και τα ψυχικά συμπτώματα είναι συχνά αλληλένδετα και επομένως θα μπορούσαν να κατανοηθούν μέσω ενός ενιαίου βιοψυχοκοινωνικού μοντέλου, το οποίο με τη σειρά του θα μπορούσε να καθοδηγήσει κατάλληλα προσαρμοσμένες παρεμβάσεις (Geenen & Dures, 2019).

4.1. Δυνατά Σημεία Παρούσας Μελέτης

Ένα από τα πλεονεκτήματα της παρούσας μελέτης αφορά το καλά χαρακτηρισμένο δείγμα ασθενών με ΣΕΛ, με τη διάγνωση να βασίζεται τόσο στην εκτίμηση ειδικών ρευματολόγων, όσο και σε καλά θεσπισμένα διαγνωστικά κριτήρια (Hochberg, 1997; Petri et al., 2012). Επιπρόσθετα, από το τελικό δείγμα ασθενών αποκλείστηκαν ασθενείς με νευροψυχιατρική συνδρομή (ΝΨΣΕΛ) με τη διάγνωση να βασίζεται και πάλι τόσο στην εκτίμηση των ειδικών ρευματολόγων όσο και σε μια

ενδελεχή διαδικασία κατηγοριοποίησης όπως αυτή ορίζεται από την Ιταλική Επιτροπή για το Μοντέλο Απόδοσης στο ΝΨΣΕΛ (Bortoluzzi et al., 2017; Bortoluzzi et al., 2015; Govoni & Bortoluzzi, 2017). Μάλιστα, όλες οι διαγνώσεις επαναξιολογήθηκαν αναδρομικά μέσω της ανασκόπησης των ιστορικών των ασθενών και της παρακολούθησης της κλινικής τους πορείας. Ο αποκλεισμός των ασθενών με ΝΨΣΕΛ επιλέχθηκε ως μία μέθοδος περιορισμού πιθανής εμπλοκής του νευρικού συστήματος στη υπό διερεύνηση συμπτωματολογία.

Η ενεργοποίηση της νόσου μετρήθηκε με το δείκτη SLEDAI, ο οποίος αποσαφηνίζει την ενεργοποίηση της νόσου συγκαταλέγοντας 24 διαφορετικά κριτήρια που αφορούν την εκδήλωση συμπτωμάτων σε συγκεκριμένα οργανικά συστήματα, βασιζόμενος σε εργαστηριακά αποτελέσματα και στην κλινική εξέταση που προκύπτει από ειδικευόμενους ή ειδικούς Ρευματολόγους. Επιπλέον, όλα τα ερωτηματολόγια αυτό-αναφοράς που αξιοποιήθηκαν είναι σταθμισμένα στον Ελληνικό πληθυσμό με καλά τεκμηριωμένες ψυχομετρικές ιδιότητες.

Επιπρόσθετα, η σχέση της κόπωσης με τις υπόλοιπες μεταβλητές τεκμηριώθηκε με την αξιοποίηση τεσσάρων διαφορετικών στατιστικών ελέγχων (ανάλυση συσχέτισης, έλεγχοι *t* και x^2, πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση και ανάλυση διαμεσολάβησης) προκειμένου να παραχθούν κατά το δυνατόν ασφαλέστερα συμπεράσματα.

4.2. Περιορισμοί της Παρούσας Μελέτης και Προτάσεις για Μελλοντική Έρευνα.

Ένας από τους βασικούς περιορισμούς της παρούσας μελέτης αφορά το μέγεθος του δείγματος καθώς και ότι αυτό αποτελούνταν αποκλειστικά από καυκάσιους ασθενείς και στην συντριπτική πλειοψηφία τους γυναίκες. Το μέγεθος του δείγματος δύναται να αιτιολογηθεί βάσει του γενικότερου επιπολασμού του ΣΕΛ στο γενικό πληθυσμό (Gergianaki et al., 2017) καθώς και βάσει των αυστηρών κριτηρίων που εφαρμόστηκαν για την επιλογή των συμμετεχόντων. Βέβαια, το μέγεθος του δείγματος είναι συγκρίσιμο με αυτό άλλων σχετικών μελετών για την κόπωση στον ΣΕΛ και επέτρεψε επαρκή στατιστική ισχύ για τις αναλύσεις που αξιοποιήθηκαν. Μελλοντικές έρευνες θα μπορούσαν να στοχεύσουν σε μεγαλύτερα, ενδεχομένως πολυπολιτισμικά δείγματα καθώς και σε μεγαλύτερη συμπερίληψη ανδρών. Ο ερευνητικός σχεδιασμός θα μπορούσε να ενισχυθεί με την συμπερίληψη ομάδας ελέγχου (υγιών μαρτύρων).

Επιπρόσθετος περιορισμός αφορά την αξιολόγηση της κόπωσης, του πόνου καθώς και του άγχους και της κατάθλιψης μόνο βάσει κλιμάκων αυτοαναφοράς. Μελλοντικές έρευνες θα μπορούσαν να συμπεριλάβουν πιο αντικειμενικές μετρήσεις, εκτιμήσεις από το ιατρικό και το νοσηλευτικό προσωπικό, ή /και δεδομένα από συνεντεύξεις. Μάλιστα, η σχέση αυτών των μεταβλητών θα μπορούσε να τεκμηριωθεί σαφέστερα μέσω ενός διαχρονικού ερευνητικού σχεδίου, αφού η παρούσα μέτρηση είναι συγχρονική με την μέτρηση των μεταβλητών να γίνεται κατά την ίδια χρονική φάση.

Τέλος, περιορισμός είναι κι η απουσία συμπερίληψης άλλων ανεξάρτητων μεταβλητών. Παρόλο που ο πόνος, η κατάθλιψη και το άγχος βρέθηκαν να εξηγούν το 50% συνολικής διακύμανσης της κόπωσης, η βιβλιογραφία αναφέρει και πλήθος άλλων παραγόντων (π.χ, διάγνωση ινομυαλγίας και γενικότερη συννοσηρότητα, φαρμακευτική αγωγή, διαταραχές ύπνου, συγκεκριμένα αυτοαντισώματα, ανεπάρκεια βιταμινών) που θα μπορούσαν να συμβάλουν (Kawka et al., 2021).

4.3. Συμπεράσματα και Συνεισφορά της Μελέτης στην Κλινική Πράξη.

Τα αποτελέσματα της μελέτης τονίζουν την αναγκαιότητα αξιολόγησης της κόπωσης αλλά και του πόνου καθώς και των συμπτωμάτων ψυχοπαθολογίας στους ασθενείς με ΣΕΛ κατά τη καθημερινή ρευματολογική πράξη. Επιπρόσθετα, υπογραμμίζουν τη σημασία της υιοθέτησης μιας βιοψυχοκοινωνικής προσέγγισης τόσο στο πλαίσιο της έρευνας για την κόπωση στους ασθενείς με ΣΕΛ, όσο και στο πλαίσιο της αποτελεσματικής αντιμετώπισης της σχετικής συμπτωματολογίας κατά την κλινική πράξη. Είναι πιθανόν, θεραπευτικά πρωτόκολλα που έχουν αποδειχτεί αποτελεσματικά για την αντιμετώπιση του πόνου (Greco et al., 2004) καθώς και του άγχους και της κατάθλιψης (Greco et al., 2004) στους ασθενείς με ΣΕΛ να μπορούν να επιφέρουν θετικές συνέπειες στη διαχείριση της κόπωσης στην ομάδα αυτή ασθενών. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης υπογραμμίζουν την ζωτική σημασίας της διερεύνησης και εγκαθίδρυσης τέτοιους είδους αποτελεσματικών πρωτοκόλλων για τη διαχείριση της κόπωσης στους ασθενείς με ΣΕΛ.

4. ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θερμές ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω στον επιβλέποντα καθηγητή μου, κ. Νίκο Ρίκο για όλη την καθοδήγηση που μου προσέφερε. Οφείλω, παράλληλα, να ευχαριστήσω και όλους τους καθηγητές μου στο Τμήμα Νοσηλευτικής του Ελληνικού Μεσογειακού Πανεπιστημίου (πρώην ΑΤΕΙ Κρήτης) για την συμπαράσταση τους όλα αυτά τα χρόνια των σπουδών μου.

Επιπρόσθετα, ευχαριστώ όλους όσους ενεπλάκησαν σε όλες τις φάσεις της έρευνας που οδήγησε στην συγγραφή της παρούσας πτυχιακής εργασίας και ιδιαίτερα τους ασθενείς που συμμετείχαν.

Το πιο μεγάλο ευχαριστώ το οφείλω στην οικογένειά μου για τη στήριξή τους σε όλες τις προσπάθειές μου.

5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Adamichou, C., Nikolopoulos, D., Genitsaridi, I., Bortoluzzi, A., Fanouriakis, A., Papastefanakis, E., Kalogiannaki, E., Gergianaki, I., Sidiropoulos, P., & Boumpas, D. T. (2020). In an early SLE cohort the ACR-1997, SLICC-2012 and EULAR/ACR-2019 criteria classify non-overlapping groups of patients: use of all three criteria ensures optimal capture for clinical studies while their modification earlier classification and treatment. *Annals of the rheumatic diseases*, *79*(2), 232-241.

Agmon-Levin, N., Mosca, M., Petri, M., & Shoenfeld, Y. (2012). Systemic lupus erythematosus one disease or many? *Autoimmunity reviews*, *11*(8), 593-595.

Ahn, G. E., & Ramsey-Goldman, R. (2012). Fatigue in systemic lupus erythematosus. *International journal of clinical rheumatology*, *7*(2), 217.

Ainiala, H., Loukkola, J., Peltola, J., Korpela, M., & Hietaharju, A. (2001). The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology*, *57*(3), 496-500.

Al-Homood, I. A., Omran, N. E., Alwahibi, A. S., Aldosoghy, M., Alharthy, A., & Aljohani, G. S. (2017). Depression in patients with systemic lupus erythematosus: a multicenter study. *Saudi Journal of Medicine & Medical Sciences*, *5*(3), 248.

American Psychiatric Association, A., & Association, A. P. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5* (Vol. 10). Washington, DC: American psychiatric association.

Andayani, S., Kumoroyekti, T., Pradana, K., & Hamijoyo, L. (2022). The association of psychosocial stressors and psychiatric disorders with fatigue in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*, *31*(12), 1491-1497.

Aringer, M., Costenbader, K., Daikh, D., Brinks, R., Mosca, M., Ramsey-Goldman, R., Smolen, J. S., Wofsy, D., Boumpas, D. T., & Kamen, D. L. (2019). 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & rheumatology*, *71*(9), 1400-1412.

Aringer, M., Dörner, T., Leuchten, N., & Johnson, S. (2016). Toward new criteria for systemic lupus erythematosus—a standpoint. *Lupus*, *25*(8), 805-811.

Arnaud, L., Mertz, P., Amoura, Z., Voll, R. E., Schwarting, A., Maurier, F., Blaison, G., Bonnotte, B., Poindron, V., & Fiehn, C. (2021). Patterns of fatigue and association with disease activity and clinical manifestations in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, *60*(6), 2672-2677.

Avaux, M., Hoellinger, P., Nieuwland-Husson, S., Fraselle, V., Depresseux, G., & Houssiau, F. A. (2016). Effects of two different exercise programs on chronic fatigue in lupus patients. *Acta Clinica Belgica*, *71*(6), 403-406. https://doi.org/10.1080/17843286.2016.1200824

Azizoddin, D. R., Gandhi, N., Weinberg, S., Sengupta, M., Nicassio, P., & Jolly, M. (2019). Fatigue in systemic lupus: the role of disease activity and its correlates. *Lupus*, *28*(2), 163-173.

Baden, M., Lu, L., Drummond, F. J., Gavin, A., & Sharp, L. (2020). Pain, fatigue and depression symptom cluster in survivors of prostate cancer. *Supportive Care in Cancer*, *28*, 4813-4824.

Beck, A. T. (1979). *Cognitive therapy of depression*. Guilford press.

Beck, A. T. (2002). Cognitive models of depression. *Clinical advances in cognitive psychotherapy: Theory and application*, *14*(1), 29-61.

Beck, A. T., & Clark, D. A. (1997). An information processing model of anxiety: Automatic and strategic processes. *Behaviour research and therapy*, *35*(1), 49-58.

Beckerman, N. L., Auerbach, C., & Blanco, I. (2011). Psychosocial dimensions of SLE: implications for the health care team. *Journal of multidisciplinary healthcare*, 63-72.

Bertsias, G. K., Pamfil, C., Fanouriakis, A., & Boumpas, D. T. (2013). Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: has the time come? *Nature Reviews Rheumatology*, *9*(11), 687-694.

Bingham, K. S., DiazMartinez, J., Green, R., Tartaglia, M. C., Ruttan, L., Su, J., Wither, J. E., Kakvan, M., Anderson, N., & Bonilla, D. (2021). Longitudinal relationships between cognitive domains and DEPRESSION and anxiety symptoms in systemic lupus erythematosus. Seminars in Arthritis and Rheumatism,

Bjelland, I., Dahl, A. A., Haug, T. T., & Neckelmann, D. (2002). The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale: an updated literature review. *Journal of psychosomatic research*, *52*(2), 69-77.

Bortoluzzi, A., Fanouriakis, A., Appenzeller, S., Costallat, L., Scirè, C. A., Murphy, E., Bertsias, G., Hanly, J., & Govoni, M. (2017). Validity of the Italian algorithm for the attribution of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: a retrospective multicentre international diagnostic cohort study. *BMJ open*, *7*(5), e015546.

Bortoluzzi, A., Scire, C. A., Bombardieri, S., Caniatti, L., Conti, F., De Vita, S., Doria, A., Ferraccioli, G., Gremese, E., & Mansutti, E. (2015). Development and validation of a new algorithm for attribution of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, *54*(5), 891-898.

Burgos, P. I., Alarcón, G. S., McGwin, G., Jr., Crews, K. Q., Reveille, J. D., & Vilá, L. M. (2009). Disease activity and damage are not associated with increased levels of fatigue in systemic lupus erythematosus patients from a multiethnic cohort: LXVII. *Arthritis Rheum*, *61*(9), 1179-1186. https://doi.org/10.1002/art.24649

Chalhoub, N. E., & Luggen, M. E. (2022). Depression-, Pain-, and Health-Related Quality of Life in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *International journal of rheumatology*, *2022*.

Chaurasia, N., Singh, A., Singh, I. L., Singh, T., & Tiwari, T. (2020). Cognitive dysfunction in patients of rheumatoid arthritis. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, *9*(5), 2219.

Clarke, A., Bloch, D., Danoff, D., & Esdaile, J. (1994). Decreasing costs and improving outcomes in systemic lupus erythematosus: using regression trees to develop health policy. *The Journal of rheumatology*, *21*(12), 2246-2253.

Cohen, J. (2013). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Routledge.

Cojocaru, M., Cojocaru, I. M., Silosi, I., & Vrabie, C. D. (2011). Manifestations of systemic lupus erythematosus. *Maedica*, *6*(4), 330.

Conceição, C. T. M., Meinão, I. M., Bombana, J. A., & Sato, E. I. (2019). Psychoanalytic psychotherapy improves quality of life, depression, anxiety and coping in patients with systemic lupus erythematosus: a controlled randomized clinical trial. *Advances in Rheumatology*, *59*.

Cornet, A., Andersen, J., Myllys, K., Edwards, A., & Arnaud, L. (2021). Living with systemic lupus erythematosus in 2020: a European patient survey. *Lupus science & medicine*, *8*(1), e000469.

Da Costa, D., Dritsa, M., Bernatsky, S., Pineau, C., Ménard, H. A., Dasgupta, K., Keschani, A., Rippen, N., & Clarke, A. E. (2006). Dimensions of fatigue in

systemic lupus erythematosus: relationship to disease status and behavioral and psychosocial factors. *The Journal of rheumatology*, *33*(7), 1282-1288.

Dall'Era, M., & Chakravarty, E. F. (2011). Treatment of mild, moderate, and severe lupus erythematosus: focus on new therapies. *Current rheumatology reports*, *13*(4), 308-316.

Dhanhani, A. M. A., Gignac, M. A., Su, J., & Fortin, P. R. (2009). Work disability in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research*, *61*(3), 378-385.

Eldeiry, D., Zandy, M., Tayer-Shifman, O. E., Kwan, A., Marzouk, S., Su, J., Bingham, K., & Touma, Z. (2020). Association between depression and anxiety with skin and musculoskeletal clinical phenotypes in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, *59*(11), 3211-3220.

Faller, H., Steinbüchel, T., Störk, S., Schowalter, M., Ertl, G., & Angermann, C. E. (2010). Impact of depression on quality of life assessment in heart failure. *International Journal of Cardiology*, *142*(2), 133-137.

Fanouriakis, A., Kostopoulou, M., Alunno, A., Aringer, M., Bajema, I., Boletis, J. N., Cervera, R., Doria, A., Gordon, C., & Govoni, M. (2019). 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*, *78*(6), 736-745.

Fanouriakis, A., Tziolos, N., Bertsias, G., & Boumpas, D. T. (2021). Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*, *80*(1), 14-25.

Ferentinos, P., Kontaxakis, V., Havaki-Kontaxaki, B., Dikeos, D., & Lykouras, L. (2011). Psychometric evaluation of the Fatigue Severity Scale in patients with major depression. *Quality of life research*, *20*(3), 457-465.

Figueiredo-Braga, M., Cornaby, C., Cortez, A., Bernardes, M., Terroso, G., Figueiredo, M., Mesquita, C. D. S., Costa, L., & Poole, B. D. (2018). Depression and anxiety in systemic lupus erythematosus: The crosstalk between immunological, clinical, and psychosocial factors. *Medicine*, *97*(28).

Finsterer, J., & Mahjoub, S. Z. (2014). Fatigue in healthy and diseased individuals. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine®*, *31*(5), 562-575.

Fonseca, R., Bernardes, M., Terroso, G., De Sousa, M., & Figueiredo-Braga, M. (2014). Silent burdens in disease: fatigue and depression in SLE. *Autoimmune diseases*, *2014*.

Friedman, A. W., Alarcón, G. S., McGwin Jr, G., Straaton, K. V., Roseman, J., Goel, N., & Reveille, J. D. (1999). Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: IV. Factors associated with self-reported functional outcome in a large cohort study. *Arthritis Care & Research*, *12*(4), 256-266.

Gater, R., Tansella, M., Korten, A., Tiemens, B. G., Mavreas, V. G., & Olatawura, M. O. (1998). Sex differences in the prevalence and detection of depressive and anxiety disorders in general health care settings: report from the World Health Organization Collaborative Study on Psychological Problems in General Health Care. *Archives of general psychiatry*, *55*(5), 405-413.

Geenen, R., & Dures, E. (2019). A biopsychosocial network model of fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology*, *58*(Supplement_5), v10-v21.

Geenen, R., Newman, S., Bossema, E. R., Vriezekolk, J. E., & Boelen, P. A. (2012). Psychological interventions for patients with rheumatic diseases and anxiety or depression. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, *26*(3), 305-319. https://doi.org/10.1016/j.berh.2012.05.004

Gergianaki, I., Fanouriakis, A., Repa, A., Tzanakakis, M., Adamichou, C., Pompieri, A., Spirou, G., Bertsias, A., Kabouraki, E., & Tzanakis, I. (2017). Epidemiology and burden of systemic lupus erythematosus in a Southern

European population: data from the community-based lupus registry of Crete, Greece. *Annals of the rheumatic diseases*, *76*(12), 1992-2000.
Gladman, D., & Urowitz, M. (1997). Systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory features. *Primer on the rheumatic diseases*, 251-257.
Gladman, D. D., Ibanez, D., & Urowitz, M. B. (2002). Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *The Journal of rheumatology*, *29*(2), 288-291.
Glanz, B. I., Venkatesan, A., Schur, P. H., Lew, R. A., & Khoshbin, S. (2001). Prevalence of migraine in patients with systemic lupus erythematosus. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, *41*(3), 285-289.
Govoni, M., & Bortoluzzi, A. (2017). Lupus or not lupus? Neuropsychiatric symptom attribution in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford, England)*, *56*(10), 1639-1640.
Greco, C. M., Rudy, T. E., & Manzi, S. (2004). Effects of a stress-reduction program on psychological function, pain, and physical function of systemic lupus erythematosus patients: A randomized controlled trial. *Arthritis Care & Research*, *51*(4), 625-634.
Hanly, J. G., McCurdy, G., Fougere, L., Douglas, J.-A., & Thompson, K. (2004). Neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: attribution and clinical significance. *The Journal of rheumatology*, *31*(11), 2156-2162.
Hayes, A. F. (2017). *Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis: A regression-based approach*. Guilford publications.
Hochberg, M. C. (1997). Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, *40*(9), 1725-1725.
Jump, R. L., Robinson, M. E., Armstrong, A. E., Barnes, E. V., Kilbourn, K. M., & Richards, H. B. (2005). Fatigue in systemic lupus erythematosus: contributions of disease activity, pain, depression, and perceived social support. *The Journal of rheumatology*, *32*(9), 1699-1705.
Kawka, L., Schlencker, A., Mertz, P., Martin, T., & Arnaud, L. (2021). Fatigue in systemic lupus erythematosus: an update on its impact, determinants and therapeutic management. *Journal of Clinical Medicine*, *10*(17), 3996.
Kellahan, S. R., Huang, X., Lew, D., Xian, H., Eisen, S., & Kim, A. H. (2021). Depressed symptomatology persists over time in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Care & Research*.
Kiriakidou, M., & Lee Ching, C. (2020). Systemic Lupus Erythematosus. *Annals of Internal Medicine*, *172*(11), ITC81-ITC96. https://doi.org/10.7326/aitc202006020 %m 32479157
Kozora, E., Ellison, M. C., & West, S. (2006). Depression, fatigue, and pain in systemic lupus erythematosus (SLE): relationship to the American College of Rheumatology SLE neuropsychological battery. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*, *55*(4), 628-635.
Krupp, L., LaRocca, N., Muir, J., & Steinberg, A. (1990). A study of fatigue in systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*, *17*(11), 1450-1452.
Krupp, L. B., LaRocca, N. G., Muir-Nash, J., & Steinberg, A. D. (1989). The fatigue severity scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of neurology*, *46*(10), 1121-1123.
Laird, B. J. A., Scott, A. C., Colvin, L. A., McKeon, A.-L., Murray, G. D., Fearon, K. C. H., & Fallon, M. T. (2011). Pain, Depression, and Fatigue as a Symptom Cluster in Advanced Cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*, *42*(1), 1-11. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2010.10.261

Lew, D., Huang, X., Kellahan, S. R., Xian, H., Eisen, S., & Kim, A. H. (2022). Anxiety Symptoms Among Patients With Systemic Lupus Erythematosus Persist Over Time and Are Independent of SLE Disease Activity. *ACR Open Rheumatology*, *4*(5), 432-440.

Lewis, M. J., & Jawad, A. S. (2017). The effect of ethnicity and genetic ancestry on the epidemiology, clinical features and outcome of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, *56*(suppl_1), i67-i77.

Liang, M. H., Corzillius, M., Bae, S. C., Lew, R. A., Fortin, P. R., Gordon, C., Isenberg, D., Alarcón, G. S., Straaton, K. V., & Denburg, J. (1999). The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis and rheumatism*, *42*(4), 599-608.

Liu, D., Weng, J.-S., Ke, X., Wu, X.-Y., & Huang, S.-T. (2023). The relationship between cancer-related fatigue, quality of life and pain among cancer patients. *International Journal of Nursing Sciences*, *10*(1), 111-116. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijnss.2022.12.006

Mak, A., Cheung, M. W.-L., Chiew, H. J., Liu, Y., & Ho, R. C.-m. (2012). Global trend of survival and damage of systemic lupus erythematosus: meta-analysis and meta-regression of observational studies from the 1950s to 2000s. Seminars in Arthritis and Rheumatism,

Marian, G., Nica, E. A., Ionescu, B. E., & Carlogea, D. G. (2010). Depression as an initial feature of systemic lupus erythematosus? A case report. *Journal of Medicine and Life*, *3*(2), 183.

Matthews, G., & Funke, G. J. (2006). Worry and information-processing. *Worry and its psychological disorders: Theory, assessment and treatment*, 51-67.

Mckinley, P. S., Ouellette, S. C., & Winkel, G. H. (1995). The contributions of disease activity, sleep patterns, and depression to fatigue in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, *38*(6), 826-834.

Michopoulos, I., Douzenis, A., Kalkavoura, C., Christodoulou, C., Michalopoulou, P., Kalemi, G., Fineti, K., Patapis, P., Protopapas, K., & Lykouras, L. (2008). Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS): validation in a Greek general hospital sample. *Annals of general psychiatry*, *7*(1), 1-5.

Monahan, R. C., Beaart-van de Voorde, L. J., Eikenboom, J., Fronczek, R., Kloppenburg, M., Middelkoop, H. A., Terwindt, G. M., van der Wee, N. J., Huizinga, T. W., & Steup-Beekman, G. M. (2021). Fatigue in patients with systemic lupus erythematosus and neuropsychiatric symptoms is associated with anxiety and depression rather than inflammatory disease activity. *Lupus*, *30*(7), 1124-1132.

Morris, G., Berk, M., Galecki, P., Walder, K., & Maes, M. (2016). The neuro-immune pathophysiology of central and peripheral fatigue in systemic immune-inflammatory and neuro-immune diseases. *Molecular neurobiology*, *53*, 1195-1219.

Morris, G., Berk, M., Walder, K., & Maes, M. (2015). Central pathways causing fatigue in neuro-inflammatory and autoimmune illnesses. *BMC medicine*, *13*(1), 1-23.

Moses, N., Wiggers, J., Nicholas, C., & Cockburn, J. (2005). Prevalence and correlates of perceived unmet needs of people with systemic lupus erythematosus. *Patient education and counseling*, *57*(1), 30-38.

Moustafa, A. T., Moazzami, M., Engel, L., Bangert, E., Hassanein, M., Marzouk, S., Kravtsenyuk, M., Fung, W., Eder, L., & Su, J. (2020). Prevalence and metric of depression and anxiety in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. Seminars in Arthritis and Rheumatism,

Navarrete-Navarrete, N., Peralta-Ramírez, M., Sabio-Sánchez, J., Coín, M., Robles-Ortega, H., Hidalgo-Tenorio, C., Ortego-Centeno, N., Callejas-Rubio, J., & Jiménez-Alonso, J. (2010). Efficacy of cognitive behavioural therapy for the treatment of chronic stress in patients with lupus erythematosus: a randomized controlled trial. *Psychotherapy and psychosomatics*, *79*(2), 107-115.

Navarrete-Navarrete, N., Peralta-Ramírez, M., Sabio, J., Martínez-Egea, I., Santos-Ruiz, A., & Jiménez-Alonso, J. (2010). Quality-of-life predictor factors in patients with SLE and their modification after cognitive behavioural therapy. *Lupus*, *19*(14), 1632-1639.

Newman, S., & Mulligan, K. (2000). The psychology of rheumatic diseases. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol*, *14*(4), 773-786. https://doi.org/10.1053/berh.2000.0112

Nikoloudaki, M., Repa, A., Pitsigavdaki, S., Molla Ismail Sali, A., Sidiropoulos, P., Lionis, C., & Bertsias, G. (2022). Persistence of Depression and Anxiety despite Short-Term Disease Activity Improvement in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Single-Centre, Prospective Study. *Journal of Clinical Medicine*, *11*(15), 4316.

Omdal, R., Koldingsnes, W., Husby, G., & Mellgren, S. (2001). Somatic and psychological features of headache in systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*, *28*(4), 772-779.

Omdal, R., Mellgren, S. I., Koldingsnes, W., Jacobsen, E. A., & Husby, G. (2002). Fatigue in patients with systemic lupus erythematosus: lack of associations to serum cytokines, antiphospholipid antibodies, or other disease characteristics. *The Journal of rheumatology*, *29*(3), 482-486.

Panopalis, P., Yazdany, J., Gillis, J. Z., Julian, L., Trupin, L., Hersh, A. O., Criswell, L. A., Katz, P., & Yelin, E. (2008). Health care costs and costs associated with changes in work productivity among persons with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research*, *59*(12), 1788-1795.

Paran, D., Litinsky, I., Shapira-Lichter, I., Navon, S., Hendler, T., Caspi, D., & Vakil, E. (2009). Impaired memory and learning abilities in patients with systemic lupus erythematosus as measured by the Rey Auditory Verbal Learning Test. *Annals of the rheumatic diseases*, *68*(6), 812-816.

Petri, M., Kawata, A. K., Fernandes, A. W., Gajria, K., Greth, W., Hareendran, A., & Ethgen, D. (2013). Impaired health status and the effect of pain and fatigue on functioning in clinical trial patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*, *40*(11), 1865-1874.

Petri, M., Orbai, A. M., Alarcón, G. S., Gordon, C., Merrill, J. T., Fortin, P. R., Bruce, I. N., Isenberg, D., Wallace, D. J., & Nived, O. (2012). Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, *64*(8), 2677-2686.

Pollard, L. C., Choy, E. H., Gonzalez, J., Khoshaba, B., & Scott, D. L. (2006). Fatigue in rheumatoid arthritis reflects pain, not disease activity. *Rheumatology*, *45*(7), 885-889. https://doi.org/10.1093/rheumatology/kel021

Ramsey-Goldman, R., & Rothrock, N. (2010). Fatigue in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *PM&R*, *2*(5), 384-392.

Rees, F., Doherty, M., Grainge, M. J., Lanyon, P., & Zhang, W. (2017). The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology*, *56*(11), 1945-1961.

Ruperto, N., Hanrahan, L., Alarcon, G., Belmont, H., Brey, R., Brunetta, P., Buyon, J., Costner, M., Cronin, M., & Dooley, M. (2011). International consensus for a definition of disease flare in lupus. *Lupus*, *20*(5), 453-462.

Saputro, R. A., Andayani, S., Usman, S. Y., & Hamijoyo, L. (2019). Lupus low disease activity state associated with lower fatigue: preeliminary study. *Indonesian Journal of Rheumatology*, *11*(2).

Sarwar, S., Mohamed, A. S., Rogers, S., Sarmast, S. T., Kataria, S., Mohamed, K. H., Khalid, M. Z., Saeeduddin, M. O., Shiza, S. T., & Ahmad, S. (2021). Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: A 2021 Update on Diagnosis, Management, and Current Challenges. *Cureus*, *13*(9).

Schmeding, A., & Schneider, M. (2013). Fatigue, health-related quality of life and other patient-reported outcomes in systemic lupus erythematosus. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, *27*(3), 363-375.

Sfikakis, P., Mitsikostas, D., Manoussakis, M., Foukaneli, D., & Moutsopoulos, H. (1998). Headache in systemic lupus erythematosus: a controlled study. *British journal of rheumatology*, *37*(3), 300-303.

Shahrbanian, S., Duquette, P., Ahmed, S., & Mayo, N. E. (2016). Pain acts through fatigue to affect participation in individuals with multiple sclerosis. *Quality of life research*, *25*(2), 477-491. https://doi.org/10.1007/s11136-015-1098-0

Stebbings, S. M., Treharne, G. J., Jenks, K., & Highton, J. (2014). Fatigue in patients with spondyloarthritis associates with disease activity, quality of life and inflammatory bowel symptoms. *Clinical rheumatology*, *33*(10), 1467-1474. https://doi.org/10.1007/s10067-013-2445-6

Tam, L.-S., Wong, A., Mok, V. C., Zhu, Y.-E., Kwok, L.-W., Li, T. K., Wong, K.-C., & Li, E. K. (2008). The relationship between neuropsychiatric, clinical, and laboratory variables and quality of life of Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*, *35*(6), 1038-1045.

Tan, E. M., Cohen, A. S., Fries, J. F., Masi, A. T., Mcshane, D. J., Rothfield, N. F., Schaller, J. G., Talal, N., & Winchester, R. J. (1982). The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, *25*(11), 1271-1277. https://doi.org/https://doi.org/10.1002/art.1780251101

Tench, C., Bentley, D., Vleck, V., McCurdie, I., White, P., & D'Cruz, D. (2002). Aerobic fitness, fatigue, and physical disability in systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*, *29*(3), 474-481.

Tench, C., McCurdie, I., White, P., & D'Cruz, D. P. (2000). The prevalence and associations of fatigue in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, *39*(11), 1249-1254.

Touma, Z., Moghaddam, B., Su, J., & Katz, P. (2021). Cognitive Function Trajectories in Association With the Depressive Symptoms Trajectories in Systemic Lupus Erythematosus Over Time. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, *73*(10), 1436-1443. https://doi.org/10.1002/acr.24349

Tsokos, G. C. (2011). Systemic Lupus Erythematosus. *New England Journal of Medicine*, *365*(22), 2110-2121. https://doi.org/10.1056/NEJMra1100359

Tsokos, G. C., Lo, M. S., Reis, P. C., & Sullivan, K. E. (2016). New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology*, *12*(12), 716-730.

Tsuchiya, H., Haga, S., Takahashi, Y., Kano, T., Ishizaka, Y., & Mimori, A. (2014). Identification of novel autoantibodies to GABAB receptors in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, *53*(7), 1219-1228.

Van Dartel, S., Repping-Wuts, J., Van Hoogmoed, D., Bleijenberg, G., Van Riel, P., & Fransen, J. (2013). Association between fatigue and pain in rheumatoid arthritis: does pain precede fatigue or does fatigue precede pain? *Arthritis Care & Research*, *65*(6), 862-869.

Vika, M., Skaret, E., Raadal, M., Öst, L. G., & Kvale, G. (2008). Fear of blood, injury, and injections, and its relationship to dental anxiety and probability of avoiding dental treatment among 18-year-olds in Norway. *International Journal of Paediatric Dentistry*, *18*(3), 163-169.

Voulgari, P., Katsimbri, P., Alamanos, Y., & Drosos, A. (2002). Gender and age differences in systemic lupus erythematosus. A study of 489 Greek patients with a review of the literature. *Lupus*, *11*(11), 722-729.

Waldheim, E., Elkan, A.-C., Bergman, S., Frostegård, J., Van Vollenhoven, R., & Henriksson, E. W. (2013). Extent and characteristics of self-reported pain in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, *22*(2), 136-143.

Waldheim, E., Elkan, A.-C., Pettersson, S., Vollenhoven, R. v., Bergman, S., Frostegård, J., & Henriksson, E. W. (2013). Health-related quality of life, fatigue and mood in patients with SLE and high levels of pain compared to controls and patients with low levels of pain. *Lupus*, *22*(11), 1118-1127.

Wang, B., Gladman, D., & Urowitz, M. (1998). Fatigue in lupus is not correlated with disease activity. *The Journal of rheumatology*, *25*(5), 892-895.

Wang, C., Mayo, N. E., & Fortin, P. R. (2001). The relationship between health related quality of life and disease activity and damage in systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*, *28*(3), 525-532.

Wu, M.-L., Yu, K.-H., & Tsai, J.-C. (2017). The Effectiveness of Exercise in Adults With Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Meta-Analysis to Guide Evidence-Based Practice. *Worldviews on Evidence-Based Nursing*, *14*(4), 306-315. https://doi.org/https://doi.org/10.1111/wvn.12221

Xie, X., Wu, D., & Chen, H. (2016). Prevalence and risk factors of anxiety and depression in patients with systemic lupus erythematosus in Southwest China. *Rheumatology international*, *36*, 1705-1710.

Yuen, H. K., Holthaus, K., Kamen, D. L., Sword, D. O., & Breland, H. L. (2011). Using Wii Fit to reduce fatigue among African American women with systemic lupus erythematosus: a pilot study. *Lupus*, *20*(12), 1293-1299. https://doi.org/10.1177/0961203311412098

Zautra, A. J., Parrish, B. P., Van Puymbroeck, C. M., Tennen, H., Davis, M. C., Reich, J. W., & Irwin, M. (2007). Depression history, stress, and pain in rheumatoid arthritis patients. *Journal of Behavioral Medicine*, *30*, 187-197.

Zhang, L., Fu, T., Yin, R., Zhang, Q., & Shen, B. (2017). Prevalence of depression and anxiety in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *BMC psychiatry*, *17*(1), 1-14.

Zharkova, O., Celhar, T., Cravens, P. D., Satterthwaite, A. B., Fairhurst, A.-M., & Davis, L. S. (2017). Pathways leading to an immunological disease: systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, *56*(suppl_1), i55-i66.

Zhu, T. Y., Tam, L. S., & Li, E. K. (2011). Cost-of-illness studies in systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Arthritis Care & Research*, *63*(5), 751-760.

Ziarko, M., Siemiątkowska, K., Sieński, M., Samborski, W., Samborska, J., & Mojs, E. (2019). Mental health and rheumatoid arthritis: toward understanding the emotional status of people with chronic disease. *BioMed research international*, *2019*.

Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica scandinavica*, *67*(6), 361-370.

Zonana-Nacach, A., Roseman, J. M., McGwin Jr, G., Friedman, A. W., Baethge, B. A., & Reveille, J. D. (2000). Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VI: Factors associated with fatigue within 5 years of criteria diagnosis. *Lupus*, *9*(2), 101-109.