



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

**PRİMER SJÖGREN SENDROMU, ANKİLOZAN SPONDİLİT ve  
ANKİLOZAN SPONDİLİT İLE BİRLİKTE SJÖGREN  
SENDROMU TANILI HASTALARDA IL 23 RESEPTÖR GEN  
POLİMORFİZMİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Şahin TEMEL**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Veli ÇOBANKARA**

**DENİZLİ - 2014**



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

**PRİMER SJÖGREN SENDROMU, ANKİLOZAN SPONDİLİT ve  
ANKİLOZAN SPONDİLİT İLE BİRLİKTE SJÖGREN  
SENDROMU TANILI HASTALARDA IL 23 RESEPTÖR GEN  
POLİMORFİZMİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Şahin TEMEL**

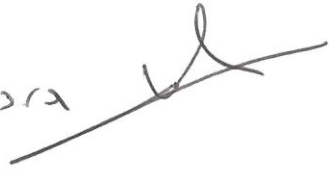
**DANIŞMAN**


**Prof. Dr. Veli ÇOBANKARA**

**Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri  
Koordinasyon Birimi'nin 15.08.2013 tarih ve 2013TPF015 nolu  
kararı ile desteklenmiştir.**

**DENİZLİ - 2014**

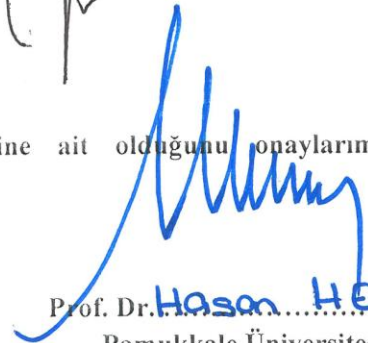
Prof Dr. Veli ÇOBANKARA danışmanlığında Dr. Şahin TEMEL tarafından yapılan “Primer Sjögren sendromu, Ankilozon Spondilit ve Ankilozan Spondilitle birlikte Sjögren sendromu tanılı hastalarda IL- 23 reseptör gen polimorfizminin karşılaştırılması” başlıklı tez çalışması gün10/ay10/yıl2014 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından İç Hastalıkları..... Anabilim/Bilim Dalı’nda TIPTA /YANDAL UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof. Dr. Veli Çobankara 

ÜYE Prof. Dr. Mehmet Selim 

ÜYE Doç. Dr. İsmail Sarı 

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.  
gün13/ay10/yıl2014

  
Prof. Dr. Hasan HERKEN  
Pamukkale Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dekanı

## TEŞEKKÜR

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ndeki uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, en başta değerli hocalarım Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ali Keskin'e Romatoloji Bilim Dalı Bölüm Başkanı Sayın Prof. Dr. Veli Çobankara'ya Genetik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Emre Tepeli'ye ve bu sürede eğitimime katkıda bulunan diğer tüm hocalarıma,

Romatoloji uzmanı Dr. Ayşe Balkarlı'ya, asistan arkadaşlarıma, sekreter arkadaşlarıma ve işimizi kolaylaştıran diğer bütün çalışma arkadaşlarıma,

Beni yetiştiren ve daima destek olan sevgili aileme, uzun ve yorucu çalışma periyotları süresince sevgisini ve sabrını benden esirgemeyen, çalışmamda bana en büyük desteği sağlayan canım eşim ve yol arkadaşım Gülden'e ve hayatımın anlamı oğlum Emir Buğra'ya en derin sevgilerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>i</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>iii</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>v</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>vi</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1 ANKİLOZAN SPONDİLİT .....	3
2.1.1. Tanım .....	3
2.1.2. Epidemiyoloji .....	3
2.1.3. Etyopatogenez.....	4
2.1.4. Tanı .....	6
2.1.5. Klinik .....	7
2.1.5.1. Kas İskelet Tutulumu .....	8
2.1.5.2. Ekstraartriküler Tutulum .....	8
2.1.6. Tedavi .....	10
2.1.7. Tedavi Değerlendirme .....	12
2.1.8. Prognoz .....	12
2.2. SJÖGREN SENDROMU .....	12
2.2.1. Tanım ve Tarihçe .....	12
2.2.2. Epidemiyoloji .....	13
2.2.3. Etyopatogenez.....	13
2.2.4 Klinik .....	15
2.2.4.1. Glandüler Tutulum .....	15
2.2.4.2. Ekstraglandüler Tutulum.....	15
2.2.5. Tanı .....	17
2.2.6. Laboratuvar .....	19
2.2.7. Oftalmolojik Testler.....	20
2.2.8. Oral Testler .....	21
2.2.9. Ayırıcı Tanı.....	21
2.2.10. Tedavi .....	22
2.3. İNTERLÖKİN-23 .....	23

<b>3. HASTALAR ve YÖNTEM.....</b>	<b>24</b>
3.1. HASTALAR.....	24
3.2. MOLEKÜLER ANALİZ .....	25
3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM .....	26
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>27</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>32</b>
<b>SONUÇLAR.....</b>	<b>41</b>
<b>ÖZET .....</b>	<b>43</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>45</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>47</b>

## KISALTMALAR

<b>AS</b>	: Ankilozan Spondilit
<b>HLA-B27</b>	: Human Lökosit Antijen
<b>MHC</b>	: Majör Histokompatibilite Kompleksi
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>ERAP-1</b>	: Endoplazmik retikulum aminopeptidaz-1
<b>SS</b>	: Sjögren Sendromu
<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>GWAS</b>	: Genome Wide Association studies
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör Nekrozis Faktör- $\alpha$
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	: Transforming Growth Faktör- $\beta$
<b>CTL</b>	: Sitolitik T Lenfosit
<b>SpA</b>	: Spondiloartropati
<b>ASAS</b>	: Assesement of Spondyloarthritis International Society
<b>MR</b>	: Manyetik Resonans görüntüleme
<b>NSAİİ</b>	: Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaç
<b>AAÜ</b>	: Akut Anterior Üveit
<b>ESH</b>	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
<b>CRP</b>	: C-Reaktif Protein
<b>MH</b>	: Mikulicz Hastalığı

## TABLULAR DİZİNİ

	<b><u>Sayfa No</u></b>
Tablo 1. ASAS aksiyel spondiloartropati sınıflama kriter seti .....	7
Tablo 2. 2010 ASAS/ EULAR AS tedavi önerileri .....	11
Tablo 3. Amerika-Avrupa uzlaşısı grubu SS sınıflama kriterleri .....	18
Tablo 4. Amerikan Romatoloji Birliği'nin düzenlediği kriterler .....	19
Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarının özellikleri .....	27
Tablo 6. Gruplar arası IL-23R gen genotip dağılımı.....	29
Tablo 7. Gruplar arası IL-23R gen allel dağılımı.....	30



## 1. GİRİŞ

Ankilozan spondilit (AS) birincil olarak aksiyel iskeleti etkileyen, ayrıca periferik eklemleri tutan, eklem dışı bulgularla seyreden kronik, progresif seronegatif spondiloartropatidir. Kronik inflamasyon ile seyreder ve sinsi başlangıçlıdır (1). Eklem dışı tutulumlar arasında üveit, entezit, cilt tutulumu ve inflamatuvar barsak hastalığı sayılabilir. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik ve çevresel faktörler AS gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Genetik faktörler hastalığa yatkınlığın %90'ından sorumludur. AS ile ilişkisi en iyi bilinen genetik faktör HLA-B27'dir. Ancak HLA-B27'i taşıyan sağlıklı bireylerde hastalık geliştirme oranı %5-6'dır (2). Ankilozan spondilit ile HLA-B27 arasındaki güçlü ilişkiye rağmen, HLA-B27'i taşıyan sağlıklı bireylerde hastalık ortaya çıkma olasılığının bu kadar düşük olması, hastalık patogenezinde diğer genetik ve/veya çevresel faktörlerin rolünün önemini vurgulamaktadır. Genetik araştırmalar HLA-B27'nin AS'in toplam genetik yatkınlığa katkısının %30-40 olduğunu göstermektedir. MHC gen kompleksine ek olarak AS'de IL-1 gen kompleksine dahil pek çok genetik faktör çalışılmıştır. Son dönem güncel çalışmalar AS ve IL-23R ilişkisine yöneliktir (3). Yapılmış olan tüm bu çalışmalar sayesinde AS etiopatogenezinde HLA dışı genetik yatkınlık nedenlerinin tanımlanması mümkün olabilmiş ve ERAP-1, IL-23R, 21q22 ve 2p15 gen bölgelerinin hastalığa yatkınlık sağladığı anlaşılmıştır. IL-1 ve Th17 hücre farklılaşması ve sitokin sanılınımını düzenler. Hem IL-1 hem IL-23 gen polimorfizmleri Th17 hücre farklılaşmasına katkıda bulunarak AS patogenezinde rol oynar (4).

Sjögren sendromu (SS) başta tükürük bezi ve gözyaşı bezleri olmak üzere tüm ekzokrin bezleri tutan ve ekstraplandüler tutulumların da görülebildiği, tutulan organlarda mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterize kronik, otoimmün, lenfoproliferatif bir hastalıktır (5). Bu sendrom sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit gibi diğer bağ doku hastalıkları ile birlikte görülebileceği gibi (sekonder SS) tek başına da ortaya çıkabilir (primer SS). İmmünopatogenezdaki en önemli teorilerden biri, sendromun epitelit şeklinde başlayıp daha sonra lenfosit infiltrasyonu ile devam eden bir süreç olduğu şeklindedir. Bu nedenle hastalık bazı araştırmacılar tarafından otoimmün epitelit olarak kabul edilmektedir. Etiopatogeneзде genetiğin rolünü

açıklamaya yönelik yapılmış çeşitli çalışmalar vardır. Bunlardan biri de IL-17 ve Th17 hücrelerine yönelik çalışmalardır. Hayvan çalışmalarında IL-17 ve Th17 hücrelerinin arttığı, doku inflamasyonu ve sistemik otoimmüitenin geliştiği gösterilmiştir. Bu çalışmalar Ro 52 eksikliğinde sistemik otoimmüitenin IL-23/Th17 yolu ile geliştiğini göstermektedir (6).

Her iki hastalığın da etiyopatogenezi net olarak bilinmemektedir. AS patogenezi açıklamaya yönelik yapılan güncel çalışmalar IL-23 ve IL-23 reseptör gen polimorfizmi üzerinedir. IL23, IL-12 sitokin ailesinin bir üyesidir (7). CD4<sup>+</sup> T hücrelerinin IL-17 üreten T helper hücrelerine dönüşümünde önemli rol oynar (8). Çeşitli çalışmalarda IL-23 reseptör gen polimorfizminin inflamatuvar barsak hastalığı, psöriazis gibi hastalıklarla ilişkisi olduğu gösterilmiştir (9). Son 3-4 yıldır IL-23 reseptör polimorfizmi AS ve SS hastalarda çalışılmış ve farklı sonuçlar bildirilmiştir (10). AS ile ilişkisi olduğunu belirten çalışmalar olduğu gibi ilişkisiz olduğunu belirten çalışmalar da vardır. Bu konuda yapılmış çalışmaların bazı eksik yönleri vardır. Bunlar, hasta sayısının yetersizliği, sağlıklı kontrol grubu alınmaması, sadece primer değil sekonder SS'li hastaların da çalışmaya alınmış olmasıdır. İmmünopatolojisi birbirinden farklı bu iki hastalığın şu ana kadar yapılmış olan çalışmalarda birlikteliğinin artmış olduğu bildirilmektedir. Biz bu çalışmamızda tek başına AS, tek başına primer SS tanısı olan ve her iki tanı birlikte olan hastalarda IL-23 reseptör gen polimorfizminin birbirleri ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmasını planladık. Böylece her iki hastalıkta IL-23R gen polimorfizm sıklığının sağlıklı kontrollerle karşılaştırılarak hastalık gelişiminde genetik yatkınlık oluşturup oluşturmadığını belirlemeyi hem de farklı patogeneze sahip bu iki hastalığın artmış birlikteliğinin nedenini açıklamayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 ANKİLOZAN SPONDİLİT

#### 2.1.1. Tanım

Spondiloartropatilerin kendine özgü fizyopatolojik, klinik, radyografik ve genetik özellikleri bulunur. Periferik eklemlerin tutulumu ile birlikte olan ya da olmayan, inflamatuvar bel ağrısıyla beraber ekstraartikuler tutulum genel olarak tüm spondiloartropatilerin karakteristik belirtileri ve bulgularıdır (1). Spondiloartropatiler romatoid faktör ve anti-nükleer antikorların negatif olup, alt ekstremitelerde asimetrik artrit, entesopati, inflamatuvar bel ağrısı, irit, konjonktivit, psöriatik cilt lezyonları, üretrit ve kolit gibi bulguların bulunduğu bir grup hastalıktır. HLA-B27 ile birlikte (11). Bu grupta AS, reaktif artrit, psöriatik artrit ve spondilit, juvenil başlangıçlı spondiloartropati, inflamatuvar barsak hastalıklarındaki artrit ve farklılaşmamış spondiloartropati yer alır (12).

Ankilozan spondilit (AS) spondiloartropati grubu hastalıkların prototip hastalığıdır. AS birincil olarak aksiyel iskeleti etkileyen, ayrıca periferik eklemleri tutan, eklem dışı bulgularla seyreden kronik, progresif bir hastalıktır. Kronik inflamasyon ile seyreder ve sinsi başlangıçlıdır (1).

#### 2.1.2. Epidemiyoloji

AS, HLA-B27 doku uygunluk antijeni ile belirgin korelasyon içindedir. Hastalık yeryüzünde bu antijenin prevalansı ile uyumlu olarak dağılım gösterir. Kadınlarla karşılaştırıldığında erkeklerde AS insidansının 3–5 kat fazla olduğu görülmektedir. Ortalama başlangıç yaşı yaşamın üçüncü dekatındadır (13). ABD, Finlandiya, Yunanistan'ın kuzey batı kesimlerinde ve Japonya'da yapılan insidans çalışmalarında insidans oranları yüz binde; 1.5 ile 6,6 arasında bildirilmiştir (14,15,16,17). Ülkemizde yapılmış olan bir çalışmada AS prevalansı %0,49 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada prevalansın erkeklerde %0,54 ve kadınlarda %0,44 olduğu bildirilmiştir (18). 45-64 yaş grubunda AS prevalansı ABD'de %0,4, Avrupa ülkelerinden Finlandiya ve Macaristan'da ise sırasıyla %0,15 ve %0,23 gibi oldukça

düşük bildirilmiştir (14,15,19). Norveç'te ise Yunanistan'a benzer olarak %1,8 olarak saptanmıştır (20).

### 2.1.3. Etyopatogenez

Ankilozan Spondilit'in patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır ve genel olarak immün aracılıklı bir hastalık olduğuna inanılmaktadır (21). Etyopatogenezde esas olarak genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. İngiltere'de yapılan bir çalışmada AS etyolojisinde genetik rolün %97 olduğu bildirilmiştir (22). AS etyopatogenezinde temel olarak; genetik olarak yatkın bireylerde çevresel faktörlerin etkisiyle immunolojik mekanizmalar sonucunda hastalığın ortaya çıktığı düşünülmektedir. AS ile HLA-B27 arasında güçlü bir ilişki vardır (23).

HLA-B27, T hücrelerine antijenik peptidleri sunan hücre yüzey reseptörüdür. İnsan lökosit antijen (HLA) B27, 6'ncı kromozomun üzerindeki Majör histokompatibilite kompleksi (MHC) bölgesinde B lokusu tarafından kodlanır. Ağır zincirlerindeki aminoasit değişikliğine bağlı olarak tanımlanmış alt tipleri vardır. En çok görülen alt tipleri HLA-B\*2705, 02, 04 ve 07'dir. HLA-B27'nin görevi; hücre içi proteinlerin yıkımı ile açığa çıkan peptidleri,  $\beta$ 2-mikroglobulin ile birlikte üç molekülle bir bileşik oluşturmak ve sitotoksik T hücrelerine sunmaktır. CD8+ T hücreler üzerindeki HLA-B27 spesifik reseptörler antijenik peptidleri tanır ve sitotoksik T hücre aracılı immun yanıtı yol açar (24).

AS'li hastaların %90'ı HLA-B27 pozitifdir, hastalık ile ilişkili olan tüm dünyada yaygın olarak görülen B-2705'dir. Ancak toplumda HLA-B27 taşıyan bireylerin yaklaşık %5-6'sı AS geliştirir ve HLA-B27 AS'ye olan genetik yatkınlığın yalnızca %20-40'nı açıklar. 'Genome-wide association studies' (GWAS) ile AS etyolojisinde rol oynayan başka genler tanımlanmıştır. Bu genlerden interlökin reseptör 23 (IL-23R) ve endoplasmik retikulum aminopeptidaz 1 (ERAP-1) ile AS arasında güçlü bir ilişki vardır (25).

HLA-B27 nin hastalığa yatkınlıkla ilişkili fonksiyonları dört farklı teori ile açıklanmaya çalışılmaktadır:

*Artritojenik peptit hipotezi:* HLA-B27 taşıyan sitotoksik T hücrelerinin yanıtını artıran bakteriyel veya self bir artritojenik peptitle bağlanması hastalığa yol açabilir.

*HLA-B27 homodimer formasyonu:* HLA-B27 ağır zincirleri, homodimer yapıdadır. Ekstraselüler  $\alpha 1$  domainlerindeki sistein-67 rezidüsü ile disülfid bağıyla bağlanmıştır. Endoplazmik retikulumda bu homodimer yapı bozulabilir. Sonuçta oluşan uygunsuz yapı proinflamatuvar hücre içi stres cevabına neden olur. Bu homodimer formasyonunun humoral veya hücrenel bağışıklıkta proinflamatuvar hedef veya reseptör gibi davranması olasılığı vardır.

*Hücre içi öldürme ve invazyon fonksiyonunda değişmeler:* Bu hipotez artritogenik mikroorganizmaların hücre içi varlığı esasına dayanır. Hücre içi öldürme mekanizmasının bozukluğu sonuçta HLA ilişkili sitokin cevabın oluşmasına neden olmaktadır.

*Otoantijen olarak HLA-B27:* HLA-B27'nin kendisi CD4 pozitif hücreler tarafından otoantijen olarak tanınabilir. Sitotoksik T hücreler tarafından bu hedefler parçalanır (5).

HLA-B27'nin patofizyolojik rolü ile ilgili varsayımlar içinde en güçlüsü, bazı bakterilere karşı savunma amaçlı oluşturulan sitotoksik T hücre yanıtının, eklem ya da entezis kaynaklı artritogenik peptidlerin HLA-B27 tarafından T hücrelerine sunulması sonucu konağın kendi dokularına karşı antikor üretmeye başlaması, diğer bir deyişle "oto-immunite"dir.

AS etyolojisinde tetikleyici mikroorganizma tespit edilememiştir. Ancak reaktif artrit ve inflamatuvar barsak hastalığı kliniği ile benzer özelliklerinden dolayı enterik bakterilerin rol oynayabileceği düşünülmektedir. AS etyopatogenezinde mikroorganizmaların rol oynayabileceğini düşündüren bulgulardan birisi de AS'li hastaların sakroiliak eklemlerden yapılan biyopsilerde artmış makrofaj ve T hücreleri saptanmasıdır. Biyopsilerde erken dönem hastalıkta tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-1 ve IL-6 seviyelerinde artış gözlenir (26). Geç dönem hastalıkta transforming growth faktör- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) düzeylerinde artış gözlenir (27). HLA-B27 pozitif birey artrite sebep olan bir patojen ile enfekte olduğunda HLA-B27'ye spesifik CTL (sitolitik T lenfosit) aracılı otoimmün yanıt eklem içinde başlatılabilir (28).

#### 2.1.4. Tanı

Spondiloartropatiler (SpA) ortak patofizyolojik, klinik, radyolojik ve genetik özellikleri bünyesinde barındıran bir grup kronik romatizmal hastalığa verilen isimdir. AS, SpA grubu içinde en sık görülenidir. Hastalığın en önemli özelliklerinden birisi aksiyel tutulum olup, ilerleyen hastalıkla birlikte hastaların yaklaşık %90'ında radyografik sakroiliit bulunur (29). Radyografik sakroiliitin saptanması bazı hastalarda yıllar almakta ve böylelikle hastalığın klinik bulguları ortaya çıkmasına ve hatta ilerlemesine rağmen tanı gecikmektedir. Modifiye New York kriterleri uzamış hastalıkta oldukça işe yararken hastalığın erken devrelerinde duyarlılığını yitirmektedir (30).

Tanı gecikmesi yaklaşık 5 yıl olup bu süre kadınlarda ve HLA B-27 negatif kişilerde daha da uzamaktadır (31). Türkiye'de ise tanı gecikmesi 5-6 yıl olarak bildirilmektedir (32).

Ankilozan spondilit erken tanısında iki nokta önemlidir. Birincisi inflamatuvar bel ağrısı ikincisi ise semptomlar ortaya çıktığı halde direk grafilerde saptanamayan erken sakroiliitisin olduğu preradyografik dönemdir. İnflamatuvar bel ağrısını saptamada geliştirilmiş çeşitli kriter setleri vardır. Görünen odur ki bu kriterlerin hemen hepsi inflamatuvar omurga ağrısını saptamada oldukça güvenilir kriterlerdir.

İnflamatuvar bel ağrısının olması bu hastalarda tek başına tanı için yeterli değildir. Ancak bahsedilen eski kriter setleri ise tanının gecikmesine neden olmaktadır. Tanısal olasılığı arttırmak için klinik bulguların, laboratuvar bulgularının ve görüntülemenin de eşlik ettiği tanısal bir algoritma oluşturulması bu hastaların daha erken tanınmasını ve tedavilerinin daha erken başlanmasını sağlayacaktır. Bu amaçla ASAS (Assesment of Spondyloarthritis International Society) tarafından bir dizi tartışma ve değerlendirme sonucunda ASAS spondiloartropati sınıflama kriter seti geliştirilmiştir. ASAS sınıflandırma kriterleri aksiyel ve periferik olarak iki ayrı grupta sınıflandırılır (33).

**Tablo 1.** ASAS aksiyel spondiloartropati sınıflama kriter seti

Bel ağrısının süresi $\geq 3$ ay olan ve başlangıç yaşı $< 45$ yaş olan hastalarda		
Görüntülemelerde Sakroiliit + $\geq 1$ SpA Bulgusu	Veya	HLA-B27 + $\geq 2$ SpA Bulgusu
Görüntülemelerde Sakroiliit		SPA Bulguları
<ul style="list-style-type: none"><li>• MR’da aktif (akut) inflamasyon SpA ile ilişkili sakroiliit için oldukça fazla fikir vericidir.</li><li>• Modifiye New York kriterlerine göre kesin radyografik sakroiliit</li></ul>		<ul style="list-style-type: none"><li>• İnflamatuvar bel ağrısı</li><li>• artrit</li><li>• entezit(topuk)</li><li>• üveit</li><li>• daktilit</li><li>• psöriyazis</li><li>• Crohn/kolit</li><li>• NSAİİ iyi yanıt</li><li>• SpA için aile öyküsü</li><li>• HLA-B27</li><li>• Artmış CRP</li></ul>
NSAİİ: nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç CRP: C-reaktif protein SpA: spondiloartropati		

### 2.1.5. Klinik

Hastalığın kliniği genellikle geç adölesan veya erken yetişkinlik döneminde ortaya çıkar. Batı bölgelerindeki ortalama yaş 23’tür. Hastaların % 5’inde hastalık 40 yaşından sonra başlar. Gelişmekte olan ülkelerde sıklıkla juvenil çağda başlar. İlk belirtiler genellikle sinsi başlangıç gösteren ve alt lomber veya gluteal bölgede hissedilen künt ağrılardır. Sıklıkla beldeki ağrıya, hareketle düzelen ve hareketsiz kaldıktan sonra yineleyen ve birkaç saate kadar sürebilen sabah tutukluğu eşlik eder. Juvenil çağda başlayan hastalarda ise periferik artrit ve entezit daha sık görülür. Geç adölesan dönemde tabloya aksiyel bulgular eklenebilir (36). Ankilozan spondilit yalnızca kas iskelet sistemini değil başta göz, akciğer, kalp ve böbrekler olmak üzere diğer organları da etkileyebilen bir hastalıktır. Klinik yelpazesi yalnızca sınırlı bir sakroiliit tutulumu olan hafif formu ile tüm omurgada ankilozla giden ağır formu arasında değişir. Bir çok AS hastasında subfebril ateş, yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık ve yaşam kalitesinde azalma gibi bir çok konstitüsyonel semptom görülebilir.

### **2.1.5.1. Kas İskelet Tutulumu**

Bazı hastalarda sakroiliite bağlı olarak sadece aşağı bel bölgesinde devamlı ağrı olabilir. Sakroiliit otuzlu yaşlarda bel ve kalça ağrısı şeklinde ortaya çıkar. İstirahatte ve özellikle geceleri daha şiddetlidir. Ankiloz geliştikçe omurga hareket kısıtlılığı belirginleşir, postür bozukluğu oluşur, ağrı ve hareket kısıtlılığı artar. Lomber omurganın düzleşmesi, lordozun kaybı ile kifoz gelişir. Çok az hastada da klasik rijid "bambu vertebra" gelişir (37). Ligamentlerin ve tendonların kemiğe yapışma yerlerindeki inflamasyonu sonucu oluşan entezis AS'ye özgü bir bulgudur. Vertebralar boyunca kapsüler, ligamentöz bağlantı yerlerinde, kostovertebral-diskovertebral-kostotransvers eklemler de entezise bağlı ağrı ve tutukluk olur (38). Göğüs ağrısı, anjina pektoris ve perikardit ağrısını taklit edebilir. Kostovertebral ve kostosternal eklemlerin tutulumuyla rijid göğüs duvarı gelişebilir. Derin inspiryum bu nedenle sınırlanabilir ancak genellikle solunum yetmezliğine yol açmaz. Kalkaneusa plantar fasyanın ve aşil tendonunun yapışma yerlerindeki inflamasyona bağlı olarak (entezopati) topuk ağrısı görülebilir.

AS'li hastaların yaklaşık %25'inde en sık omuz ve kalça eklemleri olmak üzere periferik eklem tutulumu görülür. Metakarpofalangeal, metatarsofalangeal eklemlerde ve dirsek ekleminde asimetrik artrit görülebilir, bu durum RA ile karışabilir. Entesopatinin eşlik ediyor olması AS tanısına yönlendirir (39).

### **2.1.5.2. Ekstraartrikler Tutulum**

Hastaların %25-30'unda görülen akut anterior veit (AA), en sık rastlanan eklem dışı tutulumudur. AA'te iris ve korpus siliare inflamasyonu vardır. AS'in ilk bulgusu olabilir. Hasta çoğunlukla tek taraflı, ani başlayan göz ağrısı, fotofobi, kızarıklık, gözde sulanma ve bulanık görme yakınmaları ile başvurur. HLA-B27 pozitif saptanan hastalarda daha sıktır. Genellikle tek taraflıdır. Sekel bırakmadan iyileşir (40). Gz hastalığı ile eklem hastalığı şiddeti arasında bir ilişki yoktur. Ancak AA periferik eklem tutulumu olan hastalarda daha sık görülür. Diğer taraftan akut, tekrarlayan, tek taraflı anterior üveit etiyolojisinin yaklaşık %50'inden SpA'lar sorumludur (41). Hem tekrarlayan üveit ataklarına hem de tedavide kullanılan steroidlere bağlı olarak katarakt ve glokom görülebilir.



Böbrek tutulumu nadir olmakla beraber sekonder amiloidoz, IgA nefropatisi ve steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımına bağlı nefropati AS'li hastalarda en önemli böbrek tutulumu nedenleridir. Bunlar arasında en sık görülen renal tutulum sekonder amiloidozdur. Uzun süredir AS hastalığı olan hastaların %1 ile %3'ünde renal amiloidoz görülür (42). Renal amiloidozun klinik yelpazesi asemptomatik proteinüriden nefrotik düzeyde proteinüriye kadar değişir. Renal yetmezlik gelişmesi kötü prognoz göstergesidir. Hematürisi ve proteinürisi olan AS hastalarında akla gelmesi gereken bir diğer tutulum IgA nefropatisidir.

Ankilozan Spondilit'te kardiyovasküler tutulum nadir görülür. Kardiyak komplikasyonlar genellikle uzun hastalık süresi ile ilişkilidir. Kardiyak tutulum nadiren iskelet sistemi belirtilerinin önüne geçer. Asendan aortit, aort dilatasyonu, aort kapak yetmezliği, iletim defektleri, myokardiyal disfonksiyon ve perikardit olabilir. En sık kardiyak tutulum kapak disfonksiyonları (aort ve mitral yetmezlik)'dir. Kapak disfonksiyon sıklığı yaşla ve hastalık süresi ile ilişkili artış gösterir. Tüm kardiyak tutulumlar HLA-B27 pozitif olanlar da daha sık görülür (43).

Pulmoner tutulum prevelansı nadirdir. AS'e bağlı pulmoner tutulum genellikle asemptomatik seyreder. Pulmoner tutulum nedeni tartışmalı olmakla birlikte daha çok ileri derecede kas iskelet sistem değişikliği olan hastalarda görülür. Kostovertebral ve kostosternal eklemlerdeki inflamasyon ve torasik omurgada ankiloz sonucu göğüs kafesi genişlemesi kısıtlanır. Bu ise restriktif tipte havalanma bozukluğuna ve solunum fonksiyon kaybına yol açar. İleri dönemde, AS'nin en sık plevropulmoner tutulumu olan apikal yerleşimli fibrozisdir. Apikal fibroze erkeklerde daha sık rastlanır. Bu kısımlarda gelişen enfeksiyon sonrası hasta semptomatik hale gelebilir.

AS hastalarında omurgada instabilite, kırık, inflamasyon, ligaman kalsifikasyonu, disk lezyonları ve spinal stenoz gibi nedenlere bağlı olarak nörolojik komplikasyonlar görülebilir. Omurga kırıkları hiç de nadir değildir. Sıklıkla servikal bölgede gelişir ve kuadriplejiye neden olur. Lomber omurga kırıkları nadirdir. Erken dönemde kırıklar yer değiştirmeyebilir ve grafilerde atlanabilir. Bu nedenle travma ile gelmiş AS hastalarında özellikle servikal omurga kırıkları akılda tutulmalı ve tanı için BT, MR istenmelidir. Kauda equina sendromu AS'nin seyrek görülen ama ciddi

bir geç dönem komplikasyonudur. Uzun hastalık sresinde araknoidite bağlı olarak yavaş yavaş gelişen bir sendromdur. Duyusal ve motor fonksiyon kaybı, alt ekstremite gcszlğ, refleks kaybı ve idrar-gayta inkontinansına neden olabilir.

Ankilozan Spondilit'li hastaların %60'ında terminal ileum ve kolonda, etyopatogenezle ilişkili olabileceği düşünülen asemptomatik mukozal inflamatuvar lezyonlar görülebilir (44).

### **2.1.6. Tedavi**

AS sık görülen kronik inflamatuvar eklem hastalığı olmakla birlikte tedaviye yönelik gelişme hızı RA'ya kıyasla daha yavaştır. AS tedavisindeki başlıca amaç, ağrı ve tutukluk semptomlarını baskılamak, fonksiyonelliği ve mobilitiyi sağlamak, yeti kaybı ve yapısal hasarı önlemek, yaşam kalitesini arttırmaktır.

TNF- $\alpha$  antagonistlerinin kullanıma sunulması AS tedavisinde çığır açmıştır. TNF- $\alpha$  antagonistlerinin kullanıma girmesinden önceki dönemde tedavi seçenekleri çok sınırlıydı. Etkili bir tedavide hasta eğitimi, fizik tedavi, NSAİİ, salazopirin ve metotreksat tedavisi temel alınıyordu. Yan etkileri kullanımını sınırlamakla birlikte NSAİİ'ler AS tedavisinde oldukça etkindir. Salazopirinin özellikle periferik eklem tutulumu olan AS hastalarında kullanılabilieceği ASAS tarafından önerilmiştir. ASAS/EULAR nerilerine (tablo 2) göre aksiyel hastalığın tedavisi için metotreksatın etkinliği konusunda hiçbir kanıt yoktur (45). TNF- $\alpha$  antagonistleri sistemik inflamasyonu baskılamada, hastanın semptomlarını geçirmede ve yaşam kalitesini arttırmada son derece faydalıdırlar. şu an ülkemizde infliksimab, etanersept, adalimumab ve golimumab olmak üzere dört anti TNF ilaç AS tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır. Hasta eğitimi ve egzersiz hastalığın tedavisinde çok önemlidir ve hastalığın tanıdan itibaren her basamağında yer almalıdır.

**Tablo 2.** 2010 ASAS/ EULAR AS tedavi önerileri (45)

<p>1. AS tedavisi şunlara göre düzenlenmelidir:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hastalığın mevcut bulguları (aksiyal, periferel, entezal, eklem dışı semptom ve bulgular)</li><li>• Mevcut semptomların düzeyi, klinik bulgular ve prognostik göstergeler</li><li>• Genel klinik durum (yaş, cinsiyet, komorbidite, birlikte kullanılan ilaçlar, psikososyal faktörler)</li></ul>
<p>2. AS’de hastalık monitörizasyonu şunları içermelidir:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hastalık öyküsü (örn, sorgulamalar)</li><li>• Klinik parametreler</li><li>• Laboratuvar testleri</li><li>• Görüntüleme</li></ul>
<p>3. AS’de farmakolojik dışı tedaviler hasta eğitimi ve düzenli egzersizleri içermelidir. Bireysel ve grup halinde fizik tedavi düşünülmelidir. Hasta dernekleri ve yardım grupları yararlı olabilir.</p>
<p>4. Psöriyazis, üveit ve inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) gibi sık görülen eklem dışı bulgular ilgili uzmanlarla ortak tedavi edilmelidir.</p>
<p>5. Coxib’leri de içeren NSAİİ’lar ağrı ve sertliği olan AS’li hastalarda ilk seçenek tedavi olarak önerilir. Kronik aktif, semptomatik hastalığı olan hastalarda NSAİİ’larla sürekli tedavi tercih edilir. NSAİİ’ler reçete edilirken kardiyovasküler, gastrointestinal ve renal riskler göz önünde bulundurulmalıdır.</p>
<p>6. Parasetamol gibi analjezikler ve opioid benzeri ilaçlar ağrının kontrolü için NSAİİ’ların yetersiz ve kontrendike ve/veya iyi tolere edilemediği hastalarda tercih edilebilir.</p>
<p>7. Kas iskelet inflamasyonunun bulunduğu bölgelere lokal kortikosteroid enjeksiyonları düşünülebilir. Aksiyal hastalıkta sistemik kortikosteroidlerin kullanılması kanıtsal destekten yoksundur.</p>
<p>8. Aksiyal hastalığın tedavisinde sülfasalazin ve metotreksat gibi hastalık modifiye edici ilaçların (DMARD) yararlı olduğuna dair kanıt yoktur. Sülfasalazin periferel artritli olan hastalarda düşünülebilir</p>
<p>9. Anti-TNF ilaçlar dirençli yüksek hastalık aktivitesine sahip ve diğer tedavilerin başarısız olduğu hastalarda ASAS önerileri doğrultusunda kullanılabilir. Aksiyal hastalığı olanlarda DMARD’ların anti-TNF tedavi öncesinde veya birlikte kullanılmasının zorunluluğuna dair kanıt yoktur. Aksiyal ve artiküler/ entezyal hastalıkta anti-TNF’lerin etki farklılığına dair kanıt yoktur; ancak İBH’da gastrointestinal etki farklılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Etki kaybı görülen hastalarda ikinci bir anti-TNF inhibitörüne geçilmesi faydalı olabilir. Anti-TNF inhibitörlerinin dışında biyolojik ajanların kullanımını destekleyen kanıt yoktur.</p>
<p>10. Total kalça artroplastisi inatçı ağrısı veya radyografik olarak gösterilen yapısal hasar ve özürüllüğü olan hastalarda, yaştan bağımsız düşünülmelidir. Omurga cerrahisi seçilmiş hastalarda yararlı olabilir.</p>
<p>11. Hastalık seyrinde anlamlı değişiklik durumunda omurga kırığı gibi inflamasyondan farklı nedenler göz önünde bulundurulmalıdır ve görüntülemeyi de içeren uygun testlerin yapılması gerekir</p>

Cerrahi tedavi özellikle spinal deformite ve hasarlı periferik eklemin düzeltilmesinde faydalıdır. Uygun hasta grubunda kalça artroplastisi, total kalça replasmanı ve osteotomiler hastanın yaşam kalitesini arttırmaktadır.

### **2.1.7. Tedavi Değerlendirme**

AS'de tedavi etkinliğini değerlendirmek amacıyla ASAS Çalışma Grubu (Assessments in Ankylosing Spondylitis-ASAS Working Group ) tarafından beş ana bölüm tanımlanmıştır. Bunlar; fiziksel işlev, ağrı, spinal mobilite, spinal katılık / inflamasyon ve hastanın global değerlendirilmesidir. Spinal mobilite dışında kalan 4 bölümün 3'ünde en az % 20 ve 10 puanlık düzelme olması (kalan bölümde % 20'den daha fazla kötüleşme olmaması) tedaviye yanıt, 4 bölümün tümünde değerlerin 20'den az (0-100 mm arasındaki ölçek) olması ise kısmi remisyon ölçütleri olarak kabul edilmiştir. ASAS-40 (% 40 düzelme) iyi yanıt, ASAS-70 (% 70 düzelme) ise belirgin yanıt tanımlamada kullanılmak üzere önerilmiştir. Hastalık aktivitesini değerlendirmek için BASDAI, işlevsel (fonksiyonel) değerlendirme için BASFI ya da DFI kullanılır

### **2.1.8. Prognoz**

AS'li hastalarda prognoz genelde iyidir. Hastaların yaklaşık yarısında omurgada kısıtlılık olmasına rağmen sadece %10'unda ciddi sakatlık gelişir. Erken yaşta başlangıç, periferik eklem tutulumu, iritis, pulmoner fibrozis, persistan ESH ve CRP yüksekliği, NSAİİ'a ve salazoprine yanıtızsızlık kötü pronoz göstergeleridir. AS'li hastalarda ölüm nedeni servikal dislokasyon, kırıklar, spondilitik kalp hastalığı ve amiloid nefropatidir.

## **2.2. SJÖGREN SENDROMU**

### **2.2.1. Tanım ve Tarihçe**

Sjögren Sendromu (SS), dış salgı bezlerini etkileyen sistemik otoimmün hastalıktır (5). SS'nin ilk tanınması aslında 1892 yılında bilateral parotis bezinde şişlik ve lakrimal bez infiltrasyonunun olduğu bir hastanın Mikulicz tarafından tanımlanması ile başlar. Bu ilk olgudan sonra literatürde tükürük ve gözyaşı bezinde

şişme olan bir çok hasta Mikulicz hastalığı (MH) olarak tanımlandı. İlk kez İsveç’li bir oftalmolog olan Henrik Sjögren tarafından 1933’de tükürük bezinde histopatolojik bulguları ile keratokonjunktivitis sikka, ağız kuruluğu ve artritle birlikte sistemik bir hastalık olarak 19 hasta tanımlandı (46). Morgan ve Castleman 1953 yılında MH ve SS’unun benzer patolojik görünümleri ile MH’nın SS’unun bir subtipi olduğunu söylediler (47). Zaman içerisinde SS’dan bazı klinik özellikleri ile farklı ve yeni bir antite olarak histopatolojik bulguları benzer olan SS ve MH arasında klinik ve patolojik farklılıklar tanımlandı (48,49). Batı literatüründe prognostik ve terapötik önemi olmadığı düşünülerek MH adlandırması kullanılmadığı halde (50) son on yıldır Japonya’dan IgG4 ile ilişkili hastalıkların farklı bir varyantı olarak SS ile MH arasındaki farklılıkları üzerine çalışmalar yayınlanmaktadır (46,48,51)

### **2.2.2. Epidemiyoloji**

Sjögren sendromu tüm dünyada görülmekte olan oldukça sık bir hastalıktır ve toplumun %0,5-2,7’sini etkilediği bildirilmiştir (52). Görülme sıklığı ABD’de %0,1-3 (53), İsveç’te %2,7, Yunanistan’da %0,6, Slovenya’da %1 (54), Türkiye’de ise %0,16 (55) olarak bildirilmiştir. Sjögren Sendromu genellikle 40-50 yaşlarındaki kadınları, erkeklerden 10 kat fazla tutmaktadır. Romatoid Artrit hastalarının %30’unda, sistemik skleroz hastalarının %20’sinde ve yaşlı popülasyonun % 3-5 kadarında SS görülmektedir (56).

### **2.2.3. Etyopatogenez**

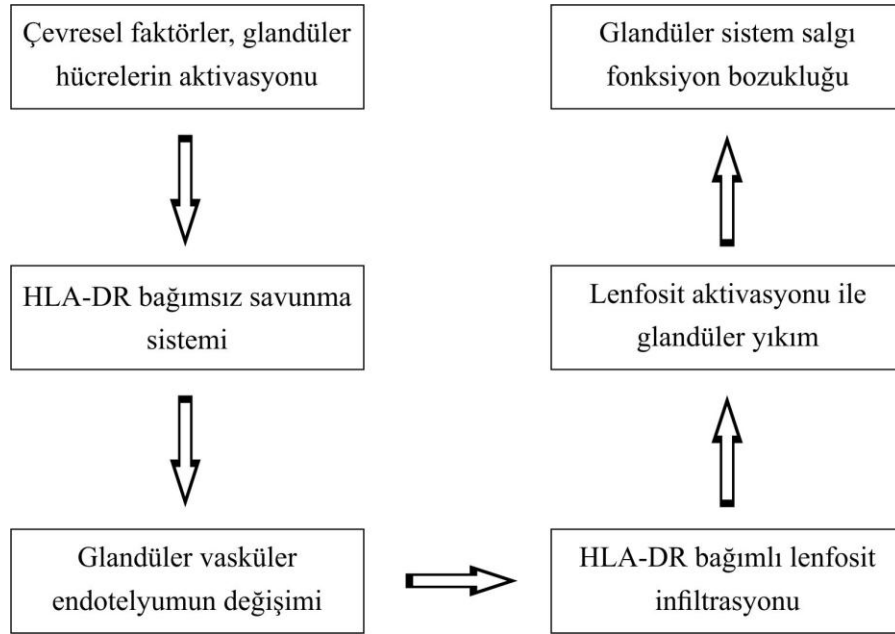
Hastalığın etyolojik ajanı ve patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Sjögren sendromu etyolojisinde pek çok faktör suçlanmaktadır. Kalıtsal ve çevresel faktörler (ilaçlar, ultraviyole, enfeksiyonlar, hormonlar vb) suçlanmaktadır. İmmünopatogenezdeki en önemli teorilerden biri, sendromun epitelit şeklinde başlayıp daha sonra lenfosit infiltrasyonu ile devam eden bir süreç olduğu şeklindedir. Bu nedenle hastalık bazı araştırmacılar tarafından otoimmün epitelit olarak kabul edilmektedir.

Etiyopatogenezde genetiğin rolünü açıklamaya yönelik yapılmış çeşitli çalışmalar vardır. Bunlardan biri de IL-17 ve Th17 hücrelerine yönelik çalışmalardır. Hayvan çalışmalarında IL-17 ve Th17 hücrelerinin arttığı, doku inflamasyonu ve

sistemik otoimmüitenin geliştiği gösterilmiştir. Bu çalışmalar Ro 52 eksikliğinde sistemik otoimmüitenin IL-23/Th17 yolu ile geliştiğini göstermektedir (6).

SS hastalarının %50-80 kadarında HLA-B8 ve DR3 ile ilişki bulunmuştur. Beyaz ırkta HLA-B8, HLA-DW3 ve HLA-DR3 ile ilişkili iken, Japonlarda HLA-DRw53, Yunanlılarda HLA-DR 5 ile ilişki saptanmıştır. Romatoid Artrit ile birlikte olan SS'de HLA-DR4 ile ilişki vardır (53). Virüslerden özellikle sitomegalovirüs (CMV), Epstein Barr virüsü (EBV) ve retrovirüsler suçlanmaktadır. SS'li hastaların %39'unda HIV'in p24 kapsid proteinine karşı antikorlar saptanmıştır. Bu antikor pozitifliği sağlıklı insanlarda %1-4 civarındadır. SS ve hepatit-C virüsü (HCV) arasındaki ilişki birçok çalışmada ortaya konmuştur (52). Sjögren sendromundaki glandüler hasarda apopitotik mekanizmadaki değişikliklerin de rolü olduğu saptanmıştır. Proapopitotik sinyaller (Fas/FasL, TNF $\alpha$ /TNF $\alpha$ R, PD1/PD1L, Bax, Caspase3) ile antiapopitotik sinyaller (Bcl-2, CFLIP, PARP, XIAP, p52, P21) arasındaki olası apopitotik denge PSS ekzokrin bezlerin epitel destrüksiyonunun temel mekanizmasıdır (57).

şekil 1: SS patogenezi



## 2.2.4 Klinik

### 2.2.4.1. Glandüler Tutulum

**Keratokonjunktivitis sikka (KKS):** KKS egzokrin bez tutulumunun en önemli bulgusudur. Gözyaşının aköz komponentinin azalması ile karakterizedir. Fotosensitivite, yanma, kaşıntı ve yabancı cisim hissi başlıca belirtilerdir. Bunun sonucu olarak kornea ve konjonktivada hasar oluşur.

**Kserostomi:** Sjögren Sendromu'nun oral kaviteye etkisi tükürük salgılamında kronik azalmaya bağlıdır. Sjögren sendromunun en belirgin oral semptomu ağız kuruluğudur. Hastaların başlangıç semptomu ağız kuruluğu olabilir. Hastalar doğrudan ağız kuruluğundan şikayet edebileceği gibi disfaji, yiyeceklerin yanak mukozasına yapışması, takma dişlerde sorun yaşanması, yiyeceklerin tadında değişme, kuru gıdaların yutulmasında zorluk ve uzun süre konuşmada zorlanma olabilir. Erken diş kayıpları görülebilir. Takma diş kullanımında sıkıntı çekebilirler. Yapılan fizik muayenede dil kuru, hiperemik hatta bazen parşömen benzeri görünümde olabilir.

**Parotis bezinde şişlik:** SS'de hastalığın seyrinin herhangi bir döneminde hastaların %30-50'sinde parotis bezinde şişlik ortaya çıkabilir (58).

### 2.2.4.2. Ekstraglandüler Tutulumu

Ekstraglandüler tutulum hastaların yaklaşık 1/3'ünde görülür. Sistemik tutulum non-visseral (cilt, artralji, miyalji) ve visseral (karaciğer, böbrek, GIS, endokrin, SSS, periferik sinir sistemi) olarak da ikiye ayrılabilir.

**Akciğer Tutulumu:** Farenks, larenks, trekea ve bronşlarda kuruluğa bağlı kuru öksürük; hastaların % 30-40'ında küçük hava yolu obstrüksiyonu veya interstisyel akciğer hastalığı nedeniyle efor dispnesi görülebilir. Trakeobronşiyal tutulum genellikle kuru öksürük ile seyrederken, akciğer tutulumu nonspesifik interstisyel pnömoni, fibrozis veya lenfositik interstisyel pnömoni (LİP) şeklinde karşımıza çıkabilir. LİP akciğer grafisinde tabanlarda diffüz interstisyel gölgelenme artışı olarak gözlenir. Nadiren bu olguların lenfomaya dönüştüğü ileri sürülmüştür. Tanı için

yüksek rezolüsyonlu tomografi, bronkoskopi, bronkoalveolar lavaj ve transbronşial biyopsi yapılabilir (59).

**Genitoüriner Tutulum:** Sjögren sendromlu hastaların %10'unda belirgin böbrek hastalığı, bunların %35'inde idrar asidifikasyon bozukluğu saptanır. Distal tübüllerde hidrojen iyonu sekresyonunda yetersizliğe bağlı tam veya parsiyel distal tübüller asidoz (DTA) sık görülen böbrek tutulum şekli olarak belirtilmektedir. Klinik olarak DTA çoğunlukla sessizdir. Fakat artan taş oluşum sıklığı bazı hastalarda böbrek yetmezliği gelişimine yol açabilmektedir. Temel histopatolojik böbrek lezyonu, intersitisiyel nefrittir. Casals ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada renal biyopsi uygulanan 25 SS hastasının 15'inde tübülointertisyel nefrit, 11'inde glomerülonefrit ve 1'inde her iki form saptanmıştır. Bu hastaların yarısında kriyoglobulinemi saptanırken sadece 2 hastada hemodialize ihtiyaç gösteren kronik böbrek yetmezliği gelişmiştir. Hastaların 13'ünde distal renal tübüler asidoz saptanmıştır. Glomerüller ve tübüler patolojiler dışında SS'li hastalarda renal yetmezliğe yol açan ciddi intertisyel sistitler de görülebilir (60).

**Gastrointestinal Tutulum:** Kuruluğa bağlı olarak disfaji özofagial disfonksiyon görülebilir. Tükürük salgısında azalma, asit klerensinde azalma ve özofagial dismotilite nedeniyle bulantı, epigastrik ağrı, gastroözafageal özofajit ile karşılaşabilirler. Mide biyopsisi yapıldığında kronik atrofik gastrit saptanabilir. Sjögren Sendromu ile karaciğer hastalıkları arasında, gerek biyokimyasal testler gerekse primer biliyer siroz, portal hepatik fibrozis veya kronik aktif hepatit gibi hastalıkların biyopsilerine dayanarak, net bir ilişki olduğu saptanmıştır. Sjögren sendromunun, pankreasta diffüz veya lokalize şişkinliğe yol açan ve pankreatik kanalı daraltan otoimmün sklerozan pankreatit ile ilişkisi olduğu saptanmıştır (61).

**Artrit/Artralji:** Sjögren sendromlu hastaların yaklaşık %70'inde artralji görülebilirken, %23'ünde de artrit görülebilir. Artrit non-erozivdir. Erozyon varlığında RA akla gelmelidir (56).

**Nöromuskuler Tutulum:** Kranial sinirler, periferik sinirler ve santral sinir sistemi tutulabilir. Hastaların %20'si nörolojik bulgularla karşımıza gelir. En sık simetrik veya asimetrik, sensoriyel veya sensorimotor periferik polinöropati görülür.



Optik nöropati, akut ve kronik miyelopati, multipl skleroz benzeri tablo, ensefalopati, trigeminal, fasiyal ve koklear sinir tutulumu karşılaşılabilecek durumlardır (62).

***Cilt ve Vasküler Tutulumu:*** Primer Sjögren sendromlu hastalarda cilt lezyonları çok geniş bir spektrumda tanımlanmıştır. Primer Sjögren sendromunda en yaygın vasküler tutulum Raynaud fenomenidir. Kriyoglobulinemik vaskülit, ürtikeryal vaskülit, eritema nodozum, livedo retikularis, trombositopenik purpura, vitiligo, granüloamatöz pannikülit de görülebilir (60).

***Endokrin Tutulum:*** Sjögren sendromu ile tiroid hastalıkları arasındaki güçlü ilişkiler birçok çalışmada rapor edilmiştir. SS'de tiroid hastalığı sıklığı artmıştır ve anti-Ro/La, romatoid faktör pozitif olanlarda daha sıktır. ANA pozitif otoimmün tiroid hastalığında %10 oranında SS görülür (63).

***Hematolojik Tutulum:*** Primer Sjögren sendromunda splenomegali ve lenfadenopati saptanabilir. Hastalarda lökopeni, lenfopeni, eozinofili, trombositopeni, hipergamaglobulinemi, hemolitik anemi görülebilir. LAP ve lenfopeni varlığında mutlaka lenfoma dışlanmalıdır. Sjögren sendromlu hastalarda normal popülasyona göre 44 kat artmış lenfoma gelişme riski vardır. Büyümüş parotis bezi, LAP, hepatosplenomegali, pulmoner infiltrasyon, vaskülit ve hipergamaglobülinemi varlığında lenfoma akla gelmelidir. Palpabl purpura, kompleman 4 düşüklüğü ve kriyoglobulin varlığı lenfoma için güçlü prediktörlerdir (64).

### **2.2.5. Tanı**

SS tanısı için çeşitli çalışma gruplarının farklı tanı kriterleri vardır. Son olarak çok merkezli bir Avrupa çalışması ile yüksek özgünlük ve duyarlılık gösteren sınıflama kriterleri geliştirilmiştir. Amerika-Avrupa uzlaşısı grubu SS sınıflama kriterleri tablo 3'te verilmiştir (65).

**Tablo 3.** Amerika-Avrupa uzlaşısı grubu SS sınıflama kriterleri

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

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

Amerikan Romatoloji Birliği'nin 2012'de yeniden dzenlediği kriterler tablo 4'te gsterilmiştir (66). Bu kriter seti tamamen objektif bulgulardan oluşmaktadir.

**Tablo 4.** Amerikan Romatoloji Birliği'nin dzenlediği kriterler (2012)

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

### 2.2.6. Laboratuvar

Sjögren sendromlu hastaların tam kan sayımında anemi ve 1/3 olguda lökopeni görölmektedir. Anemi, kronik hastalık anemisi veya atrofik gastrite eşlik edebilen pernisiyöz anemi şeklinindedir. Düşük platelet sayısı da eşlik edebilir ama SLE(sistemik lupus eritematozus)'den ekarte edilmelidir (67). Alkalen fosfataz ve transaminazlarda yükseklik, elektrolit bozuklukları ile karşılaşılabilmektedir. Albumin/globulin oranında ters dönme varsa (oran<1 ise) protein elektroforezi yapılmalıdır. Sıklıkla poliklonal gamopati saptanmaktadır. Serum immünglobülin seviyelerinde özellikle IgG sıklıkla yüksektir. Tükrukte de immünglobülin seviyeleri yüksektir. Bu yükselmenin gland destrüksiyonu ile orantılı olduğu düşünölmektedir. ANA yaklaşık olarak %70 hastada pozitifdir. Anti-fosfolipid, ekstrakte edilebilen nükleoproteinlere karşı antikor (ENA), organlara özđü antikorlar (tükruk bezi kanalına, tiroid bezi hücrelerine, mitokondrilere ve mide mukozasına karşı antikorlar) SS'li hastalarda saptanabilir (68). Anti-Ro/SSA ve anti-La/SSB antikorları, RNA antijenlerine karşı oluşmuş antikorlardır. Ancak SS için özđül

değildir. Anti-Ro antikorları PSS'de %75, SSS'de %15 pozitifdir. Negatif olması tanıyı ekarte ettirmez. SLE'li hastalarda pozitiflik %50'dir. Subakut kutanoz lupus veya neonatal lupus sendromu olan yenidoğan annelerinde görülebilir. Bu annelerin bir kısmında ya SS vardır ya da gelişebilir denmektedir. Anti-La antikorları PSS'de %40-50 pozitifdir. Anti-La antikorları, anti-Ro antikorları negatif olanlarda genellikle negatifdir. Böyle durumlarda primer biliyer siroz ve otoimmün hepatit akla gelmelidir. SLE'li hastalarda bu antikorların pozitiflik oranı %15'dir (69). Bu iki antikor, hastalığın erken yaşta başlaması, uzun hastalık süresi, rekürren parotis bezi şişmesi, splenomegali, lenfadenopati ve vaskülit ile beraberlik göstermektedir. Alfa-fodrin IgG otoantikorunun SS tanısında sensitivesinin %6 ile %100 arasında spesifitesinin ise %33 ile %100 arasında olduğu bildirilmiştir. Alfa-fodrin IgA'nın sensitivesi %17 ile %62,6 olarak bildirilmiştir. Alfa-fodrin, aktin bağlı hücre iskeleti ile ilgili aktin bağlayıcı bir proteindir. Alfa-fodrin SS tanısında orta dereceli bir otoantikordur. Yanlış tanıdan uzaklaşmak için alfa-fodrin, SS-A ve SS-B ile beraber kombine olarak taranması önerilmektedir (70).

### **2.2.7. Oftalmolojik Testler**

**Schirmer testi:** Schirmer testi ile göz yaşı üretimi ölçülmektedir. Küçük bir steril filtre kağıdı, alt göz kapağının 1/3 lateraline yerleştirilir ve 5 dakika sonra ıslaklığın 5 mm'den az olması, anlamlı kabul edilir (71).

**Rose Bengal testi:** Konjonktival epitelyum lezyonlarını saptamak için kullanılmaktadır. Biomikroskop yardımı ile boyanmanın miktarına bakılmaktadır (72).

**Göz yaşı kırılma zamanı:** Göz yaşı kırılma zamanı, keratokonjonktivitis sikka-ilişkili inflamasyonun indirekt bir göstergesi olmasına karşın, oküler semptomların şiddeti ve korneal epitelyum tutulumu ile korelasyonu, Schirmer testinden daha iyidir (73).

### 2.2.8. Oral Testler

**Tükrük bezi sintigrafisi:** Anormal sintigrafi azalmış tükrük akımı ve küçük tükrük bezlerinin lenfositik infiltrasyonunun yoğunluğu ile koreledir. Sintigrafik anormallikler yüksek duyarlı ancak hastalığa özgül değildir (74).

**Sialometri:** Sialometri tükrük üretiminin gösterilmesine dayanmaktadır. Aşık SS olan hastalarda tükrük akımı azalmıştır. Tek bir değer SS için tanısal değildir (75).

**Manyetik rezonans görüntüleme (MRI):** Ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografiye göre tükrük bezlerini değerlendirmede daha üstündür. Tükrük bezi ile korelasyonu iyidir (76).

**Tükrük Bezi Biyopsisi:** Biyopsi, alt dudağın makroskopik olarak normal, travmatize olmamış kısmından alınmalıdır. Alınan dokunun değerlendirmeye uygun olması için en az 4 lobül içermesi gereklidir. En yaygın kabul gören derecelendirme sistemi, her 4 mm<sup>2</sup>'de 50 veya daha fazla lenfosit içeren fokus sayısıdır. Biriken lenfositlerin çoğu CD4<sup>+</sup> T lenfositlerdir (77).

### 2.2.9. Ayırıcı Tanı

Sarkoidoz, SS'nin klinik bulgularını taklit edebilmektedir. Minör tükrük bezi biyopsisinde non-kazeifiye granülomların olmaması ve sarkoidozda Ro (SS-A) ve La (SS-B) antijenlerine karşı antikorların görülmemesi ile bu iki hastalık birbirinden ayırt edilebilmektedir (62). HIV ile enfekte hastalarda sıkka semptomları, parotis bezinde büyüme, pulmoner tutulum ve lenfadenopati görülebilmektedir. Bu hastalarda HLA-DR5 alloantijeninin prevalansı yüksektir. HIV ile enfekte hastalar genellikle genç erkeklerdir, anti-Ro ve anti-La antikorları yoktur ve tükrük bezlerindeki lenfositik infiltrat CD8<sup>+</sup> T hücrelerden oluşmaktadır (78). Hepatit C virüsü kronik lenfositik sialadenite yol açarak SS'yi taklit etmektedir. Diyabetes mellitus, malnütrisyon, alkolizmde görülebilen bilateral tükrük bezi büyümesi, SS ile ayırıcı tanıya girmelerine yol açmaktadır (79).

### 2.2.10. Tedavi

Sikka semptomlarının giderilmesi tedavide esastır (80). Kserostominin tedavisi zordur. Tükürük salınımını azaltan gıdaların tüketimi, sigara içimi ve antikolinerjik ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır (62). Tükürük azlığı ağır düzeyde ise, günde dört kez oral alınan kolinerjik pilokarpin hidroklorid, sekresyonun artırılmasına yardımcı olabilir. Kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde kolinerjik ilaçlar dikkatli kullanılmalıdır (81). Sevimele alan hastalarda ise plaseboya göre semptomlarda, göz yaşı dinamiklerinde, genel iyilik halinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır (82).

Kuru göz tedavisinde, suni göz yaşı kullanılır. Farklı akışkanlık ve koruyuculukta piyasada çok sayıda suni göz yaşı bulunmaktadır. Bikarbonat tamponlu elektrolit içeren sıvılar, insan göz yaşının elektrolit içeriğini taklit etmektedir ve böylece daha iyi sonuç vermektedir (62).

Sjögren sendromlu hastalarda oral kandidiyazis önemli bir sorundur. Tedavisinde topikal nistatin 200.000 ünite pastil olarak günde 4-5 kez veya klotrimaksazol 10 mg pastil şeklinde günde 5 kez kullanılabilir (83).

Anti-TNF- $\alpha$  ajanlar olan infliksimab ve etanercept ile yapılmış olan iki randomize kontrollü çalışma (sırası ile 5 mg/kg ve 50 mg/hafta dozlarda), artralji, yorgunluk ve sikka semptomlarını gidermede yetersiz bulunmuştur (84,85).

Hidroksiklorokin 6-8 mg/kg/gün şeklinde uygun dozda alındığında, SS'de görülen myalji, artralji ve lenfadenopatiyi geriletmekte etkilidir (86). NSAİİ dirençli hastalarda düşük doz metotreksat artralji ve myaljinin kontrolünde etkili olabilmektedir (87).

Sistemik kortikosteroidler (0.5-1 mg/kg/gün prednizon) ve siklofosfamid gibi immünesüpresif ilaçlar diffüz intersitisyel pnömonit, glomerulonefrit, vaskülit ve periferik nöropati gibi ciddi ekstrapnömonik tutulumların tedavisinde kullanılmaktadır (62).

### 2.3. İNTERLÖKİN-23

İnterlökin-23, IL-12 heterodimerik sitokin ailesinin bir üyesidir. IL-12 ile p40 alt ünitesini ve IL-12R $\beta$ 1reseptörünü ortak kullanır. IL-23 ve IL-12 birçok ortak özellikleri olmasına rağmen, IL-12 ile uyarılan Th1'de INF- $\gamma$  üretimi meydana gelirken, IL-23 ile uyarılan Th1'de IL-17 üretimi olur ve bu nedenle burada uyarılan T hücreleri fazla miktarlarda IL-17 ürettikleri için Th17 olarak isimlendirilmişlerdir (7). Yapılan çalışmalarda Th17 hücrelerinin santral sinir sistemi ve eklemlerin kronik inflamasyonlarında rol oynadıkları gösterilmiştir (88). Birçok patojen veya patojen ürünü antijen sunan dentritik hücrelerinin ve makrofajların IL-23 ve IL-12 salgılamasına neden olur. Önceki yıllarda Th hücrelerinin, hücrel immüniteyle ilişkili Th1 ve humoral immüniteyle ilişkili Th2 olarak ikiye ayrıldığı gösterilmiştir (89). Fakat IL-23 bağımlı T hücrelerinin INF $\gamma$  veya IL-4 yerine IL-17 ürettiği gösterildikten sonra Th17 hücreleri tanımlandı (90). IL-23'ün diğer önemli bir fonksiyonunun akut enfeksiyon sırasında nötrofil akışını sağlamak olduğu gösterilmiştir (7). Aynı zamanda bu yolda üretilen IL-17, bir çok proinflamatuvar sitokinin üretimini tetikleyerek nötrofillerin enfeksiyon olan bölgede toplanmasını sağlar. Hızlı IL-23/IL-17 immün cevabının olmadığı hayvan modellerinde sepsis tipi hastalıklara yatkınlık artar (91). Eğer IL-23/IL-17 yolağında bozukluk meydana gelirse kendi doku ve antijenlerine olan tolerans bozularak ciddi otoimmün patolojiler meydana gelebilir (7).

Th17 T helper hücrelerinin bir alt grubudur. Yakın zamanda tanımlanan bu hücreler konak savunması ile otoimmün hastalıklarda önemli rol oynarlar. Th17 hücreleri IL-23 tarafından uyarılırlar ve bu hücrelerden IL-17 ekspresyonu artar. IL-17 proinflamatuvar sitokinleri ve matris metalloproteinlerin ekspresyonunu indükleyerek inflamasyon ve destrüksiyona katkıda bulunur (92). Aynı zamanda in vitro olarak IL-17'nin TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  üretimini stimüle ettiği ve TNF- $\alpha$  ile sinerjistik etkileşimle kıkırdakta inflamasyonu ve yıkımı artırdığı gösterilmiştir (93).

### 3. HASTALAR ve YÖNTEM

#### 3.1. HASTALAR

Bu çalışma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı'nda yürütülmüştür. İlk olarak çalışmaya katılmayı kabul eden AS ve primer SS tanısı ile takip edilen 18 yaş ve üzerindeki tüm hastalar değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 124 AS, 55 primer SS hastası, 12 AS ve SS birlikteliği olan hasta ve 96 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. AS hastaları eşlik edebilecek SS açısından sorgulandı. Şüpheli anamnezi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. SS'li hastalar ise inflamatuvar bel ağrısı ve SpA grubu hastalıkların diğer özellikleri açısından sorgulandı. Şüpheli anamnez veren hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ailesinde SpA grubu hastalık öyküsü olan Sjögren sendromu tanılı hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların demografik ve hastalık ilişkili verileri araştırmacılar tarafından hazırlanmış olan hasta bilgi formuna kaydedildi.

Hipotezimizi test edebilmek amacıyla çalışmaya gönüllü sınıflama kriterlerine göre tanı almış 124 Modifiye New York (65 kadın, 59 erkek) AS tanılı hasta, 55 primer SS (55 kadın) tanılı hasta, 12 AS ve SS tanılarının birlikte olduğu hasta (5 kadın, 7 erkek) ve kontrol grubu olarak kendisinde ve birinci derece akrabalarında SpA, inflamatuvar barsak hastalığı öyküsü olmadığını ifade eden yaş-cinsiyet eşleştirmeli sağlıklı 96 (46 kadın, 50 erkek) gönüllü alındı. Tüm hastalar ve sağlıklı gönüllüler çalışma hakkında bilgilendirildi. Yapılacak genetik inceleme ve çalışmanın gerekliliği anlatıldı. Her iki grubun da gönüllü olur formunu onaylamasından sonra 10 cc EDTA'lı vakumlu tüpe venöz kanları alındı. DNA izolasyonu sonrası -70°C'de saklandı.

Çalışma Etik kurulun 27.03.2013 tarih ve 60116787/57 nolu dosya onayı sonrasında, Mayıs 2013 ve Nisan 2014 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Tüm hasta ve kontroller aydınlatılmış gönüllü olur formları imzalatılarak çalışmaya alınmıştır. Hasta ve kontrol grubunu oluşturan kişilerden



DNA izolasyonları yapılmak üzere EDTA'lı tüplere kan alınmış ve bekletilmeden DNA izolasyonları yapılmıştır.

### **3.2. MOLEKÜLER ANALİZ**

#### **DNA İzolasyonu:**

Çalışma ve kontrol grubu hastalarından 2 ml venöz kan EDTA'lı tüplere alınarak moleküler genetik laboratuvarında kit yardımı ile DNA izolasyonu yapıldı.

#### **IL23 Geni ile İlişkilendirilmiş Polimorfizmlerin RFLP Yöntemi İle İncelenmesi:**

Bu çalışmada, IL-23 genine yönelik tanımlanmış 9 polimorfik bölge RFLP yöntemi ile incelendi. Elde edilen DNA örneklerinden IL-23 geninin bu tanımlanmış polimorfizm bölgelerine yönelik spesifik dizayn edilen 9 primer çifti ile PCR çalışması yapıldı. Bu çalışmada incelenen polimorfizmlerin SNP numaraları ve kullanılan enzimler şöyledir:

rs11805303	(MnII enzimi)
rs10889677	(MnII enzimi)
rs1004819	(TaaI enzimi)
rs2201841	(HpyF3I enzimi)
rs11209032	(BseMI enzimi)
rs7530511	(HphI enzimi)
rs11209026	(Hpy188I enzimi)
rs10489629	(SspI enzimi)
rs7517847	(BseMII enzimi)

Daha sonra PCR ürünlerinin polimorfizm bölgelerine spesifik restriksiyon enzimleri kullanılarak kesimleri gerçekleştirildi. Kesim ürünleri jel elektroforezinde yürütülerek allel tanımlaması ve genotipleme yapıldı. Çalışma grubu ve kontrol grubu arasında allel sıklıkları ve saptanan genotipler karşılaştırılarak istatistiksel değerlendirme yapıldı.

### 3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Bu çalışmada veri analizi SPSS 17.0 paket programı (Statistical Package for Social Sciences version 17.0) kullanılarak yapılmıştır. Veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistikler yapılmıştır. Gruplar arasında isimsel değişkenler arasındaki farklılıkların analizinde ki-kare testi kullanılmıştır. Üç ve üzeri bağımsız gruplar arası karşılaştırmada normal dağılıma uymayan sayısal değişkenlerin (yaş, hastalık başlama yaşı, hastalık süresi, BASDAI, ESH, CRP) kıyaslanmasında Kruskal Wallis testi İstatistiksel önemlilik için p değeri 0,05' ten küçük olduğunda anlamlı kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza 124 AS hastası, 55 SS, AS ve SS tanıları olan 12 hasta, 96 sağlıklı kontrol grubu alındı. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo 5'te görülmektedir. AS, AS+SS ve kontrol grubu yaş-cinsiyet dağılımı açısından benzerdi ( $p>0.05$ ). Ancak SS hasta grubunun tamamı kadın hasta idi ve yaş ortalaması daha yüksekti (Tablo 5).

**Tablo 5.** Hasta ve kontrol gruplarının özellikleri

Parametre	A.S. <sup>1</sup> n=124	A.S+S.S. <sup>2</sup> n=12	S.S. n=55	Kontrol n=96
Yaş, yıl	39,31±10,56	43,75±10,83	49,25±9,7	40,08±10,49
Cinsiyet, K/E n (%)	65/59(52,4/47,6)	5/7 (41,7/58,3)	55 (100)	46/50(47,9/52,1)
Hastalık başlama yaşı, yıl	33±8,98	34,16±9,11	46,49±9,75	
Hastalık süresi	6,24±4,98	9,58±7	2,76±1,72	
BASDAI <sup>3</sup>	4,73±4,83	3,59±0,91		
CRP, mg/dl <sup>4</sup>	0,52±0,64	0,68±0,579		
ESH <sup>5</sup>	17,98±13,68	27,58±18,96		
Üveit, n (%)	8 (6,5)	1 (8,3)	0 (0)	
Göz kuruluğu , n (%)	34 (27,4)	12 (100)	55 (100)	
Ağız kuruluğu, n (%)	10 (8,1)	11 (91,7)	55 (100)	
Schirmer < 5 mm		12 (100)	55 (100)	
Schirmer 5-9 mm	14 (11,3)	0 (0)	0 (0)	
1: Ankilozan Spondilit 2: Sjögren Sendromu 3: BASDAI: the bath ankylosing spondylitis disease activity index 4: C-Reaktif Protein 5: Eritrosit Sedimentasyon Hızı				

AS hasta grubu eşlik edebilecek SS varlığı açısından sorgulandı. Beraberinde SS saptanan hastalar AS çalışma grubuna alınmadı. AS hasta grubunda 34 (%27,4) hastada subjektif kuru göz yakınması vardı. Bu hastalardan 14 (%11,3)'nde Schirmer 5-9 mm arasında saptandı. Bu 14 hastanın ANA, anti-Ro ve anti-La antikorları negatifti. AS+SS grubunda tüm hastalarda Schirmer 5 mm altında idi. Bu hasta grubunda 9 (%75) hastanın tükürük bezi biyopsi sonucu Chisholm'e göre grade 3, 3 (%25) hastanın ise grade 4 idi.

SS hasta grubunda 1 (%1,8) hastada kardiyak, 2 (%3,6) hastada akciğer, 4 hastada (%7,3) santral sinir sistemi tutulumu vardı. Hiçbir hastada lenfoma, ve diğer malignitelere ait bulgu yoktu.

IL-23 reseptör gen polimorfizmi açısından değerlendirildiğinde AS hastalarında sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında rs10889677 mutant genotip (AA) sıklığında artış ve rs11209032 mutant tip (AA) sıklığında azalma saptandı (p değerleri sırası ile 0,023 ve <0,001, tablo 6). Her iki gen polimorfizmi allel sıklığı açısından değerlendirildiğinde rs10889677 gen minör allel (A allel) sıklığı AS grubunda, rs11209032 gen minör allel (A allel) sıklığı kontrol grubunda artmış saptandı (p değerleri sırası ile 0,027 ve <0,001, tablo 7).

**Tablo 6:** Gruplar arası IL-23R gen genotip dağılımı

IL-23R polimorfizm	AS n=124	SS n=55	AS+SS n=12	Kontrol n=96	p1	p2	p3	p4	p5	p6
<b>rs11805303</b>										
CC n (%)	42(33,9)	44(80)	5(41,7)	36(37,5)	0,323	<0,001	0,357	<0,001	0,645	<0,001
CT n (%)	48(38,7)	10(18,2)	3(25)	42(43,8)						
TT n (%)	34(27,4)	1 (1,8)	4(33,3)	18(18,8)						
<b>rs10889677</b>										
CC n (%)	43(34,7)	17(30,9)	6(50)	38(39,6)	0,023	0,353	0,578	0,004	0,557	0,219
CA n (%)	36 (29)	29(52,7)	3(25)	39(40,6)						
AA n (%)	45(36,3)	9 (16,4)	3(25)	19(19,8)						
<b>rs1004819</b>										
GG n (%)	40(32,3)	16(29,1)	5(41,7)	37(38,5)	0,624	0,503	0,485	0,915	0,395	0,370
GA n (%)	56(45,2)	26(47,3)	3(25)	39(40,6)						
AA n (%)	28(22,6)	13(23,6)	4(33,3)	20(20,8)						
<b>rs2201841</b>										
TT n (%)	57 (46)	37(67,3)	5(41,7)	40(41,7)	0,199	0,009	0,934	0,029	0,883	0,251
TC n (%)	33(26,6)	10(18,2)	4(33,3)	36(37,5)						
CC n (%)	34(27,4)	8 (14,5)	3(25)	20(20,8)						
<b>rs11209032</b>										
GG n (%)	22(17,7)	1 (1,8)	5(41,7)	0(0)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,049	<0,001
GA n (%)	74(59,7)	11 (20)	3(25)	53(55,2)						
AA n (%)	28(22,6)	43(78,2)	4(33,3)	43(44,8)						
<b>rs7530511</b>										
CC n (%)	98 (79)	44 (80)	10(83,3)	83(86,5)	0,173	0,516	0,448	0,807	0,080	0,369
CT n (%)	25(20,2)	10(18,2)	1(8,3)	11(11,5)						
TT n (%)	1 (0,8)	1 (1,8)	1(8,3)	2(2,1)						
<b>rs10489629</b>										
AA n (%)	45(36,3)	18(32,7)	5(41,7)	36(37,5)	0,490	0,003	0,464	0,025	0,207	0,005
AG n (%)	50(40,3)	32(58,2)	2(16,7)	32(33,3)						
GG n (%)	29(23,4)	5 (9,1)	5(41,7)	28(29,2)						
<b>rs7517847</b>										
TT n (%)	46(37,1)	25(45,5)	3(25)	41(42,7)	0,068	0,687	0,203	0,192	0,687	0,393
TG n (%)	58(46,8)	25(45,5)	7(58,3)	31(32,3)						
GG n (%)	20(16,1)	5 (9,1)	2(16,7)	24(25)						

P1= AS-Kontrol p2= SS-Kontrol p3= AS+SS-Kontrol p4=AS-SS p5=AS-AS+SS p6:SS-AS+SS

SS hasta grubu sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında rs11805303 gen wild genotip ve rs2201841 gen wild genotip sıklığında artış, rs11209032 gen heterozigot genotip ve rs10489629 gen mutant genotip sıklığında azalma saptandı. Allel sıklığı açısından değerlendirildiğinde ise rs11805303 gen minör allel (T allel) ve rs2201841 gen minör allel (C allel) sıklığında azalma, rs11209032 gen minör allel (A allel) sıklığında artış saptandı. SS ve sağlıklı kontrol grubunun IL-23R gen genotip dağılımı tablo 6’da, allel dağılımı ise tablo 7’de gösterilmiştir.

TABLO 7: Gruplar arası IL-23R gen polimorfizm allel dağılımı

IL-23R polimorfizm	AS n=124	SS n=55	AS+SS	Kontrol	p1 OR	p2 OR	p3 OR	p4 OR	p5 OR	p6 OR
<b>rs11805303</b>										
C Allel, n (%)	132 (53,2)	98 (89,1)	13 (54,2)	114 (59,4)	0,20	<0,001	0,66	<0,001	1	<0,001
A Allel, n (%)	116 (46,8)	12 (10,9)	11 (45,8)	78 (40,6)	0,77 (0,53-1,14)	<b>5,58 (2,87-10,86)</b>	0,80 (0,34-1,89)	<b>0,13 (0,07-0,26)</b>	0,96 (0,41-2,23)	<b>6,91 (2,53-18,82)</b>
<b>rs10889677</b>										
C allel, n (%)	122 (49,2)	63 (57,3)	15 (62,5)	115 (59,9)	<b>0,027</b>	0,71	1	0,17	0,28	0,82
A allel, n (%)	126 (50,8)	47 (42,7)	9 (37,5)	77 (40,1)	0,64 (0,44-0,94)	0,89 (0,55-1,44)	1,11 (0,46-2,67)	0,72 (0,45-1,13)	0,58 (0,24-1,37)	0,8 (0,32-1,99)
<b>rs1004819</b>										
G allel, n (%)	136 (54,8)	58 (52,7)	13 (54,2)	113 (58,9)	0,438	0,33	0,66	0,73	1	1
A allel, n (%)	112 (45,2)	52 (47,3)	11 (45,8)	79 (41,1)	0,84 (0,58-1,24)	0,78 (0,48-1,25)	0,82 (0,35-1,93)	1,08 (0,69-1,70)	1,02 (0,44-2,38)	0,94 (0,38-2,28)
<b>rs2201841</b>										
T allel, n (%)	147 (59,3)	84 (76,4)	14 (58,3)	116 (60,4)	0,84	<b>0,005</b>	0,82	<b>0,002</b>	1	0,08
C allel, n (%)	101 (40,7)	26 (23,6)	10 (41,7)	76 (39,6)	0,95 (0,64-1,14)	<b>2,11 (1,25-3,58)</b>	0,91 (0,38-2,17)	<b>0,45 (0,27-0,74)</b>	1,04 (0,44-2,43)	2,3 (0,91-5,8)
<b>rs11209032</b>										
G allel, n (%)	118 (47,6)	13 (11,8)	13 (54,2)	53 (27,6)	<0,001	<0,001	<b>0,017</b>	<0,001	0,64	<0,001
A allel, n (%)	130 (52,4)	97 (88,2)	11 (45,8)	139 (72,4)	<b>2,38 (1,59-3,56)</b>	<b>0,35 (0,18-0,68)</b>	<b>3,09 (1,30-7,34)</b>	<b>6,77 (3,60-12,72)</b>	0,76 (0,33-1,78)	<b>0,11 (0,04-0,3)</b>
<b>rs7530511</b>										
C allel, n (%)	221 (89,1)	98 (89,1)	21 (87,5)	177 (92,2)	0,32	0,40	0,43	1	0,73	0,73
T allel, n (%)	27 (10,9)	12 (10,9)	3 (12,5)	15 (7,8)	2,38 (1,59-3,56)	0,69 (0,31-1,53)	0,59 (0,15-2,22)	1,002 (0,48-2,06)	1,16 (0,32-4,18)	1,16 (0,3-4,5)
<b>rs10489629</b>										
A allel, n (%)	140 (56,5)	68 (61,8)	12 (50)	104 (54,2)	0,69	0,22	0,82	0,35	0,66	0,35
G allel, n (%)	108 (43,5)	42 (38,2)	12 (50)	88 (45,8)	1,09 (0,75-1,60)	1,37 (0,84-2,21)	0,84 (0,36-1,97)	0,80 (0,50-1,26)	1,29 (0,56-2,99)	1,61 (0,66-3,93)
<b>rs7517847</b>										
T allel, n (%)	150 (60,5)	75 (68,2)	13 (54,2)	113 (58,9)	0,76	0,11	0,66	0,19	0,66	0,23
G allel, n (%)	98 (39,5)	35 (31,8)	11 (45,8)	79 (41,1)	1,07 (0,72-1,57)	1,49 (0,91-2,45)	0,82 (0,35-1,93)	0,71 (0,44-1,14)	1,29 (0,55-3,007)	1,81 (0,73-4,44)

p1= AS-Kontrol p2= SS-Kontrol p3= AS+SS-Kontrol p4=AS-SS p5=AS-AS+SS p6=SS-AS+SS

AS ve SS birlikteliği olan grupta ise rs11209032 gen wild genotip (GG) sağlıklı kontrol grubuna göre artmış olarak saptandı ( $p<0,001$ ). Allel sıklığı açısından değerlendirildiğinde ise minör allel (A allel) sıklığı ise AS+SS grubunda azalmıştı ( $p<0,001$ , tablo 8). AS ve SS birlikteliği olan hasta grubu ve kontrol grubu IL-23R gen genotip dağılımı tablo 6’da, allel dağılımı ise tablo 7’de gösterilmiştir.

AS ve SS hasta grubu IL-23R gen polimorfizm dağılımı açısından değerlendirildiğinde rs11805303 gen mutant genotip (TT) ve rs10489629 gen mutant genotip (GG) sıklığı AS hasta grubunda, rs10889677 gen heterozigot genotip (CA) ve rs11209032 gen mutant genotip (AA) sıklığı SS hasta grubunda artmış saptandı

(tablo 6). Allel sıklığı açısından değerlendirildiğinde ise rs10889677 gen ve rs10489629 gen allel dağılımı gruplar arası farklılık göstermezken, rs11805303 gen minör allel (T allel) AS hasta grubunda, rs11209032 gen minör allel (A allel) sıklığı ise SS hasta grubunda artmış olarak saptandı (Tablo 7).

AS hasta grubu, AS+SS hasta grubu ile IL-23R gen polimorfizm dağılımı açısından değerlendirildiğinde rs11209032 gen wild genotip sıklığının AS+SS grubunda artmış olduğu görüldü ( $p=0,049$ , tablo 6). Allel dağılımı açısından değerlendirildiğinde ise rs11209032 gen minör allel (A allel) dağılımı her iki grupta benzerdi (tablo 7).

SS hasta grubu ve AS+SS hasta grubu karşılaştırıldığında ise rs11805303 gen mutant genotip (TT), rs11209032 gen wilt genotip (GG), rs10489629 gen mutant genotip (GG) sıklığı AS+SS grubunda artmış saptandı (tablo 6). Allel dağılımı açısından değerlendirildiğinde ise rs11805303 gen minör allel (T allel) sıklığı AS+SS hasta grubunda, rs11209032 gen minör allel (A allel) sıklığı ise SS hasta grubunda artmış olarak saptandı (tablo 7).

## 5. TARTIŞMA

AS, çoğunlukla aksiyel iskelet sistemini tutan, kronik, inflamatuvar, progresif bir hastalıktır. Etiyopatogenezi tam bilinmemekle birlikte genetik faktörler AS gelişiminde önemli rol oynamaktadır. AS'de genetik eğilimde HLA-B27 primer faktördür. Ancak AS için total genetik riskin %50'inden azını açıklayabilmektedir (94). HLA B27 pozitif kişilerin ise yalnızca %5-6'sında AS gelişimi görülmektedir. Bu nedenle başka genetik faktörlerin hastalık gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir (95).

AS etiyojisi kazanılmış ve doğal immün yanıtta anormal regülasyonlarla karakterizedir (96). İmmünolojik reaksiyonların düzenlenmesinde yer alan inflamatuvar mediatörler potansiyel aday genler olabilir.

Kazanılmış immünitede yer alan CD4<sup>+</sup> T hücrelerinin alt tipleri, sitokin profillerine göre tanımlanmış olan efektör hücreleri fonksiyonel olarak ayırt edebilme yeteneğine sahiptir (97-99). Bu hücreler 3 büyük alt gruba ayrılmıştır (100):

1. İnterferon gama sekrete eden Th1 hücreler
2. IL-4, IL-5 ve /veya IL-13 sekrete eden Th2 hücreler
3. Yakın zamanda tanımlanan IL-17 ve/veya IL-22 sekrete eden Th17 hücreler

Bu üç CD4<sup>+</sup> hücrelerin arasındaki etkileşim, patojenler ve çevresel antijenlere karşı geliştirilen immün yanıtın düzenlenmesinde rol oynar. Ancak immün yanıtın düzenlenmesi, organ ve doku patolojilerindeki otoimmünite ve hipersensitiviteye bağlı olarak engellenmiştir. Doğal immün yanıt ile sonrasında gelişen spesifik kazanılmış yanıt arasındaki ilişkiye daha fazla odaklanılarak gelişen immün disregülasyon anlaşılabilir. Uzun süredir Th1/Th2 hücre paradigmasından farklı olarak CD4<sup>+</sup> Th 17 hücre popülasyonunun tanımlanmasıyla doğal ve kazanılmış immünite arasındaki önemli bağlantılar ortaya çıkmıştır (101).

IL-17, Th1 ve Th2 hücrelerinden gelişim ve fonksiyonel olarak farklı olan Th17 hücrelerinden salınır (101,102). IL-6 ve TGF-beta ile stimülasyon yapılması sonucu CD4<sup>+</sup> T hücreleri Th17 hücrelerine farklılaşır (101). Olgun bellek hücreleri



gibi Th17 hücrelerin sağ kalım ve onarımı IL-23 bağımlı gibi durmaktadır. IL-23; p19 alt ünitesi olan ve IL-12 de de bulunan p40 alt ünitesini içeren bir heterodimerik sitokindir (103). Aktive olmuş Th17 hücreleri IL-17 salgırlar. IL-17, 6 üyesi olan bir sitokin ailesidir (100). Bunlar doku inflamasyonunda rol oynayan güçlü inflamatuvar sitokinlerdir ve proinflamatuvar sitokinler ve kemokinlerin salınımı ile inflamasyon ortaya çıkar. Ayrıca, lokal inflamatuvar yanıtın bir parçası olarak IL-17 proliferasyon, maturasyon ve nötrofil migrasyonunda rol oynar (104).

IL-23 sitokini 2 alt üiteden meydana gelmektedir: IL-12p40 ve IL23p19. IL12p40, IL12B tarafından kodlanmaktadır. IL-23, IL-23R sayesinde sinyallerini iletir. Bu reseptör bir kez stimule edildikten sonra, IL-23R sinyalleri, TYK-2, JAK-2 ve STAT3'ü içeren JAK-STAT yolağından nükleusa gönderir. Bu proteinlerin her birini kodlayan genler AS ile ilişkili bulunmuştur (105,106). Bu bulgular IL-23 yolağıının AS'te etkili olduğuna dair ilk kanıtlardandır (107). Anti-IL-12p40 antikor tedavisi (ustekinumab) ve anti-IL-17 antikor tedavisinin (secukimumab) AS'te etkin olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Ayrıca tofacitinib (JAK inhibitörü ) ve fosfamatiniib (TYK2 inhibitörü) ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Genetik bulgularla stimule edilen araştırmalarda IL-23 yolağıının AS etyopatogenezinde kritik bir öneme sahip olduğu bildirilmiştir. Tek başına IL-23 aşırı üretimi sonucu hayvan modellerinde SpA meydana gelmiştir (108). AS hastalarında IL-23'ün kalın barsaklarda aşırı üretildiğı bilinmektedir. IL-23'ün aşırı üretimi mini dairesel vektör yoluyla artrite yol açtığı gösterilmiştir (108). Sherlock ve ark, mini dairesel vektör kullanarak farelerde endojen olarak IL-23'ün aşırı üretimini sağlamışlar ve bunun sonucunda farelerde aortit, aksiyel ve periferel SpA gelişmiştir (109). Ayrıca entezis içindeki IL-23R pozitif hücre topluluğunu da tanımlamışlardır. AS'in buradan başladığı düşünülmektedir. Bu entesal hücreler TNF, IL-17, IL-22 salgırlar. IL-17 veya IL-22'nin inhibe edilmesi hastalığı engelleyebilirken tek başına IL-17'nin aşırı üretimi hastalığa yol açmada yetersizdir. Bu sebeple IL-23'ün AS ve diğel SpA'lar gibi birçok hastalığın kontrolünde rol oynayan anahtar sitokin olduğu düşünülmektedir.

Hem Crohn hastalığında hem de ülseratif kolitli hastalarda, biyopsi materyallerindeki inflame alanlarda IL-23 p19 mRNA ekspresyonu artmış olarak

bulunmuştur (110,111). Bu çalışmalarda IL-23R yolağının kronik inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde önemli bir yere sahip olduğunun anlaşılmasından sonra yapılan tüm çalışmalarda IL-23R gen polimorfizminin inflamatuvar barsak hastalıkları ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. İnflamatuvar barsak hastalığı ve AS klinik ve immünolojik olarak örtüşmektedir. Bu nedenle takip eden dönemde IL-23R gen polimorfizmi ile AS arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar yapılmıştır (112-115). Bu çalışmalarda IL-23R ilişkili rs1004819, rs1343151, rs10489629, rs11209026 ve rs11209032 genlerinden bir ya da bir kaç değeri değerlendirilmiştir. Sonuçlar ise farklılık göstermektedir. Bu çalışmaları içeren Karaderi ve ark.'nın metaanalizinde rs11209026 ve rs11209032 ile AS arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (113). Burada rs11209026'nın AS'e karşı çok güçlü bir koruyucu olduğu belirtilmiştir. Chen ve ark. ile Sung ve ark. nin çalışmalarında doğu asya ülkelerinde rs11209026'nın polimorfik olmadığı bildirilmiştir (116,117). Tüm hasta popülasyonunda ve Avrupa popülasyonunda ayrı ayrı IL-23R gen polimorfizmlerinin değerlendirildiği bir metaanalizde rs11209032 gen minör allel (A allel) ve rs1004819 gen minör allel (A allel) sıklığı AS hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre artmış olarak saptanmıştır (118). Aynı metaanalizde Avrupa popülasyonunda ise AS hasta grubunda rs1343151 gen T allel, rs10489629 gen minör allel (G allel), rs11209026 gen A allel sıklığı sağlıklı kontrol grubuna göre azalmış olarak rapor edilmiştir. rs10889677 gen genotip ve allel farklılığı olmadığı bildirilmiştir. Bu bulgular ırklar arasında AS patogeneğinde ortak ve farklı noktaların olabileceğini göstermektedir.

Biz bu çalışmada AS, SS gibi iki kompleks otoimmün hastalıkta ve bu iki hastalığın birlikteliği olan hastalarda IL-23R gen polimorfizmini değerlendirdik. Bu çalışmada IL-23R tek nükleotid polimorfizmlerinden (SNP) bilinen 9 SNP'nin de çalışılması planlandı. Ancak rs11209026 kit problemi nedeniyle çalışamadı. Bu çalışmada rs11805303, rs10889677, rs1004819, rs2201841, rs11209032, rs7530511, rs10489629, rs7517847 değerlendirildi. Yukarıda bahsedildiği gibi literatürde AS hastalarında IL23R gen polimorfizminin değerlendirildiği çalışmalar vardır (112-115). Ancak bu çalışmalarda bir kaç IL23R gen polimorfizmi değerlendirilmiştir. Dokuz IL-23R SNP'nin değerlendirildiği tek çalışma vardır (119). Bu çalışmalarda farklı sonuçlar olmakla birlikte genel olarak bakıldığında rs10889677, rs1004819,

rs2201841 ve rs11209032 SNP'lerin AS riskini artırdığı bildirilmiştir (112-115,119). rs11209026 ise koruyucu gen olarak değerlendirilmiştir. Biz çalışmamıza Crohn hastalığı için risk faktörü olarak tanımlanan intronik bir polimorfizm olan rs11805303'ü de dahil ettik.

Bir çalışmada rs1120902, rs10889677 ve rs1004819 SNP'ler ile AS arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (120). Bizim AS hasta grubumuzda sağlıklı kontrol grubuna göre rs10889677 gen mutant genotip sıklığı artmıştı. Tüm bu varyantların IL-23R'nin fonksiyonu ve ekspresyonu üzerine olan biyolojik etkisi henüz bilinmemektedir. Ancak daha önce yapılmış olan pek çok çalışma sonuçlarına dayanılarak IL-23R SNP'lerin AS gelişiminde önemli rolü olduğu söylenebilir. Bu polimorfizmlerin reseptörün fonksiyonunu değiştirdiği düşünülmektedir. Bazı SNP'lerin koruyucu bazı SNP'lerin ise risk artışı ile ilişkili olması IL-23R fonksiyonundaki değişiklik ile ilgili olarak değerlendirilebilir. Bu çalışmada belirtilen sonuçlarla benzer şekilde (120) bizim AS hasta grubumuzda da artmış olarak saptanan rs10889677 gen polimorfizmi, reseptörün aşırı ekspresyonuna neden olarak (mRNA stabilitesini arttırarak) T hücrelerinin Th17 hücrelerine farklılaşmasına ve böylece inflamasyona neden olan diğer sitokinlerin de salınımına neden oluyor olabilir.

Ancak biz çalışmamızda AS hasta grubunda daha önce yapılmış olan çalışmalarda AS için risk oluşturduğu belirtilen rs1004819, rs2201841 gen polimorfizmlerinde artmış sıklık saptamadık. AS için koruyucu olduğu belirtilen rs11209026 genini kit problemi nedeniyle çalışmamış olduğumuz için bu konuda fikir sahibi değiliz. Ancak AS riskini arttırdığına dair verilerin olduğu rs11209032 gen polimorfizm sıklığı AS hasta grubumuzda sağlıklı popülasyona göre azalmıştı.

Etnik faktörlerin popülasyon dağılımına katkısı vardır. Genetik çeşitlilik ve genotip dağılımlarının farklı etnik gruplar arasında farklılık gösterdiği bilinmektedir (121). Bu verilerimizdeki farklılığı açıklayabilir. Ayrıca daha önce bu konuda yapılmış çalışmalarda ve metaanalizlerde doğru sonuca ulaşmak ve gerçek durumu değerlendirebilmek için çalışmaların uygun büyüklükteki örnek grubuyla yapılması vurgulanmaktadır (113,115,117,120). Sağlıklı kontrol grubumuz AS hasta grubumuzdan en az iki kat daha fazla olsaydı belki sonuçlarımız daha farklı

olabilirdi. Yine de farklı etnik popülasyonlarda farklı hastalık mekanizmalarının olabileceğini unutmamak gerekir (121). Bu nedenle bu veriler Türk AS hastalarına ait ilk veriler olarak değerlendirilip bu konunun aydınlatılmasına yönelik geniş hasta popülasyonlu çalışmalar yapılabilir.

SS'nin etyolojisi ve patogenezi net olarak bilinmemektedir. Bu hastalığın belirgin özelliği immünolojik inflamatuvar ekzokrinopatidir. Bu da tükürük bezlerinde lenfositlerin ve plazma hücrelerinin periduktal alandaki infiltrasyonu ile karakterizedir. Epitelyal hücre apoptozu, SS'daki otoimmün yanıtı düzenleyen otoantijenler gibi hücrel proteinlerin üretimini sağlar. Olası olarak lenfosit infiltrasyonu hastalığın ana sebeplerinden biri olmamakla birlikte sekonder fenomen olarak karşımıza çıkar. Seks hormon disregülasyonu, bezdeki homeostaz anormallikleri, Treg1 eksikliği, plazmasitoid DC disregülasyonu, otreaktif immun hücrelerin ve periferik toleransın bozulmasına neden olur. Sonuç olarak, bu lenfositler otoantikör üretimini başlatır ve sitotoksik mekanizmalarla epitelyal hücre hasarı meydana gelir.

Sistemik otoimmünite geliştirilen Ro52 farelerinden alınan verilere göre SS patogenezinde IL-23/Th17 yolağı ön plana çıkmaktadır. Geliştirilen bu otoimmünitede T17'yi de içeren interferon düzenleyici faktör gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimi artar. İlginç olarak, Ro52 farelerinde IL-23/p19 genetik delesyonu ile meydana gelen IL-23/IL-17 kaybı, sistemik otoimmüniteden koruyucudur. Defektif Ro52 fonksiyonu IL-23/IL-17 yolağı ile sistemik otoimmünite ve doku inflamasyonuna neden olabilir. Benzer şekilde, SS hastalarında serum IL-17 düzeyleri Th17 hücreleri ve ilişkili sitokinler gibi artmıştır ve tükürük bezlerinde bu hücreler baskın olarak bulunmuştur. Histolojik odak skoru da güçlü bir korelasyonda saptanmıştır. Bazı hayvan modellerinde tükürük bezlerinin Treg1 hücre defektli fare gruplarıyla ilişkili multiorgan otoimmün inflamatuvar sendromunda hedef olduğu gösterilmiştir. Son verilere göre, SS hastalarında minör tükürük bezlerindeki lezyonlarda bulunan Treg1 hücre popülasyonu, histolojik odak skoru ve lenfoma gelişimi için kesin bir risk faktörüdür. Treg1 hücrelerinin erken veya orta derecede infiltrasyonu Th17 ekspansiyonuna karşı ortaya çıkarken, ilerlemiş lezyonlarda Treg1'in immünite ile ilişkili doku hasarında başarısız olduğu görülmüştür. SS

patogenezinde Treg1 önemli bir role sahip olmasına rağmen Treg1'in mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır.

Son yıllarda CD4<sup>+</sup>Th17 hücrelerinin Crohn, deneysel otoimmün ensefalomyelit, kollajenle indüklenen artrit gibi otoimmün hastalıklarda rol oynadığı gösterilmiştir (122-125). Th17/IL-23 sistemi göz yaşı ve tükürük bezlerindeki asiner dokuda yıkımla karakterize bir otoimmün hastalık olan SS'nun gelişiminde önemlidir (126-128). Ancak SS'da IL-23R gen polimorfizminin değerlendirildiği tek çalışma vardır (119). Macar toplumunda yapılmış olan bu çalışmada SS'nun immünopatolojisinde bir farklılık oluşturabilecek IL23R gen varyant dağılımında farklılık saptanmamıştır. Biz SS hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre rs1180503 gen wild genotip, rs2201841 gen wild genotip sıklığında artış, rs11209032 gen heterozigot genotip ve rs10489629 gen mutant genotip sıklığında azalma saptadık. Bu gen polimorfizmleri SS'na yatkınlık ya da koruyuculuk ile ilişkilendirilebilir. Ancak toplumlar arası farklılıklar da göz önünde bulundurularak SS patogenezine IL-23R gen polimorfizmlerinin etkisini açıklamaya yönelik geniş hasta popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır. Üstelik hangi polimorfizmin IL-23R fonksiyonunu nasıl etkilediği de net bilinmemektedir.

SS primer olabileceği gibi sekonder de olabilir. SS'nin romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, skleroderma gibi otoimmün bağ doku hastalıkları ile birlikteliği iyi tanımlanmış olmakla birlikte SpA grubu hastalıklar ile ilişkisi net bilinmemektedir (129-131). Literatürde SS ve AS, SpA grubu hastalık birlikteliğine yönelik yapılmış çalışmalar ve vaka bildirimleri vardır. Gusic ve ark. SpA grubu hastalıklarda SS birlikteliğini %9, Brandt ve ark. %7,6, Kobak ve ark ise AS'de SS birlikteliğini %10 olarak bildirmişlerdir (129,132,133). Bu sonuçlar benzer olmakla birlikte Difazona ve ark ise %31,7 gibi yüksek bir oranda birliktelik bildirmişlerdir (131).

Literatürde farklı romatolojik hastalıklarda sakroiliit sıklığının değerlendirildiği tersi yönde çalışmalar da vardır. Bu çalışmalarda sistemik lupus eritematozus, Miks bağ doku hastalığı, Behçet Hastalığı gibi hastalıklarda sakroiliit sıklığı taranmıştır. SS'da sakroiliit sıklığı ile ilişkili net bilgi yoktur. Ülkemizde yapılan bir çalışmada SS hastalarında sakroiliit oranı normal topluma benzer oranda %7 olarak

bildirilmiştir (134). Bu hastalıklar ortak bir patogenezi paylaşıyor olabilecekleri gibi çakışma biçiminde de birlikte oluyor olabilirler. Ya da bu hastalıkların birlikteliğini açıklamada inflamatuvar eklem hastalıklarının patogenezinde yer alan enfeksiyöz ajanlarla ortaya çıkan moleküler benzerlik teorisi de bir faktör olabilir. Bu konu net aydınlatılabilmiş değildir. Bu birlikteliğin rastlantısal mı, yeni bir klinik tablo mu yoksa çakışma mı olduğunu söylemek zordur. Bu nedenle konuya netlik kazandıracak geniş hasta popülasyonlu kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Biz bu çalışmamızda bu konuya da ışık tutması açısından AS ve SS birlikteliği olan hasta grubunu da değerlendirmeye dahil ettik. Her iki hastalığın patogenezinde rol oynadığı bilinen yeni bir sitokin olan IL-23'ün reseptör gen polimorfizmlerinin bu hastalıkların birlikteliğini açıklamada yol gösterici olabileceğini düşündük. Kliniğimizde AS ile birlikte SS tanısı ile izlemekte olduğumuz 12 hastanın IL-23R gen polimorfizm değerlendirmesinde sağlıklı kontrol grubuna göre rs11209032 gen wild genotip sıklığında artış ve minör allel (A allel) sıklığında azalma saptadık. Sağlıklı kontrol grubuna göre AS hasta grubunda aynı gen mutant genotip ve minör allel sıklığında azalma saptandı. SS hasta grubunda ise aynı gen heterozigot mutant genotip sıklığı sağlıklı kontrol grubuna göre azalmış, minör allel (A allel) sıklığı ise artmıştı. Ankilozan spondilit ve SS birlikteliği olan hasta grubu (AS+SS) AS hasta grubu ile karşılaştırıldığında ise aynı gen wild genotip sıklığı AS+SS hasta grubunda, minör allel sıklığı ise AS hasta grubunda artmıştı. AS+SS hasta grubu ile SS hasta grubu karşılaştırıldığında ise aynı gen wild genotip sıklığı AS+SS hasta grubunda, minör allel (A allel) sıklığı ise SS hasta grubunda artmış saptandı. Bu bulgular IL-23R rs11209032 gen polimorfizminin her iki hastalığın patogenezinde de rol oynadığını düşündürmektedir. Ancak AS+SS hasta grubumuzun sayıca az olması, SS hasta grubumuzun tamamen kadın cinsiyet olması verilerin net değerlendirilmesinde karışıklığa neden oluyor olabilir. Üstelik hangi IL-23R gen polimorfizminin nasıl bir etkiye sahip olduğu da bilinmemektedir. Saydığımız kafa karıştırıcı faktörler olmakla birlikte sonuçlarımız tekrar değerlendirilecek olursa rs11805303 ve rs2201841 gen wild genotip SS'ye yatkınlık sağlayan, rs11209032 gen heterozigot genotip ve rs10489629 gen mutant genotip SS'den koruyan gen olarak düşünülebilir. AS ve SS için koruyucu gen olarak değerlendirilen rs11209032 gen mutant ve heterozigot genotip sıklığının tek başına AS tanısı olan hasta grubuna göre AS ile SS

birlikteliğinin olduğu hasta grubunda azalmış olması, wild genotip sıklığının artmış olması, rs11209032 gen wild genotipinin AS hastalarında SS gelişimi ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Ancak bu konunun netlik kazanması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca genotip dağılımının ve genetik çeşitliliğin etnik gruplar arası farklılık gösterebileceği, aynı şekilde farklı etnik popülasyonlarda farklı hastalık mekanizmalarının olabileceği unutmamalıdır.

Adı geçen yapılmış tüm çalışmalardan elde edilen veriler inflamatuvar barsak hastalıklarında olduğu gibi AS'de de IL-23/Th17 yolağının hastalık gelişiminde merkezi rol oynayabileceğini göstermektedir. Mevcut çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da IL-23R genindeki farklı SNP'lerin hem hastalık riskini arttırıcı hem koruyucu rollerinin olduğunu gördük. Bu aynı gendeki değişik mutasyonların IL-23/Th17 yolağında patogeneze sorumlu farklı immünolojik yanıtlara yol açması ile açıklanabilir. Diğer nedenler olarak ise irksal ve genetik özellikler sayılabilir.

Çalışmamız her üç hasta grubunda da IL-23R gen polimorfizminin çalışıldığı ilk çalışmadır. Bu çalışmadan elde ettiğimiz veriler bize Türk toplumunda AS, SS ve her iki hastalığın birlikte olduğu hasta gruplarında IL-23R gen polimorfizmlerinin patogeneze katkı sağladığını göstermesi açısından önemlidir. Literatürle benzer şekilde AS hasta grubunda rs10889677 gen mutant genotip sıklığında artış, rs11209032 gen mutant genotip sıklığında azalma saptadık. Bu rs10889677 gen mutant genotipin AS'ye yatkınlık, rs11209032 gen mutant genotipin ise AS'den koruyucu olduğu şeklinde yorumlanabilir. Literatürde SS hasta grubunda IL-23R gen polimorfizminin değerlendirildiği tek çalışma vardır ve herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Biz SS'li hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre rs11805303 gen wild genotip, rs2201841 gen wild genotip sıklığında artış, rs11209032 gen heterozigot genotip ve rs10489629 gen mutant genotip sıklığında azalma saptadık. Bizim sonuçlarımıza göre rs11805303 ve rs2201841 gen wild genotip SS'ye yatkınlık sağlarken, rs11209032 gen heterozigot genotip ve rs10489629 gen mutant genotip SS'den koruyucu gen olarak saptandı. AS ve SS için koruyucu gen olarak değerlendirilen rs11209032 gen mutant ve heterozigot genotip sıklığının tek başına AS tanısı olan hasta grubuna göre AS ile SS birlikteliğinin olduğu hasta grubunda azaldığı, wild genotip sıklığının arttığı görüldü. Bu sonuç rs11209032 gen wild genotipinin AS hastalarında SS gelişimi ile ilişkili olabileceği şeklinde

yorumlanabilir. Verilerimizin öncü veriler olarak kabul edilerek konunun aydınlatılmasına yönelik yapılacak geniş hasta popülasyonlu kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca IL-23R gen polimorfizmi ile birlikte IL-23R ekspresyonunun da değerlendirildiği çalışmalar mevcut gen polimorfizmlerinin fonksiyonunu da tahmin etmeye yönelik bilgi sağlayacaktır.



## SONUÇLAR

1. AS hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre rs10889677 gen mutant genotip sıklığında artış, rs11209032 gen mutant genotip sıklığında azalma saptandı (p değerleri sırası ile 0,023 ve <0,001).

2. rs10889677 gen minör allel (A allel) sıklığı AS grubunda, rs11209032 gen minör allel (A allel) sıklığı kontrol grubunda artmış saptandı (p değerleri sırası ile 0,027 ve <0,001).

3. Sjögren sendromlu hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre rs11805303 gen wild genotip, rs2201841 gen wild genotip sıklığında artış, rs11209032 gen heterozigot genotip ve rs10489629 gen mutant genotip sıklığında azalma saptandı.

4. SS hasta grubunda rs11805303 gen minör allel (T allel) ve rs2201841 gen minör allel (C allel) sıklığında azalma, rs11209032 gen minör allel (A allel) sıklığında artış saptandı.

5. AS ve SS birlikteliği olan hasta grubunda rs11209032 gen wild genotip sıklığında kontrol grubuna göre belirgin artış saptandı.

6. rs11209032 gen minör allel (A allel) sıklığı AS+SS grubunda azalmıştı (p<0,001).

7. AS ve SS hasta grupları karşılaştırıldığında ise AS hasta grubunda rs11805303 gen mutant genotip, rs10489629 gen mutant genotip sıklığında artış, SS grubunda ise rs10889677 gen heterozigot genotip, rs2201841 gen wild genotip, rs11209032 gen mutant genotip sıklığında artış saptandı.

8. AS ve SS hasta gruplarında rs10889677 gen ve rs10489629 gen allel dağılımı gruplar arası farklılık göstermezken, rs11805303 gen minör allel (T allel) AS hasta grubunda, rs11209032 gen minör allel (A allel) sıklığı ise SS hasta grubunda artmış olarak saptandı

9. AS ve SS birlikteliği olan hasta grubunda AS hasta grubuna göre rs11209032 gen wild genotip sıklığında artış saptandı.

10. rs11209032 gen minör allel (A allel) dağılımı AS+SS ve AS gruplarında benzerdi

**11.** AS ve SS birlikteliği olan hasta grubunda rs11805303 gen mutant genotip, rs11209032 gen wild genotip, rs10489629 gen mutant genotip sıklığı SS hasta grubuna göre artmış saptandı.

**12.** rs11805303 gen minör allel (T allel) sıklığı AS+SS hasta grubunda, rs11209032 gen minör allel (A allel) sıklığı ise SS hasta grubunda artmış olarak saptandı.

## ÖZET

### **Ankilozan Spondilit, Sjögren Sendromu ve Ankilozan Spondilit ile Sjögren Sendromu Birlikteliği Olan Hasta Gruplarında İnterlökin-23 Reseptör Gen Polimorfizmi**

**Dr. Şahin TEMEL**

Ankilozan spondilite (AS) IL-23R gen polimorfizm sıklığı daha önceden çalışılmıştır. SS ve SS olan AS'li hastalarda IL-23R gen polimorfizmi daha önceden çalışılmamıştır. Bu çalışmada her üç hastalık grubunda IL-23 reseptör gen polimorfizmi araştırılmıştır.

Bu çalışmaya 124 AS, 55 SS, 12 AS ile SS birlikteliği olan hasta ve 96 sağlıklı gönüllü alındı. AS hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre rs10889677 gen mutant genotip sıklığında artış, rs11209032 gen mutant genotip sıklığında azalma saptandı. Sjögren sendromlu hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre rs11805303 gen wild genotip, rs2201841 gen wild genotip sıklığında artış, rs11209032 gen heterozigot genotip ve rs10489629 gen mutant genotip sıklığında azalma saptandı. AS ve SS birlikteliği olan hasta grubunda rs11209032 gen wild genotip sıklığında kontrol grubuna göre belirgin artış saptandı. AS ve SS hasta grupları karşılaştırıldığında ise AS hasta grubunda rs11805303 gen mutant genotip, rs10489629 gen mutant genotip sıklığında artış, SS grubunda ise rs10889677 gen heterozigot genotip, rs2201841 gen wild genotip, rs11209032 gen mutant genotip sıklığında artış saptandı. AS ve SS birlikteliği olan hasta grubunda ise AS hasta grubuna göre rs11209032 gen wild genotip sıklığında artış saptandı. AS ve SS birlikteliği olan hasta grubunda rs11805303 gen mutant genotip, rs11209032 gen wild genotip, rs10489629 gen mutant genotip sıklığı SS hasta grubuna göre artmış saptandı. Literatürle benzer şekilde AS hasta grubunda rs10889677 gen mutant genotip sıklığında artış, rs11209032 gen mutant genotip sıklığında azalma saptadık. Bu rs10889677 gen mutant genotipin AS'ye yatkınlık, rs11209032 gen mutant genotipin ise AS'den koruyucu olduğu şeklinde yorumlanabilir. Literatürde SS hasta grubunda IL-23R gen polimorfizminin değerlendirildiği tek çalışma vardır ve herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Biz SS'li hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre rs11805303 gen wild genotip, rs2201841 gen wild genotip sıklığında artış,

rs11209032 gen heterozigot genotip ve rs10489629 gen mutant genotip sıklığında azalma saptadık. Bizim sonuçlarımıza göre rs11805303 ve rs2201841 gen wild genotip SS'ye yatkınlık sağlarken, rs11209032 gen heterozigot genotip ve rs10489629 gen mutant genotip SS'dan koruyucu gen olarak saptandı. AS ve SS için koruyucu gen olarak değerlendirilen rs11209032 gen mutant ve heterozigot genotip sıklığının tek başına AS tanısı olan hasta grubuna göre AS ile SS birlikteliğinin olduğu hasta grubunda azaldığı, wild genotip sıklığının arttığı görüldü. Bu sonuç rs11209032 gen wild genotipinin AS hastalarında SS gelişimi ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Genotip dağılımı ve genetik çeşitlilik etnik gruplar arası farklılık göstermektedir. Konunun net aydınlatılabilmesi için geniş hasta popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Ankilozan spondilit, Sjögren sendromu, IL-23R gen polimorfizmi

## SUMMARY

### **Comparison of IL-23 receptor gene polymorphisms in patients with Primary Sjögren syndrome, Ankylosing spondylitis, and Ankylosing spondylitis with Sjogren's syndrome**

**Dr. Şahin TEMEL**

There are many studies about the association between A.S. and IL-23 receptor gene polymorphism. It is known that the frequency of SS increase in AS patients. There is not any study that evaluates the association between patients that have both AS and SS and IL-23R gene polymorphism.

124 AS, 55 SS, 12 both AS and SS and 96 healthy controls recruited for this study. IL-23 gene, rs11805303, rs10889677, rs1004819, rs2201841, rs11209032, rs7530511, rs11209026, rs10489629, rs7517847 variants were studied by PCR-RFLP method. rs10889677 gene mutant genotype frequency was statistically higher and rs11209032 gene mutant genotype frequency was statistically less in A.S. group compared with healthy controls ( $p=0,023$ ,  $p<0,001$ ). Both of rs2201841 and rs11805303 gene wild genotype frequency was statistically higher in SjS group compared with healthy controls ( $p<0,001$ ,  $0,009$ ), rs11209032 gene heterozygous and rs10489629 gene mutant genotype frequency was statistically less in SS group compared with healthy controls ( $p<0,001$ ,  $0,003$ ). In the group of patients with AS and SS rs11209032 gene wild genotype frequencies were significantly increased compared to the control group ( $p<0,001$ ). rs11805303 and rs10489629 gene mutant genotype frequencies were significantly increased in AS group compared to the SS group, but in the group of patients with SS; rs10889677 gene heterozygous, rs2201841 gene wild and rs11209032 gene mutant genotype frequencies were significantly increased compared to the AS group. In the group of patients with AS and SS rs11209032 gene wild genotype frequencies were significantly increased compared to the AS group ( $p=0,049$ ). In the group of patients with AS and SS; rs11805303 gene mutant, rs11209032 gene wild, rs10489629 gen mutant genotype frequencies were significantly increased compared to the SS group ( $p<0,05$ ). Although rs10889677 gene mutant genotype can be interpreted as predisposition of AS, rs11209032 gene mutant genotype can be protective from AS. There is only one

study about IL-23 gene polymorphism in SS patients in literature and no relationship was found. In the group of patients with SS; rs11805303 gene wild genotype and rs2201841 gene wild genotype frequencies were significantly increased, but rs11209032 gene heterozygous genotype and rs10489629 gene mutant genotype decreased compared to the control group. According to our results we have found both rs11805303 gene wild genotype and rs2201841 gene wild genotype can predispose to SS and rs11209032 gene heterozygous genotype and rs10489629 gene mutant genotype protect from SS. rs11209032 gene mutant and heterozygous genotype frequencies which interpreted as protective from AS and SS were significantly decreased in the group of AS and SS patients compared to the AS group, but wild genotype frequencies were increased. These results of rs11209032 genotype wild gene may be associated with the development of SS in patients with AS. Genotype distribution and genetic diversity varies between ethnic groups. there is a need for more studies with larger patient populations to explain the subject.

**Key Words:** Ankylosing spondylitis, Sjogren's syndrome, IL-23 receptor gene polymorphisms

## KAYNAKLAR

1. Khan MA. Clinical features of ankylosing spondylitis. In: Hochberg M. Et al. eds. Rheumatology. Section 9:Spondyloarthropathies. Spine: Elsevier 2003;1161-81.
2. Van Der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, et al. The risk developing ankylosing spondylitis in HLA B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. Arthritis Rheum 1984;27:361-8.
3. Thomas GP, Brown MA. Genetics and genomics of ankylosing spondylitis. Immunol Rev 2010;233:162–80.
4. Cosan F, Ustek D, Oku B, Duymaz-Tozkir J, Cakiris A, Abaci N, Ocal L, Aral O, Gül A. Association of familial Mediterranean fever-related MEFV variations with ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 2010;62:3232-36.
5. Kınıklı G. Spondiloartropatiler in İliçin G. Biberoglu, K. Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları 2012;419-3:2588-93.
6. Romero-Sanchez C, Robinson WH, Tomooka BH, Londono J, Valle-Onate R, Huang F, et al. Identification of acute phase reactants and cytokines useful for monitoring infliximab therapy in ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol 2008;27(11):1429-35.
7. McKenzie BS, Kastelein RA, Cua DJ. Understanding the IL-23-IL-17 immune pathway. Trends Immunol 2006;27:17–23.
8. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. Science 2006;314:1461–3.
9. Cargill M, Schrodi SJ, Chang M et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. Am J Hum Genet 2007;80:273–90.
10. Rahman P, Inman RD, Gladman DD, Reeve JP, Peddle L, Maksyrnowych WP. Association of interleukin-23 receptor variants with ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 2008;58:1020–5.
11. Chee MM. Ankylosing spondylitis. Scottish Med. Journal, 2007;vol:52 issue: 4.
12. Borenstein D:Inflammatuary arthritides of the spine: Surgical versus nonsurgical treatment. Clin Orthop Relat Res 2006;443:208.
13. Savolainen E, Kaipiainen-Seppanen O, Krogger L, Lousojarvi R. Total incidence and distribution of inflammatory joint diseases in defined population: result from the Kuopio 2000 arthritis survey. J Rheumatol 2003;30:2460-68.
14. Carbone LD, Cooper C, Michet CJ, Atkinson EJ, O’Fallon WM, Melton L. Ankylosing Spondylitis in Rochester, Minnesota, 1935–1989. Is the epidemiology changing? Arthritis Rheum 1992;35:1476–82.

15. Kaipiainen-Seppänen O, Aho K. Incidence chronic inflammatory joint diseases in Finland in 1995. *J Rheumatol* 2000;27:94–100.
16. Alamanos Y, Papadopoulos YG, Voulgari PV. Epidemiology of ankylosing spondylitis in Northwest in Greece, 1983-2000. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:615-18.
17. Hukuda S, Minami M, Saito T. Spondyloarthropathies in Japan: nationwide questionnaire survey performed by the Japan Ankylosing Spondylitis Society. *J Rheumatol* 2001;28:554-9.
18. Önen F, Akar S, Birlik M, Sari I, Khan MA, Gürler O, Ergor A, Manisali M, Akkoç N. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. *J Rheumatol* 2008;35(2):305-09.
19. Jhonsen K, Gran JT, Dale K, Husby G. The prevalence of ankylosing spondylitis among Norwegian Samis (Laps). *J Rheumatol* 1992;19:1591–94.
20. Gómor B, Gyódi E, Bakos L. Distribution of HLA-B27 and ankylosing spondylitis in the Hungarian population. *J Rheumatol Suppl* 1997;3:33-35.
21. Kim TH et al. Pathogenesis of ankylosing spondylitis and reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:400.
22. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1823–8.
23. Evans DM, Spencer CC PJ. Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility. *Nat Genet* 2011;43:761–7.
24. Salvarani C. Clinical features and epidemiology of spondyloarthritides associated with inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol* 2009;15(20):2449.
25. Maksymowych WP. Spondyloarthropathies: Etiology and pathogenesis of ankylosing spondylitis. In: Hochberg M, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 3 ed. Philadelphia: Elsevier Limited 2003;1183–92.
26. Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H, Eggens U, Distler A SJ. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995;38:499–505.
27. François RJ, Neure L, Sieper J, Braun J. Immunohistological examination of open sacroiliac biopsies of patients with ankylosing spondylitis: detection of tumour necrosis factor alpha in two patients with early disease and transforming growth factor beta in three more advanced cases. *Ann Rheum Dis* 2006;65(6):713–20.
28. Herman E, Yu, K-h et al. HLA B-27 restricted CD8 T-cells from synovial fluids of patients with reactive arthritis and ankylosing spondylitis. *The Lancet* 1993;342:646–74.



29. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007;369:1379-90.
30. Rudwaleit M. New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22(4):375-80.
31. Khan MA. Thoughts concerning the early diagnosis of ankylosing spondylitis and related diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20(6 Suppl 28):S6-10.
32. Ozgocmen S, Ardicoglu O, Kamanli A, Kaya A, Durmuş B, Yildirim K, et al. Pattern of disease onset, diagnostic delay, and clinical features in juvenile onset and adult onset ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2009;36(12):2830-3.
33. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011;70:25-31.
34. Dilşen N. Spondiloartropatiler in Büyüköztürk K. Atamer T. Dilmener M. Erzenin F. Kaysı A. Ökten A. İç hastalıkları 2007;581-7:2731-2739.
35. Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):784-8.
36. Reveille JD, Arnett FC: Spondyloarthritis: Update on pathogenesis and management. *Am J Med* 2005;118:592.
37. Zochling J. Assessments in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:346:352.
38. Klippel JH, Crofford LJ, Stone JH, Weyland CM. Seronegative spondyloarthropathies. In: Klippel JH ed. *Primer on the Rheumatic Diseases*. 12 th ed. Atlanta, GA: Arthritis Foundation 2001;251-2.
39. Heuft-Dorenbosch L, van Tubergen A, Spoorenberg A, Landewe R, Dougados M, Mielants H, van der Tempel H, van der Heijde D. The influence of peripheral arthritis on disease activity in ankylosing spondylitis patients as measured with the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *Arthritis Rheum* 2004;51:154-9.
40. Maksymowych WP, Chou CT, Russell AS. Matching prevalence of peripheral arthritis and acute anterior uveitis in individuals with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1995;54:128-30.
41. Muñoz-Fernández S, Martín-Mola E. Uveitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20(3):487-505.
42. Strobel ES, Fritschka E. Renal diseases in ankylosing spondylitis: review of the literature illustrated by case reports. *Clin Rheumatol* 1998;17:524-30.
43. Arasil T. Ankilozan Spondilit; Beyazova M, Kutsal Y.G. Fiziksel tıp ve rehabilitasyon. Ankara: Güneş Kitabevi 2000:1571-91.

44. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M. Course of gut inflammation in spondylarthropathies and therapeutic consequences. *Baillieres Clin Rheumatol* 1996;10:147-64.
45. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, Dagfinrud H, Dijkmans B, Dougados M, Emery P, Geher P, Hammoudeh M, Inman RD, Jongkees M, Khan MA, Kiltz U, Kvien T, Leirisalo-Repo M, Maksymowych WP, Olivieri I, Pavelka K, Sieper J, Stanislawska-Biernat E, Wendling D, Ozgocmen S, van Drogen C, van Royen B, van der Heijde D. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):896-904.
46. Himi T, Takano K, Yamamoto M, Naishiro Y, Takahashi H. A novel concept of Mikulicz's disease as IgG4-related disease. *Auris Nasus Larynx* 2012;39(1):9-17.
47. Morgan WS, Castleman B. A clinicopathologic study of "Mikulicz's" disease. *Am J Pathol* 1953;29(3):471-503.
48. Yamamoto M, Harada S, Ohara M, Suzuki C, Naishiro Y, Yamamoto H, et al. Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjögren's Syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(2):227-34.
49. Yamamoto M, Ohara M, Suzuki C, Naishiro Y, Yamamoto H, Takahashi H, et al. Elevated IgG4 concentration in serum of patients with Mikulicz's disease. *Scand J Rheumatol* 2004;33(6):432-3.
50. Daniels TE, Fox PC. Salivary and oral component of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18(3):571-89.
51. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol* 2012;22(1):1-14.
52. Kabasakal Y. Sjogren Sendromu. In: Gumusdis G, Doganavsargil E, eds. *Klinik Romatoloji İstanbul*; Deniz Matbaası;1999:333-8.
53. Mark L Francis: Sjögren's syndrome. [www.emedicine.com](http://www.emedicine.com)
54. Tomsic M, Logar D, Grmek M, Perkovic T, Kveder T. Prevalence of Sjogren syndrome in Slovenia. *Rheumatology* 1999;38:164-70.
55. Birlik M, Akar S, Gurler O, Sari I, Birlik B, Sarioglu S, et al. Prevalence of primary Sjogren's syndrome in Turkey: a population-based epidemiological study. *Int J Clin Prac* 2009;63:954-61.
56. Lindvall B, Bengtsson A, Ernerudh J, et al. Subclinical myositis is common in primary Sjögren's Syndrome and is not related to muscle pain. *J Rheumatol* 2002;29:717-25.
57. Ramos-Casals M, Font J. Primary Sjögren's syndrome: current and emergent aetiopathogenic concepts. *Rheumatology* 2005;44:1354-1367.
58. Bowman Sj. Sjögren's syndrome. *Medicine* 2009;38(2):105-108.

59. Tzioufas AG, Voulgarelis M. Update on Sjogren's syndrome autoimmune epithelitis: from classification to increased neoplasias. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2007;21(6):989–1010.
60. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjogren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum Dis* 2005;64(3):347-54.
61. Sugaya T, Sakai H, Sugiyama T, Imai K. Atrophic gastritis in Sjögren's syndrome. *Nippon Rinsho* 1995;53(10):2540-4.
62. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, Dubucquoi S, Pruvo JP, Vermersch P, Hatron PY. Neurologic manifestations in primary Sjogren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine (Baltimore)* 2004;83(5):280-91.
63. D'Arbonneau F, Ansart S, Le Berre R, Dueymes M, Youinou P, Pennec YL. Thyroid dysfunction in primary Sjogren's syndrome: a long-term followup study. *Arthritis Rheum* 2003;49(6):804-9.
64. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, Moutsopoulos HM. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29(5):296-304.
65. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, Daniels TE, Fox PC, Fox RI, Kassan SS, Pillemer SR, Talal N, Weisman MH; European Study Group on Classification Criteria for Sjogren's Syndrome. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61(6):554-8.
66. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, Baer AN, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. American Collage of Rheumatology Classification Criteria for Sjögren's Syndrome: A Data-Driven, Expert Consensus Approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort. *Arthritis Care&Research* 2012;64(4):475-487.
67. Youinou P. Genetics of the antinuclear antibody production in primary sjögren syndrome. *Rheumatology in Europe* 1995;24:60-2.
68. Daniels TE, Silverman S Jr, Michalski JP, Greenspan JS, Sylvester RA, Talal N. The oral component of Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1975;39:875.
69. Mori K, Iijima M, Koike H, Hattori N, Tanaka F, Watanabe H, et al. The wide spectrum of clinical manifestations in Sjögren's syndrome-associated neuropathy. *Brain* 2005;128:2518.
70. Sanchez-Guerrero J, Perez-Dosal MR, Cardenas-Velazquez F, Perez Reguera A, Celis-Aguilar E, Soto-Rojas AE, et al. Prevalence of Sjogren's syndrome in ambulatory patients according to the American-European Consensus Group criteria. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(2):235-40.
71. Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Sjögren's Syndrome. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblat ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. Spain: Mosby 2003; 1431-43 p.

72. Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren syndrome. *Arch Intern Med* 2004;164(12):1275-84.
73. de Paiva CS, Pflugfelder SC. Tear clearance implications for ocular surface health. *Experimental eye research* 2004;78(3):395-7.
74. Arrago JP, Rain JD, Brocheriou C, Rocher F. Scintigraphy of the salivary glands in Sjögren's syndrome. *Journal of clinical pathology* 1987;40:1463-67.
75. Skopoli FN, Siouna-Fatourou HI, Ziciadis C, Moutsopoulos HM. Evaluation of unstimulated whole saliva flow rate and stimulated parotid flow as confirmatory tests for xerostomia. *Clinical and experimental rheumatology* 1989;7:127-9.
76. Niemela RK, Takalo R, Paakko E, Suramo I, Paivansalo M, Salo T, et al. Ultrasonography of salivary glands in primary Sjogren's syndrome. A comparison with magnetic resonance imaging and magnetic resonance sialography of parotid glands. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(7):875-9.
77. Vivino FB, Gala I, Hermann GA. Change in final diagnosis on second evaluation of labial minor salivary gland biopsies. *The Journal of rheumatology* 2002;29(5):938-44.
78. Itescu S, Brancato LJ, Buxbaum J, Gregersen PK, Rizk CC, Crosson TS, et al. A diffuse infiltrative CD8 lymphocytosis syndrome in human immunodeficiency virus (HIV) infection: a host immune response associated with HLA-DR5. *Annals of internal medicine* 1990;112 (1):3-10.
79. Kim D, Uy C, Mandel L. Sialosis of unknown origin. *The New York state dental journal* 1998;64(7):38-40.
80. Moutsopoulos HM, Vlachoyiannopoulos PG. What would I do if I had Sjögren's syndrome? *Rheumatology international* 1993;2:17-23.
81. Fox RI, Michelson P. Approaches to the treatment of Sjogren's syndrome. *The Journal of rheumatology Supplement* 2000;61:15-21.
82. Ono M, Takamura E, Shinozaki K, Tsumura T, Hamano T, Yagi Y, et al. Therapeutic effect of cevimeline on dry eye in patients with Sjogren's syndrome: a randomized, double-blind clinical study. *American journal of ophthalmology* 2004;138(1):6-17
83. Vlachoxiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Therapy of sjögren's syndrome. *Rheumatology in Europe* 1994;24:63-4.
84. Sankar V, Brennan MT, Kok MR, Leakan RA, Smith JA, Manny J, et al. Etanercept in Sjogren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. *Arthritis and rheumatism* 2004;50(7):2240-5.
85. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, Baron G, Goetz J, Hachulla E, et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjogren's syndrome: results of the 65 randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjogren's Syndrome (TRIPSS). *Arthritis and rheumatism* 2004;50(4):1270-6.

86. Fox RI, Dixon R, Guarrasi V, Krubel S. Treatment of primary Sjogren's syndrome with hydroxychloroquine: a retrospective, open-label study. *Lupus* 1996;5(Suppl 1):S31-6.
87. Skopouli FN, Jagiello P, Tsifetaki N, Moutsopoulos HM. Methotrexate in primary Sjogren's syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology* 1996;14(5):555-8.
88. Murphy CA, Langrish CL, Chen Y, et al. Divergent pro- and antiinflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2003;198:1951-7.
89. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986;136:2348-57.
90. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2005;201:233-40.
91. Happel KI, Zheng M, Young E, et al. Cutting edge: roles of Toll-like receptor 4 and IL-23 in IL-17 expression in response to *Klebsiella pneumoniae* infection. *J Immunol* 2003;170:4432-6.
92. Agarwal S, Misra R, Aggarwal A. Interleukin 17 levels are increased in juvenile idiopathic arthritis synovial fluid and induce synovial fibroblasts to produce proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases. *J Rheumatol* 2008;35:515-9.
93. Van Bezooijen RL, Van Der Wee-Pals L, Papapoulos SE, Lowik CW. Interleukin 17 synergises with tumour necrosis factor alpha to induce cartilage destruction in vitro. *Ann Rheum Dis* 2002;61:870-6.
94. Laval SH, Timms A, Edwards S, et al. Whole genome screening in ankylosing spondylitis: Evidence of non MHC genetic susceptibility loci. *Am J Hum Genet* 2001;68:916-926.
95. Van Der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, et al. The risk developing ankylosing spondylitis in HLA B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-8.
96. Rueda B, Orozco G, Raya E, Fernandez-Sueiro JL, Mulero J, Blanco FJ, Vilches C, Gonzalez-Gay MA, Martin J: The IL23R Arg381Gln non-synonymous polymorphism confers susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1451-1454.
97. Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 1989;7:145-73.
98. Harrington LE, Mangan PR, Weaver CT. Expanding the effector CD4 T-cell repertoire: the Th17 lineage. *Curr Opin Immunol* 2006;18:349-56.

99. Fontenot JD, Rudensky AY. A well adapted regulatory contrivance: regulatory T cell development and the forkhead family transcription factor Foxp3. *Nat Immunol* 2005;6:331–7.
100. Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, Harrington LE. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. *Annu Rev Immunol* 2007;25:821–52.
101. Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang YH, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol* 2005;6:1133–41.
102. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, et al. Interleukin 17 producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol* 2005;6:1123–32.
103. Kastelein RA, Hunter CA, Cua DJ. Discovery and biology of IL-23 and IL-27: related but functionally distinct regulators of inflammation. *Annu Rev Immunol* 2007;25:221–42.
104. Fossiez F, Djossou O, Chomarat P, Flores-Romo L, Ait-Yahia S, Maat C, et al. T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J Exp Med* 1996;183:2593–603.
105. Di Meglio P, Di Cesare A, Laggner U, Chu CC, Napolitano L, Villanova F, Tosi I, Capon F, Trembath RC, Peris K, Nestle FO. The IL23R R381Q genevariant protects against immune-mediated diseases by impairing IL-23-induced Th17 effector response in humans. *PLoS ONE* 2011;6:e17160.
106. Sarin R, Wu X, Abraham C. Inflammatory disease protective R381Q IL23receptor polymorphism results in decreased primary CD4+ and CD8+ human T-cell functional responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2011;108:9560–9565.
107. Brown MA. Breakthroughs in genetic studies of ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2008;47:132–137.
108. Adamopoulos IE, Tessmer M, Chao CC, Adda S, Gorman D, Petro M, Chou CC, Pierce RH, Yao W, Lane NE, Laface D, Bowman EP. IL-23 is critical for induction of arthritis, osteoclast formation, and maintenance of bone mass. *Journal of Immunology* 2011;187:951–959.
109. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao CC, Sathe M, Grein J, Gorman DM, Bowman EP, McClanahan TK, Yearley JH, Eberl G, Buckley CD, Kastelein R.A, Pierce RH, Laface DM, Cua DJ. IL-23 induces spondyloarthritis by acting on ROR-gamma+ CD3+ CD4- CD8- enthesal resident T cells. *Nature Medicine* 2012;18:1069–1076.
110. Lee E, Trepicchio WL, Oestreicher JL, Pittman D, Wang F, Chamian F et al. Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. *J Exp. Med* 2004;199:125–130.

111. Schmidt C, Giese T, Ludwig B, Mueller-Molaian I, Marth T, Zeuzem S et al (2005) Expression of interleukin-12-related cytokine transcripts in inflammatory bowel disease: elevated interleukin-23p19 and interleukin-p27p28 in Crohn's disease but not in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 11:16–23.
112. Wellcome Trust Case Control Consortium, Australo-Anglo-American Spondylitis Consortium (TASC), Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, Craddock N et al. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat Genet* 2007;39:1329–37.
113. Karaderi T, Harvey D, Farrar C, Appleton LH, Stone MA, Sturrock RD, Brown MA, Wordsworth P, Pointon JJ. Association between the interleukin 23 receptor and ankylosing spondylitis is confirmed by a new UK case-control study and metaanalysis of published series. *Rheumatology* 2009;48:386–389.
114. Pimentel-Santos FM, Ligeiro D, Matos M, Mourão AF, Sousa E, Pinto P, Ribeiro A, Sousa M, Barcelos A, Godinho F, Cruz M, Fonseca JE, Guedes-Pinto H, Trindade H, Evans DM, Brown MA, Branco JC. Association of IL23R and ERAP1 genes with ankylosing spondylitis in a Portuguese population. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:800–806.
115. Rahman P, Inman RD, Gladman DD, Reeve JP, Peddle L, Maksymowych WP. Association of interleukin-23 receptor variants with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2008;58:1020–1025.
116. C. Chen, X. Zhang, J. Li, Y. Wang. Associations of IL-23R polymorphisms with ankylosing spondylitis in East Asian population: a new case-control study and a meta-analysis. *Int J Immunogenet* 2012;39:126-30.
117. Sung IH, Kim TH, Bang SY, Kim TJ, Lee B, Peddle L., Rahman P, Greenwood CM, Hu P, Inman RD (2009) IL-23R polymorphisms in patients with ankylosing spondylitis in Korea. *Journal of Rheumatology* 2009;36:1003.
118. Duan Z, Pan F, Zeng Z, Zhang T, Wang S, Li G, Xu S, Xu J, Zhang L. Interleukin-23 receptor genetic polymorphisms and ankylosing spondylitis susceptibility: a meta-analysis. *Rheumatol Int* 2012;32:1209–14.
119. Safrani E, Pazar B, Csöngéi V, Jaromi L, Polgar N, Sipeky C, Horvath F, Zehner M, Poor G, Melegh B. Variants of the IL23R gene are associated with ankylosing spondylitis but not with sjögren syndrome in hungarian population samples. *Scand J Immunol* 2009;70;68-74.
120. Newport M, Sirugo G, Lyons E et al. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat Genet* 2007;39:1329–37.
121. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG: Associations between interleukin-23R polymorphisms and ankylosing spondylitis susceptibility: a meta-analysis. *Inflamm Res* 2012;61:143–149.
122. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006;314:1461–3.

123. Hue S, Ahern P, Buonocore S, Kullberg MC, Cua DJ, McKenzie BS, et al. Interleukin-23 drives innate and T cell-mediated intestinal inflammation. *J Exp Med* 2006;203:2473–83.
124. Cua DJ, Sherlock J, Chen Y, Murphy CA, Joyce B, Seymour B, et al. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature* 2003;421:744–8.
125. Murphy CA, Langrish CL, Chen Y, Blumenschein W, McClanahan T, Kastelein RA, et al. Divergent pro- and anti-inflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2003;198:1951–7.
126. Delaleu N, Jonsson R, Koller MM. Sjögren's syndrome. *Eur J Oral Sci* 2005;113:101–13.
127. Manthorpe R, Bredberg A, Henriksson G, Larsson A. Progress and regression within primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 2006;35:1–6.
128. Hansen A, Lipsky PE, Dorner T. Immunopathogenesis of primary Sjögren's syndrome: implications for disease management and therapy. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:558–65.
129. Gusic SE, Villa NG, Maldonado Cocco JA et al. Sjögren's syndrome in seronegative spondyloarthropathies: an unusual finding. *J Rheumatol* 1994;21:771–772.
130. Treves R, Vergne P, Bonnet C et al. Concomitant ankylosing spondylitis and Sjögren's syndrome in three patients. *Rev Rhum Engl Ed* 1998;65(12):801.
131. Di Fazano CS, Grilo RM, Vergne P et al. Is the relationship between spondyloarthropathy and Sjögren's syndrome in women coincidental? A study of 13 cases. *Jt Bone Spine* 2002;69:383–387.
132. Brandt J, Rudwaleit M, Eggens U et al. Increased frequency of Sjögren's syndrome in patients with spondyloarthropathy. *J Rheumatol* 1998;25(4):718–24.
133. Kobak S, Kobak AC, Kabasakal Y, Doğanavsargil E. Sjögren's syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2007;26:173–175.
134. Karabulut G, Kitapcıoğlu G, Argın M, Kabasakal Y. Primer sjögren sendromlu olgularda sakroileit sıklığı nedir? *Ege Journal of Medicine* 2011;50:43–47.