

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TİROİD HASTALIKLARINDA IgG4 DÜZEYİ



TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Kutay Kırdök

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Nilüfer Özdemir

Manisa, 2023

ÖNSÖZ

Eğitim süresi boyunca yanında çalışmaktan büyük onur duyduğum ve kendisinden çok şey öğrendiğim, tezimin konusunun belirlenmesi, ilerlemesi ve oluşumunda ana rolü oynayan, her daim yardımını esirgemeyen ve desteğini yanında hissettiğim Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim dalı başkanı sayın hocam Prof. Dr. Zeliha Hekimsoy'a,

Bilgilerini ve tecrübelerini bizimle paylaşan, tez yazımı ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları eğitimi sürecinde her zaman yanımda olan; ihtiyaç duyduğumuz her anda desteğini ve motivasyonunu esirgemeyen sayın tez danışman hocam Doç. Dr. Nilüfer Özdemir'e,

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve desteklerini esirgemediğim eğitime katkı sağlayan saygıdeğer tüm hocalarıma,

Çalışma sürecindeki vermiş olduğu desteklerinden ötürü Mikrobiyoloji Anabilim dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Talat Ecemiş'e,

Asistan eğitimi süresi boyunca bilgisi ve duruşu ile bizlere örnek olan Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Timur Pırıldar'a,

Tez yazma süresinde her zaman desteğini yanımda hissettiğim Uzm. Dr. Sedat Can Güney'e, Uzm. Dr. Can Akçura'ya, Uzm Dr. Samet Alkan'a ve Uzm. Dr. Gamze Gelir Çavdar'a,

Verilerimizin istatistiklerinin hesaplanmasındaki yardımlarından dolayı Prof. Dr. Beyhan Cengiz Özyurt'a, Dr. Zeynep Ceyda Buran'a

Asistanlığım süresince iyi kötü her anımı paylaştığım, daima yanımda olan, desteklerini esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca her türlü desteği veren, hep yanımda olan ve daima beni destekleyen canım aileme,

Hayat arkadaşım Büşra'ya,

En içten teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Kutay Kırdök

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	II
KISALTMALAR.....	VI
TABLO LİSTESİ.....	IX
I. GİRİŞ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Tiroid Bezi Embriyolojisi.....	3
2.2 Tiroid Bezi Anatomisi	3
2.3 Tiroid Bezi Histolojisi.....	3
2.4 Graves Basedow Hastalığı	4
2.4.1 Tanım.....	4
2.4.2 Tarihçe.....	4
2.4.3 Epidemiyoloji.....	4
2.4.4 Etiyoloji.....	4
2.4.5 Patogenez.....	4
2.4.6 Klinik.....	5
2.4.7 Tanı.....	5
2.4.8 Tedavi.....	6
2.5 Hashimoto Tiroiditi.....	8
2.5.1 Tanım.....	8
2.5.2 Tarihçe.....	8
2.5.3 Epidemiyoloji.....	8
2.5.4 Etiyoloji.....	8
2.5.5 Patogenez.....	8

2.5.6 Klinik.....	9
2.5.7 Tanı.....	9
2.5.8 Tedavi.....	9
2.6 Tiroid Nodülü.....	10
2.6.1 Tanım.....	10
2.6.2 Epidemiyoloji.....	10
2.6.3 Etiyoloji.....	10
2.6.4 Patogenez.....	10
2.6.5 Klinik.....	10
2.6.6 Tanı.....	11
2.6.7 Tedavi.....	12
2.7 Immunglobulin G4 ilişkili Hastalıklar.....	13
2.7.1 Tanım.....	13
2.7.2 Epidemiyoloji.....	13
2.7.3 Etiyoloji.....	13
2.7.4 Patogenez.....	13
2.7.5 Klinik.....	13
2.7.6 Tanı.....	14
2.7.7 Tedavi.....	15
2.8 Immunglobulin G4 ilişkili Otoimmün Tiroid Hastalığı.....	15
2.8.1 Riedel Tiroiditi.....	15
2.8.2 Hashimoto Tiroiditinin Fibröz Varyantı.....	16
2.8.3 IgG4 ilişkili Hashimoto Tiroiditi.....	16
2.8.4 IgG4 Seviyesi Artmış Graves Hastalığı.....	16

III. GEREÇ ve YÖNTEM.....	17
3.1 Materyal.....	17
3.2 Yöntem.....	18
3.3 İstatiksel Analiz.....	19
IV. BULGULAR.....	20
V. TARTIŞMA.....	30
VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	36
VII. ÖZET.....	37
VIII. ABSTRACT.....	38
IX. KAYNAKLAR.....	39

KISALTMALAR

IgG4	: İmmunglobulin G4
IgG	: İmmunglobulin G
TRH	: Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	: Tiroid stimulan hormon
CAMP	: Siklik adenoazin monofosfat
MİT	: Monoiyodotirozin
DİT	: Diiodotirozin
T3	: Triiodotironin
T4	: Tiroksin
TG	: Tiroglobulin
ANTİ TG	: Anti Tiroglobulin
TPO	: Tiroid Peroksidaz
ANTİ TPO	: Anti Tiroid Peroksidaz
TSH-R	: Tiroid stimüle edici hormon reseptör
TRab	: Tiroid stimüle edici hormon reseptör antikoru
HLA	: İnsan lökosit antijenleri
CTLA-4	: Sitotoksik T lenfosit antijen 4
PTPN-22	: Protein tirozin fosfataz 22
GFR	: Glomerül filtrasyon oranı/hızı
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SD	: Standart Deviation/Standart Sapma
ORT	: Ortalama

TİİAB	: Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi
WBC	: White blood cell, beyaz kan hücre sayısı
HB	: Hemoglobin
PLT	: Platelet / Trombosit
CRP	: C reaktif protein
MIU/L	: Mili-international unite/litre
DL	: Desilitre
U	: Ünite
µL	: Mikrolitre
MM	: Milimetre
G	: Gram
MG	: Miligram
MCG	: Mikrogram
PG	: Pikogram
KG	: Kilogram
COVID-19	: Koronavirüs hastalığı 2019
LT4	: Levotiroksin
CD40	: Cluster of differentiation 40
FCRL3	: Fc receptor like protein 3
GAG	: Glukozaminoglukan
KAS	: Klinik aktivite skoru
RAİ	: Radyoaktif iyot
AST	: Aspartat aminotransferaz
ALT	: Alanin aminotransferaz

ALP	: Alkalen fosfataz
GGT	: Gama glutamil transferaz
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
VLDL	: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
MCI	: Milicurie
RAS	: Rat sarcoma
RET	: Rearranged during transfection
P53	: Tümör protein 53
PG	: Pikogram
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
CEA	: Karsinoembriyonik antijen
NG	: Nanogram
HPF	: High Power Field
RT	: Riedel Tiroiditi
HTFV	: Hashimoto tiroiditinin fibröz varyantı
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
PTH	: Parathormon
ATİ	: Anti tiroid ilaç
TSİ	: Tiroid stimulan immunglobulin
EUGOGO	: European Group of Graves' Orbitopathy
TEMD	: Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği
ACE	: Anjiotensin dönüştürücü enzim

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Klinik Aktivite Skoru

Tablo 2. Tiroid Nodülünde Malignite Düşündüren Özellikler

Tablo 3. Tiroid Nodülünde Ultrasonografik Bulgulara Göre Kanseri Riski Sınıflaması

Tablo 4. IgG4 İlişkili Hastalık Tutulum Yerleri

Tablo 5. Hastaların cinsiyetlerinin tanımlanan gruplara göre karşılaştırılması

Tablo 6. Hastaların yaş ortalamasının tanımlanan gruplara göre karşılaştırılması

Tablo 7. Hastaların gruplarının IgG4 ve IgG4 / IgG seviyesine göre karşılaştırılması

Tablo 8. Graves Hastalığı ve Hashimoto Tiroiditinde tedavi süresinin karşılaştırılması

Tablo 9. Hastaların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo 10. Hastaların görüntüleme sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo 11. Graves hastalarının IgG4 ve IgG4 / IgG sonucuna göre karşılaştırılması

Tablo 12. Hashimoto tiroiditi hastalarının IgG4 ve IgG4 / IgG sonucuna göre karşılaştırılması

Tablo 13. Tiroid nodülü olan hastaların IgG4 ve IgG4 / IgG sonucuna göre karşılaştırılması

I. GİRİŞ

İmmunglobulin G4 (IgG4) ilişkili hastalıklar, ilk olarak otoimmün pankreatit hastalarında tanımlanan daha sonra yapılan çalışmalarda vücuttaki bütün organlarda patolojiye neden olabildiği keşfedilen, IgG4'e karşı gelişen antikörün ana rolde yer aldığı enflamatuvar hastalıklar grubudur (1,2). IgG4 ilişkili hastalıklar en çok pankreas, tiroid bezi, tükürük bezi, lenf nodları ve akciğerde disfonksiyona neden olmaktadır (3). 2001 yılında Hamano ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada sklerozan pankreatit hastalarında IgG4 artışı olduğu bulunmuş ve IgG4 'ün sklerozan pankreatit ayırıcı tanısında kullanılabileceği belirtilmiştir (4).

IgG4 ilişkili hastalıklar ise 2003 senesinde Kamisawa ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (5). 2005 senesinde Komatsu ve arkadaşları otoimmün pankreatite çok sayıda hipotiroidi vakasının eşlik ettiğini bulmuşlardır (6).

2013 senesinde Watanebe ve arkadaşları IgG4 ilişkili tiroid hastalıkları olarak yeni bir hastalık sınıfının tanımlanmasını önermişlerdir (7). Dulani ve arkadaşları 2016 yılında tiroid bezi ve IgG4 ile ilgili yapılmış olan çalışmaları derleyerek IgG4 ilişkili tiroid hastalıkları; Riedel Tiroiditi, Fibröz varyant Hashimoto tiroiditi, IgG4 ilişkili Hashimoto tiroiditi ve IgG4 seviyesi artmış Graves Hastalığı olarak 4 grupta toplamışlardır. Bununla beraber, bu hastalıkların birliktelik gösterebileceği ve her birini ayrı bir hastalık grubu olarak tanımlamak için yeterli veri olmadığını belirtmişlerdir (8).

Ülkemizde yapılmış olan bir çalışmada Graves hastalarının ve sağlıklı gönüllü grubun IgG4 seviyesi ve klinik özellikleri karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda IgG4 seviyesi ile oftalmopati şiddeti arasında ilişki olabileceği ve IgG4'ün oftalmopati gelişebilecek hastaları tahmin etmek için kullanılabileceği belirtilmiştir (9).

Graves oftalmopatisi hastalarında tiroid fonksiyon testleri ve otoantikörlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise IgG4 pozitif olan grupta serbest T4 hormonu ve TRab düzeyleri anlamlı olarak artmış bulunmuştur (10).

Japonya'da Hashimoto tiroiditi olan hastalarla yapılmış olan bir çalışmada IgG4 pozitif olan grupta erkek hasta oranının arttığı, otoantikör seviyelerinin daha yüksek seyrettiği ve hastalıklarının daha hızlı ilerlediği saptanmıştır (11).

Literatüre bakıldığında serum IgG4 düzeyi açısından Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi ve tiroid nodüllerinin birlikte değerlendirildiği ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığı çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu çalışmanın amacı farklı tiroid hastalığı gruplarında IgG4 seviyeleri arasında fark olup olmadığını araştırmak ve IgG4 seviyelerinin tiroid fonksiyon testleri, otoantikörler ve tiroid volümü ile ilişkisini ortaya koymaktır. Bunun yanında ülkemizdeki IgG4 pozitifliği sıklığı hakkında bilgi sahibi olmak ve literatüre veri kazandırmaktır.



II. GENEL BİLGİLER

2.1 TİROİD BEZİ EMBRİYOLOJİSİ

Tiroid bezi fertilizasyondan sonra dördüncü haftadan itibaren foramen caecum altında oluşmaya başlar. Foramen caecum altında oluşmaya başlayan tiroid dokusu tiroglossal kanala bağlı kalarak trakea önündeki yerleşimine yedinci haftada gelir. On ikinci haftadan itibaren tiroid hormonu sekrete etmeye başlayan tiroid dokusunda tiroglossal kanalın distal kısmı zamanla dejenere olarak isthmusu oluşturur (12).

2.2 TİROİD BEZİ ANATOMİSİ

Tiroid bezi beşinci servikal vertebra ile birinci torakal vertebra arasında krikoid kıkırdağın önünde yer alan 20-30 gram ağırlığında bezdir. Fibröz kapsülle sarılı olan tiroid bezi bu fibröz kapsül sayesinde travmalardan korunur. Tiroidin etrafındaki ikinci kapsül olan fasya pretrachealis ile fibröz kapsül arasından arteria thyroidea superior ve inferior, paratiroid glandlar ve nervus laryngeus recurrens geçer. Tiroid bezinin kanlanması arteria thyroidea superior ve inferior ile sağlanmakta iken; venöz drenajı vena thyroidea superior, vena thyroidea media ve vena thyroidea inferior ile gerçekleşir. Tiroid bezinin lenf damarlanması arterlerin etrafında bulunup nodi lymphatici pretrachealis, nodi lymphatici paratrachealis ve nodi lymphatici parasternalese drene olur. Sempatik sinirler ganglion cervicale aracılığıyla iken parasempatik sinirler nervus vagus aracılığıyla bezi innerve eder (13).

2.3 TİROİD BEZİ HİSTOLOJİSİ

Tiroid bezi septalar ile lobüler yapılara ayrılan ve lobüllerin içinde tiroid folikülü adı verilen birimler bulunan organdır. Tiroid folikülleri küboidal hücreler ve foliküller hücrelerden oluşur. Foliküller hücreler endoderm kökenli olup tiroid hormonu salgılama görevine sahiptir. Foliküller hücreler arasında ise nöral krestten köken alan parafoliküler hücre veya c hücre adı verilen kalsitonin salgılayan hücreler yer alır (14).

2.4 GRAVES HASTALIĞI

2.4.1 Tanım

Graves hastalığı çevresel, genetik ve immünolojik faktörlerin etkisiyle gelişen özellikle tiroid bezini daha az sıklıkla göz ve orbitayı etkileyen hipertiroidinin en sık nedeni olan otoimmün tiroid hastalığıdır (15).

2.4.2 Tarihçe

Robert James GRAVES, 1835 yılında üç tane taşikardiye eşlik eden tiroid büyümesi ve bir tane de oftalmopatisi olan hastayı yayınlamıştır. Hipertiroidi hakkında yapılan çalışmalar arttıktan sonra Graves hastalığı, ilk tanımlayan bilim adamına saygı amacıyla soy ismi ile anılmaya başlamıştır (16).

2.4.3 Epidemiyoloji

Graves hastalığı en sık 30-60 yaş arasında ve kadınlarda erkeklerden 6 kat daha sık görülmektedir. Tüm hipertiroidi vakalarının %70-80'inden sorumlu olduğu düşünülmektedir (17).

2.4.4 Etiyoloji

Graves hastalığı etiolojisinde genetik ve genetik olmayan pek çok faktör sorumlu tutulmaktadır. Genetik olarak; HLA (İnsan lökosit antijenleri), CTLA-4 (Sitotoksik T lenfosit antijen 4), CD40 (Cluster of differentiation 40), PTPN22 (Protein tirozin fosfataz-22), FCRL3 (Fc receptor-like protein 3), Tiroglobülin ve Tiroid stimulan hormon reseptör genlerinde oluşan mutasyonların sorumlu olduğu düşünülmektedir (18). Genetik olmayan faktörler olarak ise en sık sigara, yüksek dozda iyot maruziyeti, immün modülatör ilaçlar ve enfeksiyonlar sayılabilir (19). D vitamini eksikliği, ilaçlar, gebelik, Cushing sendromu, selenyum eksikliği ve tiroid bezine yapılan etanol enjeksiyonu da daha az sıklıkla etiolojide rol oynar (18).

2.4.5 Patogenez

Graves hastalığının temelinde tiroid stimüle edici hormon reseptör antikoru (TRab) rol oynar. TRab, TSH reseptörünü uyaran antikor olup G protein aktivasyonu sonucu adenilat siklaz artışı ile tiroitte aşırı hormon salgılanmasına ve tiroid boyutlarında büyümeye neden olur. Patolojisinde ise Hashimoto tiroiditindeki benzer şekilde lenfomononükleer hücre infiltrasyonu mevcuttur. Hashimoto tiroiditinden farklı olarak

golgi ve mitokondri sayısı ile fonksiyonunda artışla beraber küboidal epitelin kolumnar epitele farklılaşması görülmektedir (20).

Graves oftalmopatisi ise Graves hastalığının en çok görülen tiroid dışı komplikasyonudur. Orbita, orbita kasları, yağ dokusu ve lakrimal beze karşı oluşan otoimmün yanıt ile karakterizedir. Mikroskopik olarak değerlendirildiğinde glukozaminoglukan (GAG), hyalüronik asit ve kondroitin sülfat birikimi ile makrofaj ve T hücre infiltrasyonu görülür. T hücreleri tarafından salgılanan sitokinlerin çevre doku hücreleri ve fibroblastları aktive ederek bir önceki cümlede bahsedilen patolojik değişiklikleri yaptığı düşünülmektedir (21).

2.4.6 Klinik

Graves hastalığı hipertiroidi tablosudur. Hastalarda sıklıkla anksiyete, ellerde titreme, kilo kaybı, çarpıntı hissi, ateş basma ve sinirlilik gözlenir (22). Sigara içenlerde semptomların daha ağır seyrettiği bilinmektedir (23). Graves oftalmopatisi olan hastalarda tanı koydurucu bulgu göz kapağı retraksiyonudur. Gözde batma, sulanma, görme bozuklukları, şaşılık ve korneal ülserasyon gibi bulgular oluşabilir ve cerrahiye varan tedavi yöntemleri gerekebilir (24).

2.4.7 Tanı

Graves hastalığı tanısında klinik, biyokimyasal testler ve görüntüleme tetkikleri kombine olarak değerlendirilmelidir. Hipertiroidi semptomları olan hastalarda yapılan tiroid fonksiyon testlerinde TSH <0.1 miu/L ve serbest T4 değerinin yüksek olması Graves hastalığı düşündürür (25). Serum TSH değerinin düşük olması ve serum serbest T4 değerinin yüksek olmasından sonra TRab bakılır. TRab ile benzer duyarlılığa sahip tiroid stimulan inhibitör (TSI) da tanıda kullanılabilir (26).

TRab pozitifliği durumunda Graves hastalığı tanısı desteklenmiş olur. Nadiren Graves hastalığında erken dönemde olması veya bilinmeyen nedenlerden dolayı tanı anında TRab negatif olabilmektedir. Bu hastalarda klinik şiddetle düşündürüyor ise tiroid sintigrafisi yapılır. Tiroid sintigrafisinde artmış tutulum varlığında Graves hastalığı tanısı konulmuş olur ve tedavi düzenlenir. Tiroid sintigrafisinde tutulumda azalma varsa ekzojen tiroid hormonu alımı, struma ovarii ve tiroid hasarı sonucu oluşan tiroidit akla gelmelidir (27). Tiroid ultrasonografisi tanıya yardımcı bir araç olup Graves açısından destekleyici bulguların gösterilmesi ve Graves zemininde gelişen nodüllerin takibinde yardımcı olmaktadır. Ultrasonografide tiroid volümünde artış,

periferal veya santral hipoekojenite ve doppler ultrasonografide kanlanmada artış görülür (28).

Graves oftalmopatisinde hastalığın şiddeti Hertel skoru ve European Group of Graves' Orbitopathy (EUGOGO) tarafından geliştirilen klinik aktivite skoru (KAS) ile belirlenir. Egzoftalmusun ölçüldüğü Hertel skorunda Türkiye’de yapılan çalışmada ortalama 13 mm, üst sınır ise 17 mm olarak belirlenmiştir (29). Klinik aktivite skorunda ise tablo 1’de verilen kriterlerden 3 veya daha fazlasının mevcut olması durumunda aktif hastalık tanısı konulur (30). Tanıda şüphede kalınması durumunda bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme yapılabilir.

Tablo 1. Klinik aktivite skorlaması (KAS)

1)	Spontan retrobulber ağrı
2)	Aşağı veya yukarı bakışla ağrı
3)	Konjunktivada hiperemi
4)	Göz kapaklarında hiperemi
5)	Karünkül veya plikada ödem
6)	Göz kapaklarında ödem
7)	Konjunktival ödem

KAS’a göre 0-1 puan hafif oftalmopati, 2 ve üstü puan orta-ağır oftalmopati ve görmeyi tehdit eden durum varlığında çok ciddi oftalmopati olarak adlandırılır (31).

2.4.8 Tedavi

Graves hastalığında tedavi kararı hastaya ve hastalığın şiddetine göre verilir.

Subklinik hipertiroidi olan hastalarda TSH değerine göre tedavi önerisi değişmektedir. TSH <0.1 miu/L ise tedavi edilmesi önerilmektedir. TSH 0.1-0.5 miu/L arasında olan hastalarda ise osteoporoz, atriyal fibrilasyon veya semptom var ise tedavi önerilmektedir. Asemptomatik hastalar 3-6 ayda bir takip edilebilir (32).

Aşikâr hipertiroidi olan hastalarda ise kontrendikasyon yoksa beta bloker verilmesi önerilmektedir (33). Tedavi açısından tiyonamid, cerrahi ve radyoaktif iyot (RAI) seçenekleri mevcuttur. Hangi yöntem ile tedavi edileceği konusunda hasta ile kar ve zarar dengesi göz önünde bulundurularak karar verilmelidir.

Tiyonamidlerin etki mekanizması iyodun tirozine bağlanmasını inhibe ederek tiroid hormon sentezini baskılaması yoluyla gerçekleşir (34). Metimazol ve propiltiourasil mevcut kullanımda olan iki ajandır. Metimazol genellikle ilk tercih edilen ajan olup; propiltiourasil gebeliğin ilk trimesteri, tiroid krizi ve metimazol alerjisi durumlarında tercih edilmektedir.

Cerrahi tedavi ise oral ilaç tedavisi ile kontrol altına alınamayan, gebelik planı, bası bulguları, ileri derece egzoftalmisi veya tiroid nodülü olan hastalarda tercih edilebilir. Hastanın anti tiroid ajanlarla (iyot, lugol, tiyonamid gibi) ötiroid duruma getirildikten sonra operasyona verilmesi gereklidir. Hastalar operasyon sonrası ömür boyu LT4 tedavisi kullanmak zorundadır. LT4 tedavisi 1.7 mikrogram/kg dozunda başlanıp kontrol değerlerine göre dozajı düzenlenir (25).

Oftalmopati tedavisinde altta yatan tiroid hastalığının tedavi edilmesi ve kullanıyor ise sigaranın bırakılması ana basamağı oluşturmaktadır (35).

Hafif oftalmopatisi olan hastalarda immünsüpresif tedavi veya cerrahi ön planda düşünülmez ve lokal tedavi ile klinik takip yeterlidir. Bu hastalara aynı zamanda selenyum takviyesi alması önerilebilir (36).

Orta-ciddi oftalmopatisi olan hastalarda ilk basamak tedavi yüksek dozda intravenöz kortikosteroid tedavisidir. İntravenöz kortikosteroid verilemediği durumlarda veya kortikosteroid tedavisine yanıtız ise orbital radyoterapi, immün modölatör tedavi veya cerrahi düşünölmelidir (37). İmmün modölatör tedavi olarak, yüksek doz immunglobulin, etanercept, rituksimab, tocilizumab ve teprotumumab kullanılabilir (38).

Çok ciddi oftalmopatisi olan hastalar acil olarak intravenöz steroid ve/veya cerrahi tedavi için değeriendirilmelidir (39).

2.5 Hashimoto Tiroiditi

2.5.1 Tanım

Hashimoto tiroiditi, T lenfositlerin tiroid bezinde yıkıcı hasar yaratması ile meydana gelen ve tiroid bezinde disfonksiyon oluşturabilen otoimmün bir hastalıktır (40).

2.5.2 Tarihçe

Hakaru Hashimoto tarafından 1912 yılında ilk kez tanımlanmıştır. Guatr hastalığı olan 4 kadından yaptığı tiroidektomi materyalini mikroskopta incelediğinde, normal tiroid kolloid dokusundan farklı olarak lenfosit infiltrasyonu ve intersitisyel fibrozis içeren alanların varlığını rapor etmiştir (41). Daha sonra ilerleyen yıllarda hastalık daha iyi tanımlanmış ve hastalığı ilk kez tanımlayan japon cerrahın ismi verilmiştir.

2.5.3 Epidemiyoloji

Hipotiroidinin en sık görülen nedeni olan Hashimoto tiroiditinin insidansı erkeklerde binde 0.8 iken kadınlarda binde 3.5 olup iyottan zengin beslenen bölgelerde daha sık görülmektedir (42).

2.5.4 Etiyoloji

Hashimoto tiroiditi multifaktöriyel etiyolojiye sahip olup genetik ve çevresel faktörler hastalığın gelişiminde etkilidir. Tirozin kinaz inhibitörleri, alemtuzumab, interferon alfa ve beta, talidomid, amiodaron ve lityum Hashimoto tiroiditi oluşumu için zemin hazırlayabilir. Sigara, gebelik, iyot takviyesi, çocukluk çağında boyuna radyoterapi öyküsü, Turner sendromu ve hepatit C enfeksiyonu bilinen ilaç dışı nedenlerden bazılarıdır (43).

2.5.5 Patogenez

Hashimoto tiroiditi, tiroit bezindeki antijenlere karşı oluşan hücresel ve hümmoral yanıtın neden olduğu destrüksiyon ile seyreden otoimmün bir hastalıktır (44).

Patogenezde ilk tanımlanan antijen HLA olup DR3, DR5 ve DQw2 gibi HLA allellerinin Hashimoto tiroiditi üzerindeki etkisi gösterilmiştir (45). CTLA-4 üzerindeki mutasyonlar da Hashimoto tiroiditinin patogenezinde rol oynar. Normalde CTLA-4 T hücre supresyonu yaparak anormal hümmoral yanıtı önler. Ancak CTLA-4 mutasyonu olduğu durumda T hücre inhibisyonu sekteye uğrar ve T hücreleri anormal bir şekilde aktive olarak tiroid bezi hasarına yol açar (46).

2.5.6 Klinik

Hashimoto tiroiditi destrüktif bir tiroidit olduğu için hastanın başvuru zamanına göre hipertiroidi, ötiroidi veya hipotiroidi semptomları ile başvurabilir. Tiroid bezinde büyüme görülebilir ve büyümeye sekonder dispne gelişebilir. Hastalarda kronik yorgunluk, halsizlik ve egzersiz dispnesi görülebilir. Tedavi almayan veya geç evrede tanı konulan vakalarda miyopati, miksödem ve rabdomiyoliz gelişebilir (42).

2.5.7 Tanı

Hashimoto tiroiditinde klinik bulgular, tiroid fonksiyon testi, otoantikör düzeyi ve tiroid ultrasonu birlikte değerlendirilerek tanı konulur. Hastalarda anti tiroid peroksidaz (Anti TPO) pozitifliği yaygındır. Anti TPO pozitifliği diğer bulgular eşlik ettiğinde %90-95'e varan oranda tanı koydurur (47). Tiroid ultrasonu bulguları olarak volüm artışı, parankimde artmış heterojenite, sınırları ayırt edilemeyen nodüler görünüm (psödonodüller) ve ekojenitede azalma saptanabilir. Doppler ultrasonografi ile değerlendirildiğinde kanlanmada artış da görülebilmektedir (48). Hashimoto tiroiditi tanısı için genellikle klinik bulgular, biyokimyasal testler ve tiroid ultrasonografisi yeterli olmaktadır. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) Hashimoto tiroiditi zemininde gelişen nodüllerde malignite varlığını ekarte etmek için uygulanabilir.

2.5.8 Tedavi

Hashimoto tiroiditinde levotiroksin tedavisi yapılmaktadır. Tedaviye başlamadan önce hastaları adrenal yetmezlik ve kardiyak patolojiler açısından değerlendirmek gereklidir.

Levotiroksin (LT4) sentetik yapılı T4 hormonudur. Sabah kahvaltısından 30-60 dakika önce alınması gereklidir. Yanında kalsiyum, demir, protein pompa inhibitörü veya anti asit tedavi alması istenmez (49). Levotiroksin tedavi dozu ek hastalık varlığı, yaş, kilo, gebelik durumu ve hastanın tolere edebilmesine göre değişkenlik göstermektedir. Ek hastalığı olmayan genç ve orta yaşlı hastalarda 1.2-1.6 mikrogram(mcg) / kilogram(kg) / gün doza kadar çıkılabilir. Gebe, total tiroidektomili veya miksödem komasındaki hastalarda zaman kaybetmeden tam dozdan tedaviye başlanır. Klinik yanıt ve TSH seviyesine göre 6-8 haftalık aralarla doz değerlendirilmesi yapılır. Koroner arter hastalığı olan veya 60 yaş üstü hastalarda levotiroksin dozu 12.5-25 mcg/gün olarak başlanır ve haftalık olarak 12.5 mcg arttırılarak hedef doza ulaşılmaya çalışılır (50).

2.6 Tiroid Nodülü

2.6.1 Tanım

Tiroid parankiminden net sınırlarla ayrılan, fizik muayene veya görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen solid, kistik veya multipl lezyonlardır (51).

2.6.2 Epidemiyoloji

Coğrafya ve ırka göre değişmekle beraber tiroid nodülüne toplumun %5-7'sinde fizik muayene, %20-76'sında görüntüleme yöntemi ile tanı konulmaktadır (52). Tiroid nodülü kadınlarda, yaşlılarda, boyuna radyoterapi öyküsü olanlarda ve iyottan fakir beslenen bölgelerde daha sık görülmektedir (53).

2.6.3 Etiyoloji

Tiroid bezinde nodül oluşumuna en sık iyot eksikliği neden olup etiyojide diğer pek çok hastalık da suçlanmaktadır. Tiroid kaynaklı nedenlerden benign sebepler; kolloid nodül, kist, hamartom, foliküler adenom olmakla beraber malign sebepler içinde; papiller karsinom, meduller karsinom, hurtle hücreli kanser, anaplastik kanser ve metastaz en sık suçlanan nedenlerdir (54). İyonize radyasyon, sigara, alkol, metabolik sendrom, insülin benzeri büyüme faktörü-1 ve uterin fibroidler tiroid dışı diğer etiyojik nedenlerdendir (55).

2.6.4 Patogenez

Tiroid nodüllerinin oluşumundaki patogenez karmaşık olup hala aydınlatılmamış noktalar mevcuttur. Nodüllerin oluşumuna sebep olan etiyojiye göre patogenez değişiklik göstermektedir. İyot eksikliğinde aşırı salgılanan TSH'nın, foliküler hücreleri c AMP yolağı üzerinden uyararak nodül oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir (56). Radyasyon maruziyeti olanlarda rat sarcoma (RAS) ve rearranged during transfection (RET) geninde mutasyon sonucu papiller ve foliküler karsinom, tümör protein 53 (P53) geninde mutasyon sonucu anaplastik tiroid karsinomu geliştiği bilinmektedir (54,57).

2.6.5 Klinik

Hastaların çoğunluğu asemptomatik olmakla beraber; büyüyen nodüle bağlı ağrı, ele gelen kitle, nefes darlığı ve disfaji oluşabilir. Tiroid nodülü boyutu 3 santimetreyi geçenlerde ve isthmusta lokalize olanlarda boğazda yabancı cisim hissi daha sık gelişmektedir (58).

2.6.6 Tanı

İnspeksiyon sonucu görülebilen nodül veya lenf nodu mevcut ise büyüklüğü ve lokalizasyonu belirlenir. Tiroid beziyle birlikte lenf nodları da olası malignite açısından muayene edilmelidir.

Laboratuvar testleri yapıldıktan sonra TSH düşüklüğü durumunda olası hiperaktif nodül saptanmaya çalışılmalıdır. Ayırıcı tanı açısından teknesyumlu tiroid sintigrafisi çekilerek tanının doğrulanması gereklidir. Hiperaktif nodüllerde malignite riski düşük olduğu için biyopsi yapılmadan izlenmesi yeterlidir (25).

Ultrasonografi tiroid nodülünde tanı koymak amacıyla kullanılan primer görüntüleme yöntemidir. Tiroid ultrasonografisinde tiroid nodülü boyut, yapı, şekil, yerleşim, ekojenite, kalsifikasyon, ekstrakapsüler invazyon ve kanlanma paterni açısından değerlendirilmelidir. Ultrasonografik bulgulara göre malignite düşündüren özellikler tablo 2’de belirtilmiştir (59).

Tablo 2. Tiroid nodülünde malignite düşündüren özellikler

Hipoekojenite
Mikrokalsifikasyon veya kalsifikasyon devamlılığında bozulma
Sınırlarda düzensizlik
Halo yokluğu veya tamamlanmamış halo
Patolojik servikal lenfadenopati
Boyun kas invazyonu
Yüksekliğin genişlikten fazla olması
Nodül içi kanlanma artışı

Tablo 3’te belirtildiği gibi ultrason özelliklerine göre benign tiroid nodüllerine biyopsi önerilmez iken; düşük riskli tiroid nodüllerine 20 mm’den büyükse, orta riskli tiroid nodüllerine 15 mm’den büyükse ve yüksek riskli tiroid nodüllerine ise 10 mm’den büyükse tiroid biyopsisi yapılması önerilmektedir (30).

Tablo 3. Tiroid nodülünde ultrasonografik bulgulara göre kanser riski sınıflaması

Benign	- Pür kistik nodüller - Süngerimsi nodüller - Tiroid kistleri	Kanser riski % 0
Düşük risk	- Hiper/izoeoik nodüller - Solid ve kistik komponent bir arada olan nodüller	Kanser riski < % 5
Orta risk	- Hipoekoik nodüller	Kanser riski < % 10-20
Yüksek risk özellikleri	- Mikrokalsifikasyon - Düzensiz kenarlar - Yükseklik>genişlik - Kalsifikasyon devamlılığında bozulma - Ekstrakapsüler invazyon - Patolojik LAP varlığı	Kanser riski > %60

2.6.7 Tedavi

Tiroid nodülü saptanan hastalarda levotiroksin supresyon tedavisi önerilmemektedir. Malignite şüphesi (ultrasonografi veya patoloji sonucunda), boyuna radyoterapi öyküsü, bası bulgusu, RET onkogen taşıyıcısı veya çok sayıda nodülü olan hastalar başta olmakla birlikte hasta isteği de mevcut ise cerrahi tedavi düşünülmelidir. Radyoaktif iyot tedavisi tek veya multipl sıcak nodülü olan hastalarda seçilebilecek bir yöntemdir (59). Benign olduğu bilinen kistik nodüllerde ise perkutan etanol enjeksiyonu denenebilir (60).

2.7 İmmunglobulin G4 İlişkili Hastalıklar

2.7.1 Tanım

IgG4 ilişkili hastalıklar, immün sistemin kontrolsüz aktivasyonu sonucu IgG4 antikoru aracılığıyla fibrozis oluşturan ve organların fonksiyonunu bozan fibroinflamatuvar hastalık grubudur (61).

2.7.2 Epidemiyoloji

IgG4 ilişkili hastalıklar yeni tanımlanmış bir hastalık grubu olduğu ve yeterince bilinmediği için tanı konulmasında yaşanan gecikmeden ötürü sıklığı konusunda net bilgi yoktur. İlerleyen yıllarda farkındalık arttıkça tanı konulan hasta sayısının da artması beklenmektedir (62).

2.7.3 Etiyoloji

Genetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır. Genetik olarak HLA gen mutasyonu; çevresel olarak ise sigara kullanımı örnek gösterilebilmekle beraber IgG4 ilişkili hastalıkların etiyolojisi hala aydınlatılamamıştır (63).

2.7.4 Patogenez

Patogenez net olmamakla beraber yapılan çalışmalarda başlıca rol oynayan hücrenin T helper 2 lenfosit olduğu bulunmuştur. Antijen sunan hücre tarafından salgılanan sitokinler ile naif T hücreden T helper 1 ve T helper 2 lenfosit dönüşüm gerçekleşir. Bu lenfositler interlökin 4,5,10 ve 13 üzerinden B lenfosit uyarısıyla IgG4 sentezini artırır. Salgılanan IgG4 antikoru dokularda birikerek fibrozise ve organ disfonksiyonuna neden olur (64).

2.7.5 Klinik

Vücuttaki tüm organları tutabilmekle birlikte en çok görülen tutulum bölgeleri tablo 4 'te gösterilmiştir (65).

Tablo 4. IgG4 ilişkili hastalık tutulum bölgeleri

Göz	Orbital psödotümör Orbital miyozit Lakrimal bezde hipertrofi
Akciğer	Trakeal stenoz İntersitisyel akciğer hastalığı Hiler lenfadenopati Plevral efüzyon ve kalınlaşma
Gastrointestinal	Otoimmün pankreatit Sklerozan kolanjit
Renal	Glomerülonefrit Tübülointersitisyel nefrit
Tiroid	Otoimmün tiroidit
Diğer	Retroperitoneal fibrozis Generalize lenfadenopati

2.7.6 Tanı

IgG4 ilişkili hastalıklar için tanı kriterleri 2011 yılında tanımlanmıştır (66):

1. Bir veya birden fazla organda karakteristik lokal veya yaygın tutulum olması
2. Serum IgG4 $\geq$ 135 mg/dl olması
3. Histopatolojik incelemede;
 - 3.1. Belirgin lenfosit ve plazma hücresi infiltrasyonu ile birlikte fibrozis gelişmesi
 - 3.2. IgG4+/IgG+ plazma hücrelerinin oranı > %40 ve > 10 IgG4+ plazma hücresi / HPF olması

Hastalarda olası tanı için 1 ve 2 numaralı kriterler, muhtemel tanı için 1 ve 3 numaralı kriterlerin olması yeterli iken; kesin tanı için tüm kriterlerin olması gerekmektedir. Ayrıca malignite veya benzeri inflamatuvar hastalıklar (vaskülitler, Sjögren hastalığı, primer sklerozan kolanjit gibi) ekarte edilmiş olmalıdır.

2.7.7 Tedavi

Erken tanı ve tedavi her hastalıkta olduğu gibi IgG4 ilişkili hastalıklarda da çok önemlidir. Erken tanı konulmuş hastalarda tedavi yanıtı iyi olmakla beraber, fibrozis gelişenlerde ise tedavi yanıtı kötüdür. Tedavide amaç hastalığın yayılmasını önlemek ve organ fonksiyonunun devamını sağlamaktır. Tedavi kararı vermeden önce biyokimyasal parametreler ve görüntüleme yöntemleri ile hastalığın şiddeti değerlendirilir. Asemptomatik lenfadenopati, tükürük bezi hipertrofisi veya akciğer nodülü olan hastalar yakın takip edilebilir. Asemptomatik ancak hayati organ tutulumu olan veya semptomatik hastalarda tedavi verilmesi gereklidir (67). Tedavide ilk basamak kortikosteroid tedavisidir. Kortikosteroid tedavisi en az 2-4 hafta verildikten sonra yanıt olursa doz azaltımı yapılarak 6 aya kadar devam edilir. Bazı merkezlerde tedavi süresi 3 yıla kadar uzatılabilmektedir. Tedavi takibi organ boyutu, organın işlevselliği ve IgG4 düzeyi ile yapılır. Tedavi yanıtı azlığı durumunda azatiopürin, mikofenolat mofetil, metotreksat, siklosporin veya rituksimab gibi immünsüpresif ajanlar kullanılmaktadır (68).

2.8 İmmunglobulin G4 İlişkili Otoimmün Tiroid Hastalığı

IgG4 ilişkili tiroid hastalıkları, IgG4 ilişkili pankreatite eşlik eden hipotiroidi hastalarının olduğu farkedilmesi sonrasında ayrı bir sınıf olarak tanımlanmaya başlamıştır. IgG4 ilişkili tiroid hastalıkları; Riedel tiroiditi (RT), Hashimoto tiroiditinin fibröz varyantı (HTFV), IgG4 ilişkili Hashimoto tiroiditi ve IgG4 seviyesi artmış Graves hastalığı olarak 4 sınıfta tanımlanmaktadır (8).

2.8.1 Riedel Tiroiditi (RT)

Riedel Tiroiditi, ilk olarak 1896'da tiroidi sert olan ve malignite düşünülen 2 hastada yapılan patolojik inceleme sonrasında tanımlanmıştır (69). RT nadir bir hastalık olup 100.000'de 1.06 sıklığında görülmektedir. Lokal olarak boğaz ağrısı, disfaji, nefes darlığı ve vokal kord paralizisi yapmakla birlikte; retroperitoneal fibrozis, orbital psetotümör ve sklerozan kolanjit gibi sistemik tutulum da yapabilir. Hastalar genelde

ötiroid olup %30-40'ı hipotiroidi ile başvurabilir. Ayırıcı tanıda malignite göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavide semptomatik rahatlama için glukokortikoid, yetersiz gelirse tamoksifen ve rituksimab kullanılabilir. Medikal tedaviye yanıtız ise cerrahi tedavi yapılabilir (70).

2.8.2 Hashimoto Tiroiditinin Fibröz Varyantı (HTFV)

Hashimoto tiroiditinin fibröz varyantı, Hashimoto tiroiditi olan hastaların %10'unda olmak üzere genellikle orta yaş hastalarda görülen fibrozis ile seyreden tipidir (71). Tiroid bezinin hızlıca büyümele birlikte sert yapıda olması, çevre organlara invaze olmaması ve operasyon sonrası IgG4 değerlerinde hızlı bir şekilde düşme olması ile karakterizedir (72).

2.8.3 IgG4 İlişkili Hashimoto Tiroiditi

2009 yılında ilk olarak tanımlanan IgG4 ilişkili Hashimoto tiroiditi, Hashimoto tiroiditi hastalarında IgG4'ten zengin plazma hücrelerinin tiroitte inflamasyon yaratması ve bunun sonucunda skleroz gelişmesi ile ilişkilidir (73). IgG4 ile ilişkili olmayan Hashimoto tiroiditi hastalarına göre hastalığın daha progresif seyrettiği, hastaların artmış dozda levotiroksin tedavisine ihtiyaç duyduğu ve daha yüksek otoantikor seviyesinin olduğu belirtilmektedir (74).

2.8.4 IgG4 Seviyesi Artmış Graves Hastalığı

IgG4 ilişkili Graves hastalığında patofizyoloji tam olarak aydınlatılamamıştır (75). IgG4 seviyesi artmış Graves hastalığında çalışmalar oftalmopati, tiroid fonksiyon testleri ve otoantikorlar üzerine yoğunlaşmaktadır. Ülkemizde yapılmış bir çalışmada Graves oftalmopatisi olan hastalarda IgG4 pozitif grupta KAS skorunun artmış olduğu saptanmıştır (9). Tiroid fonksiyon testleri ve otoantikorlar ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. IgG4 pozitif olan hastalarda tiroid hormon ve TRab seviyesinin arttığını belirten olduğu gibi (10), istatistiksel anlamlı bir farklılık olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (76–78).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 MATERYAL

Çalışmamıza 22/04/2021 ile 18/11/2021 tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran hastalar dahil edildi.

Dahil olma kriterleri

1. 18 yaşından büyük olma,
2. Tiroid bezi ile ilgili bilinen hastalığı olması (Graves Hastalığı, Hashimoto hastalığı veya hormon sentezi normal, otoantikor negatif tiroid nodülü varlığı)

Dışlama kriterleri

1. Mental retardasyon, psikotik bozukluk ve madde kullanım bozukluğu olanlar,
2. Enfeksiyöz semptomlar,
3. Malignite öyküsü olanlar ve ultrasonografik olarak tiroid nodülü görüntüsünde veya nodül patolojisinde malignite şüphesi olanlar
4. Tiroid nodülüne yönelik opere olup patoloji sonucu bilinmeyenler
5. Otoinflamatuar hastalık,
6. Aşikâr hipotiroidi ve hipertroidi,
7. Böbrek ve karaciğer yetmezliği,
8. İmmünsüpresyon durumu olanlar (hastalık, son 6 ayda immünsüpresan ajan kullanımı vs.),
9. Gebelik,
10. Alerji öyküsü olan hastalar çalışmamıza alınmadı.

Çalışma etik kurul onayı (29/07/2020 20.478.486 / 476 sayılı) Manisa Celal Bayar Üniversitesi Etik Kurul Komisyonu'ndan alındı.

Projemiz, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2020-073 proje numarası ile desteklenmiştir.

Çalışma, Helsinki bildirgesi yönetmeliğine göre yapıldı. Tüm hastalara tıbbi öykü, biyokimyasal testler ve kan alımı hakkında gerekli bilgiler verildi, yazılı onam formu

alındı. Belirtilen kriterlere uyan 151 hasta ve 48 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. 1 hasta kendi isteği ile çalışmadan ayrıldı. İstatiksel analiz 199 hasta ile yapıldı.

Tüm hastalar yaş, sigara alışkanlıkları, ek hastalık olup olmaması, ailede tiroid hastalığı öyküsü varlığı ve kullandığı tiroid ilaçları yönünden sorgulandı. Tüm hastaların sosyodemografik verileri (yaş, cinsiyet, sigara vb), tiroid hastalığına ilişkin fizik muayene bulguları ve sistemde var olan görüntüleme sonuçları ayrıntılı olarak kaydedildi. Hastaların yapılan tiroid ultrasonografi değerlendirilmelerinde klinisyen tarafından tiroid bezi volümü belirtilmeyenler analize alınmamıştır.

Hastalardan alınan tıbbi öykü ve fizik muayeneden sonra, aç karnına biyokimya ve hemogram tüplerine 1 kez, toplam 10 cc, antekubital venden venöz kan örneği alındı. Tam kan sayımı, açlık kan şekeri, üre, kreatinin, ürik asit, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, VLDL kolesterol, trigliserit, albumin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, sedimantasyon, ALT, AST, ALP, GGT, TSH, serbest T3, serbest T4, anti TPO, anti TG, TSİ, PTH, D vitamini ve CRP düzeyi kaydedildi.

Hastalar Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi ve tiroid nodülü olarak gruplara ayrıldı. Kontrol grubuyla beraber 4 ana grup IgG4 değeri ve IgG4 / IgG oranına göre alt gruplara ayrılarak istatistiksel değerlendirilmeye alındı.

Veri toplama süreci pandemi döneminde yapıldığından bazı tetkiklerin tüm hastalarda yapılamaması nedeniyle istatistiksel olarak kontrolleri yapılarak analize dahil edilmiştir.

3.2 YÖNTEM

IgG4 düzeyleri hem hasta hem kontrol grubunda Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda bulunan Moleküler Mikrobiyoloji laboratuvarlarında çalışıldı. Hastalarda IgG4 alt grup konsantrasyonları N Latex IgG4 kit kullanılarak immünonefelometri yöntemiyle tespit edildi. Bunun için hastadan alınan 10 ml venöz kan, 5 dakika süreyle 5000 devir/dakika santrifüj işlemine tabi tutuldu ve serum ayrıştırıldı. Serumlar aynı gün test edildi, eğer bu mümkün olmazsa daha sonraki günlerde çalışılmak üzere 1.5 ml'lik ependorf tüplerine alınarak -20°C'da saklandı.

IgG4 alt grup testi için Siemens® nefelometri kiti ve Siemens BN II® nefelometri sistemiyle (Siemens AG, Münih, Almanya) üretici firmanın önerileri doğrultusunda

kullanıldı. Test sonuçlarında normal referans aralığı 0-134 mg/dl olarak kabul edilerek sonuçlar değerlendirildi.

3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmadaki verilerin değerlendirilmesinde “SPSS Statistics 22.0” programı kullanıldı. Veriler ortalama $\pm$ standart hata (SD) olarak belirtildi. Sosyodemografik ve tanısal değişkenler sayısal ve yüzde değerleri ile gösterildi. Nominal değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesi Ki kare testi, sayısal parametrelerin normal dağılıma uyup uymadıkları Kolomogrov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile yapıldı. Sayısal ölçümlerin ortalaması normal dağılım gösteren değişkenler için Bağımsız gruplarda T Testi, tek yönlü varyans analizi (ANOVA), normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann Whitney U testi, Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldı. Sayısal değişkenlerin ilişki derecesinin incelenmesinde Pearson Korelasyon testi kullanıldı. Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde Ortalama Standart Sapma, Ortanca, Minimum, Maksimum değerleri verildi. $p < 0.05$ istatistiksel anlamlı farklılık kabul edildi.

IV. BULGULAR VE SONUÇLAR

Çalışmaya 22/04/2021 ile 18/11/2021 tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğine başvuran tiroid hastalığı olan 143 kadın (%72), 56 erkek (%28) toplam 199 hasta dahil edildi. Tablo 5'te görüldüğü üzere, alt gruplar analiz edildiğinde gruplar arasında cinsiyet dağılımında anlamlı farklılık izlenmedi. Kadın hastaların 26'sı (%18) ve erkek hastaların 9'unda (%16) IgG4 $\geq$ 135 mg/dl olmakla beraber kadın hastaların 41'inde (%28) ve erkek hastaların 15'inde (%26) IgG4 / IgG $\geq$ %8 idi.

Tablo 5. Hastaların cinsiyetlerinin tanımlanan gruplara göre karşılaştırılması

	Kadın	Erkek	p değeri*
Graves Hastalığı	31 (%21.7)	18 (%32.1)	0.351
Hashimoto Tiroiditi	45 (%31.5)	12 (%21.4)	
Tiroid Nodülü	33 (%23.1)	12 (%21.4)	
Kontrol Grubu	34 (%23.7)	14 (%25.1)	
Toplam	143 (%100)	56 (%100)	
IgG4 $\geq$ 135 mg/dl	26 (%18.2)	9 (%16.1)	0.725
IgG4 < 135 mg/dl	117 (%81.8)	47 (%83.9)	
Toplam	143 (%100)	56 (%100)	
IgG4 / IgG $\geq$ %8	41 (%28.7)	15 (%26.8)	0.790
IgG4 / IgG < %8	102 (%71.3)	41 (%73.2)	
Toplam	143 (%100)	143 (%71.9)	

* : Ki kare

Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması $44,48 \pm 15,02$ yıl olarak saptandı. Tablo 6'da görüldüğü üzere, alt gruplar incelendiğinde Graves Hastalarının yaş ortalaması $44,61 \pm 15,6$ yıl; Hashimoto tiroiditi hastalarının yaş ortalaması $41,23 \pm 13,4$ yıl; tiroid nodülü hastalarının yaş ortalaması $49,40 \pm 14,4$ yıl ve kontrol grubunun yaş ortalaması $43,50 \pm 15,7$ yıl idi. IgG4 /IgG $\geq$ %8 olan hastaların yaş ortalaması diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (40.6 vs 45.9).

Tablo 6. Hastaların yaş ortalamasının tanımlanan gruplara göre karşılaştırılması

	Yaş Ortalaması (yıl)	P değeri
Graves Hastalığı	44.61 ± 15.6	*0.052
Hashimoto Tiroiditi	41.23 ± 13.4	
Tiroid Nodülü	49.40 ± 14.4	
Kontrol Grubu	43.50 ± 15.7	
IgG4 ≥ 135 mg/dl	40.83 ± 13.32	**0.113
IgG4 < 135 mg/dl	45.26 ± 15.26	
IgG4 / IgG ≥ %8	40.61 ± 13.22	**0.022
IgG4 / IgG < %8	45.99 ± 15.42	

* One Way ANOVA ** Bağımsız örneklem T testi

Çalışmamızda IgG4 ≥ 135 mg/dl olan hasta sayısı 35 (%17.6), IgG4 / IgG ≥ %8 olan hasta sayısı ise 56 (%28.1) saptandı. Tablo 7’de görüldüğü üzere IgG4 değeri, Graves hastalarının 13 ‘ünde (%26), Hashimoto tiroiditi hastalarının 9’ünde (%15), tiroid nodülü olan hastaların 4’ünde (%8) ve kontrol grubunun 9’unda (%18) 135 mg/dl’nin üzerinde bulundu. IgG4 / IgG değeri ise Graves hastalarının 14’ünde (%28), Hashimoto tiroiditi hastalarının 14’ünde (%24), tiroid nodülü olan hastaların 11’inde (%24) ve kontrol grubunun 17’sinde (%35) %8’in üzerinde bulundu. İstatistiksel olarak her iki grupta da anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Tablo 7. Hastaların gruplarının IgG4 ve IgG4 / IgG seviyesine göre karşılaştırılması

	Graves Hastalığı	Hashimoto Tiroiditi	Tiroid Nodülü	Kontrol Grubu	p değeri
IgG4 $\geq$ 135 mg/dl	13 (%26.5)	9 (%15.8)	4 (%8.9)	9 (%18.8)	*0.156
IgG4 < 135 mg/dl	36 (%73.5)	48 (%84.2)	41 (%91.1)	39 (%81.2)	
IgG4 / IgG $\geq$ %8	14 (%28.6)	14 (%24.6)	11 (%24.4)	17 (%35.4)	*0.588
IgG4 / IgG < %8	35 (%71.4)	43 (%75.4)	34 (%75.6)	31 (%64.6)	

* Ki kare testi

Hastaların 156'sı (%78) sigara kullanmıyorken, 43'ü (%22) düzenli sigara kullanmaktaydı. Sigara içen hastaların 8'inde (%18) IgG4 $\geq$ 135 mg/dl olup 12'sinde (%27) IgG4 / IgG $\geq$ %8 idi.

Çalışmaya dahil olan hastaların tiroid hastalığı ortalama hastalık süresi 35.8 ± 58.8 aydır. Graves Hastalarında 22.1 ± 46.2 ay olup Hashimoto Tiroiditi hastalarında 63.1 ± 71.7 aydır. IgG4 $\geq$ 135 mg/dl olan hastalarda ortalama hastalık süresi 27.3 ± 50.4 ay, IgG4 / IgG $\geq$ %8 olanlarda ise 40 ± 74.5 ay olup diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

İlaç tedavisi alan Graves Hastalarında ortalama tedavi süresi 17.2 ± 44.7 ay olup Hashimoto Tiroiditi hastalarında ise 43.9 ± 63.6 ay idi. Hashimoto Tiroiditi hastalarının alt grup analizlerinde IgG4 / IgG $\geq$ %8 grubunun diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha uzun tedavi süresine sahip olduğu görüldü. Hashimoto tiroiditi ve diğer alt gruplara ait ayrıntılı bilgiler tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Graves Hastalığı ve Hashimoto Tiroiditinde tedavi süresinin karşılaştırılması

Graves Hastalığı			
	Hasta Sayısı	Tedavi Süresi (ay)	p değeri*
IgG4 ≥ 135 mg/dl	% 27 (13/48)	12.7 ± 11.9	0.349
IgG4 < 135 mg/dl	% 73 (35/48)	18.9 ± 51.9	
IgG4 / IgG ≥ %8	% 29 (14/48)	12.5 ± 11.5	0.330
IgG4 / IgG < %8	% 71 (34/48)	19.1 ± 52.7	
Hashimoto Tiroiditi			
	Hasta Sayısı	Tedavi Süresi (ay)	p değeri*
IgG4 ≥ 135 mg/dl	% 8 (2/24)	114 ± 144.2	0.401
IgG4 < 135 mg/dl	% 92 (22/24)	37.5 ± 54.2	
IgG4 / IgG ≥ %8	% 25 (6/24)	109.3 ± 100.7	0.035
IgG4 / IgG < %8	% 75 (18/24)	22.1 ± 22	

* Mann Whitney U testi

Tiroid hastalarında en çok izlenen ek hastalık 33 hasta ile diabetes mellitus idi. Diabetes mellitus hastalarını, 32 hasta ile hipertansiyon, 4 hasta ile Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, 3 hasta ile kronik böbrek hastalığı ve 2 hasta ile konjestif kalp yetmezliği takip etmekteydi.

Çalışmamızda 44 hasta metimazol, 1 hasta propiltiourasil, 19 hasta propranolol, 36 hasta levotiroksin, 26 hasta metformin, 3 hasta insülin, 18 hasta anjiyotensin dönüştürücü enzim (ace) inhibitörü, 3 hasta statin tedavisi kullanmaktaydı.

Graves hastalarında metimazol dozu IgG4 $\geq$ 135 mg/dl olan hastalarda 6.4 $\pm$ 8.8 mg iken IgG4 / IgG $\geq$ %8 olan hastalarda 6.1 $\pm$ 8.5 mg idi. Hashimoto tiroiditi hastalarında levotiroksin dozu IgG4 $\geq$ 135 mg/dl olan hastalarda 60.7 $\pm$ 31.8 mg iken IgG4 / IgG $\geq$

%8 olan hastalarda 58.3 ± 32.5 mg idi. Her iki hasta grubunda ve alt grup analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Hastaların 126 (%63)'sında ailesinde tiroid hastalığı öyküsü yokken, 72 (%37)'ünde tiroid hastalığı öyküsü mevcuttu. IgG4 ≥ 135 mg/dl olan hastaların %34.3'ünde ve IgG4 / IgG $\geq$ %8 olan hastaların %43.6'sında ailesinde tiroid hastalığı öyküsü saptandı.

Öte yandan tüm hastaların yapılan diğer laboratuvar tetkiklerinde kreatinin, total kolesterol, eozinofil sayısı, CRP, ALP, sT3, sT4, Anti TPO, TSI ve PTH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Tüm hastaların laboratuvar değerleri tablo 9'da ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 9. Hastaların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

	n*	Graves Hastalığı	Hashimoto Tiroiditi	Tiroid Nodülü	Kontrol Grubu	p değeri**
Açlık kan şekeri (mg/dl)	196	102.75 $\pm$ 16.8	102.50 $\pm$ 39.6	102.86 $\pm$ 25.8	98.2 $\pm$ 18.6	0.809
Üre (mg/dl)	180	29 $\pm$ 9.5	24.15 $\pm$ 7.12	33.01 $\pm$ 19.3	31.7 $\pm$ 36.1	0.206
Kreatinin (mg/dl)	195	0.56 $\pm$ 0.17	0.59 $\pm$ 0.10	0.67 $\pm$ 0.27	0.63 $\pm$ 0.15	0.022
Ürik asit (mg/dl)	164	5 $\pm$ 1.2	4.72 $\pm$ 1.14	5.4 $\pm$ 1.4	4.8 $\pm$ 1.2	0.065
Total kolesterol (mg/dl)	185	189.6 $\pm$ 49.7	208.1 $\pm$ 38.1	212.2 $\pm$ 48	219.1 $\pm$ 45.7	0.018
LDL kolesterol (mg/dl)	185	112.9 $\pm$ 37.9	125.77 $\pm$ 33.3	128.8 $\pm$ 41.6	135.1 $\pm$ 40.8	0.051
HDL kolesterol (mg/dl)	185	53.8 $\pm$ 14.9	58.8 $\pm$ 14.12	56.0 $\pm$ 9.5	60.3 $\pm$ 12.5	0.079
VLDL kolesterol (mg/dl)	185	24.9 $\pm$ 18.5	23.6 $\pm$ 13.5	30.1 $\pm$ 16.2	23.5 $\pm$ 13.2	0.148
Trigliserit (mg/dl)	185	124.8 $\pm$ 9.5	122.8 $\pm$ 70.3	150.9 $\pm$ 80.8	117.8 $\pm$ 66.5	0.188
Albümin (g/dl)	187	4.2 $\pm$ 0.4	4.42 $\pm$ 0.32	5 $\pm$ 4.4	4.5 $\pm$ 0.3	0.374
Kalsiyum (mg/dl)	193	9.6 $\pm$ 0.4	9.61 $\pm$ 0.44	9.6 $\pm$ 0.7	9.6 $\pm$ 0.5	0.962
Fosfor (mg/dl)	191	3.5 $\pm$ 0.7	3.48 $\pm$ 0.43	3.4 $\pm$ 0.7	3.6 $\pm$ 0.4	0.644
Sodyum (mEq/l)	190	139.6 $\pm$ 1.8	139.7 $\pm$ 2.59	139.4 $\pm$ 3.1	139.7 $\pm$ 2.3	0.912
Potasyum (mEq/l)	190	4.5 $\pm$ 0.3	4.42 $\pm$ 0.34	4.5 $\pm$ 0.4	4.5 $\pm$ 0.3	0.387
WBC (10 ³ xpl)	192	7169.6 $\pm$ 1581	7439.0 $\pm$ 2215	7797.7 $\pm$ 2183	7542.7 $\pm$ 1743.1	0.485
Hb (g/dl)	192	13.7 $\pm$ 1.6	13.47 $\pm$ 1.55	13.5 $\pm$ 1.6	14.0 $\pm$ 1.8	0.312
Plt (10 ³ xpl)	192	284541.7 $\pm$	276807.6 $\pm$	271750 $\pm$	278625 $\pm$	0.854

		73600.7	73182.2	59352.8	72836.6	
Eozinofil (10 ³ xµl)	180	155.9 ± 113	215.2 ± 184.6	148.8 ± 85.3	157.4 ± 82.7	0.039
Sedimentasyon (mm/saat)	170	17.1 ± 16.0	13.6 ± 10	16.6 ± 12	18.8 ± 16.2	0.327
CRP (mg/dl)	170	4.6 ± 4.4	2.83 ± 1.81	4.1 ± 3.2	1.0 ± 1.7	0.000
ALT (u/l)	196	19.8 ± 10	19.4 ± 11.02	20.5 ± 13.4	19.5 ± 9	0.956
AST (u/l)	196	20.8 ± 6.8	18.87 ± 5.4	20.2 ± 4.8	20.0 ± 5.7	0.365
GGT (u/l)	171	26.8 ± 21	19.34 ± 13.17	23.2 ± 11.9	22.5 ± 22.3	0.279
ALP (u/l)	174	91.2 ± 45.9	67.7 ± 32.01	76.9 ± 24.6	70.9 ± 29.1	0.006
sT3 (pg/mL)	183	5.8 ± 5.3	3.33 ± 0.43	3.4 ± 0.4	3.6 ± 0.6	0.000
sT4 (pg/dl)	199	1.7 ± 1.5	0.9 ± 0.4	0.9 ± 0.2	0.8 ± 0.1	0.000
TSH (mIU/L)	199	0.8 ± 2.1	0.87 ± 0.18	1.3 ± 1	1.7 ± 0.9	0.252
Anti TPO (IU/ml)	187	344.5 ± 380.1	322.88 ± 348.2	1.0 ± 1.4	1.0 ± 1.6	0.000
Anti TG (IU/ml)	159	88.4 ± 276.4	109.6 ± 374.6	0.7 ± 0.3	0.9 ± 0.5	0.065
TSI (mIU/L)	165	8.8 ± 11.9	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.0	0.000
PTH (pg/mL)	158	49.1 ± 24.6	55.3 ± 25.08	64.4 ± 32	45.7 ± 16.6	0.006
D vitamini (ng/ml)	169	19.06 ± 9.24	16.23 ± 9.4	16.16 ± 10.75	19.46 ± 7.65	0.198
IgG4 (mg/dl)	199	83.46 ± 70.96	73.42 ± 75.25	65.58 ± 59.85	88.65 ± 106.7	0.509
IgG (mg/dl)	199	1291 ± 313.4	1275.2 ± 292.1	1604.6 ± 2259	1069.5 ± 269.8	0.140

*: hasta sayısı **: One Way ANOVA

Tiroid ultrasonografisi sonucunda tiroid volümünün belirtildiği hastalar IgG4 düzeyine göre karşılaştırıldığında, IgG4 ≥ 135 mg/dl grubunda tiroid volümü 23,90 ± 18,04 mm³ ölçülmüş olup diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı artmış bulundu. Hasta grupları incelendiğinde ise Graves hastalarında 27,01 ± 18,67 mm³, Hashimoto tiroiditi hastalarında 9,9 ± 6,2 mm³ ve tiroid nodülü hastalarında 13,5 ± 8,2 mm³ olarak ölçülmüş olup Graves hastalığı lehine tiroid volümü tablo 10'da görüldüğü üzere istatistiksel olarak anlamlı artmış saptandı.

Tablo 10. Hastaların görüntüleme sonuçlarının karşılaştırılması

	Hasta sayısı	Tiroid volümü (mm ³)	p değeri*
Graves hastalığı	% 26 (17/64)	27.01 ± 18.67	0.001
Hashimoto tiroiditi	% 36 (23/64)	9.90 ± 6.21	
Tiroid nodülü	% 38 (24/64)	13.50 ± 8.22	
IgG4 ≥135 mg/dl	% 20 (13/64)	23.90 ± 18.04	0.021
IgG4 <135 mg/dl	% 80 (51/64)	13.80 ± 11.03	
IgG4 / IgG ≥ %8	% 32 (21/64)	19.46 ± 16.27	0.179
IgG4 / IgG < %8	%68 (43/64)	14.08 ± 11.27	

* Mann Whitney U ve Kruskal Wallis

Alt grupların kendi içerisinde IgG4 pozitifliğine göre yapılan değerlendirmelerde; Graves Hastalığında IgG4 ≥ 135 mg/dl ve IgG4 / IgG ≥ %8 olan hastalarda sT3, sT4, Hertel sağ göz ve Hertel sol göz ölçümü diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Tablo 11'de Graves hastalarının ayrıntılı analizi görülmektedir.

Tablo 11. Graves hastalarının IgG4 ve IgG4 / IgG sonucuna göre karşılaştırılması

Graves Hastalığı						
	IgG4 $\geq$ 135 mg/dl	IgG4 < 135 mg/dl	p değeri*	IgG4/IgG $\geq$ %8	IgG4/IgG < %8	p değeri*
sT3 (pg/mL)	8.66 $\pm$ 7.21	4.7 $\pm$ 3.9	0.041	8.36 $\pm$ 7.02	4.71 $\pm$ 4.03	0.034
sT4 (pg/dl)	2.7 $\pm$ 2	1.37 $\pm$ 1.1	0.002	2.58 $\pm$ 1.98	1.38 $\pm$ 1.12	0.004
TSH (mIU/L)	0.26 $\pm$ 0.55	1.05 $\pm$ 2.35	0.120	0.35 $\pm$ 0.61	1.04 $\pm$ 2.38	0.259
Anti TPO (IU/ml)	448.96 $\pm$ 434.78	310.7 $\pm$ 361.3	0.302	411.85 $\pm$ 434.03	320.01 $\pm$ 362.78	0.504
Anti TG (IU/ml)	89.8 $\pm$ 242.6	87.8 $\pm$ 292.24	0.128	81.37 $\pm$ 230.33	91.29 $\pm$ 298	0.206
TSI (mIU/L)	6.6 $\pm$ 8.6	9.5 $\pm$ 12.8	0.845	6.56 $\pm$ 8.28	9.62 $\pm$ 12.98	0.981
PTH (pg/mL)	46.8 $\pm$ 36.3	49.8 $\pm$ 16.3	0.190	47.25 $\pm$ 35.87	49.84 $\pm$ 19.20	0.296
WBC ($10^3 \times \mu$ l)	7206 $\pm$ 1509.4	7156 $\pm$ 1600	0.790	7074.29 $\pm$ 1609.2	7208.82 $\pm$ 1592.9	0.874
Eozinofil ($10^3 \times \mu$ l)	173.8 $\pm$ 152.4	148.3 $\pm$ 93.8	0.837	167.1 $\pm$ 148.6	150.6 $\pm$ 94.5	0.910
D vitamini (ng/ml)	17.3 $\pm$ 7.8	19.7 $\pm$ 9.8	0.661	17.2 $\pm$ 7.4	19.8 $\pm$ 8.8	0.657
Hertel sağ (mm)	18.57 $\pm$ 0.78	14.52 $\pm$ 3.91	0.010	18.57 $\pm$ 0.87	14.52 $\pm$ 3.19	0.010
Hertel sol (mm)	19 $\pm$ 1.82	15.1 $\pm$ 4.2	0.020	19 $\pm$ 1.82	15.1 $\pm$ 4.2	0.020
Klinik Aktivite Skoru	0.14 $\pm$ 0.378	0.32 $\pm$ 1.12	0.693	0.14 $\pm$ 0.37	0.32 $\pm$ 1.12	0.772
Tiroid volüm (mm ³)	35.2 $\pm$ 20.7	22.5 $\pm$ 16.7	0.191	35.28 $\pm$ 20.76	22.5 $\pm$ 16.7	0.191
ATİ doz (mg)	6.4 $\pm$ 8.8	5.3 $\pm$ 5.6	0.920	6.17 $\pm$ 8.54	5.46 $\pm$ 5.69	0.805

* Mann Whitney U

Hashimoto tiroiditi olan hastalarda IgG4 ve IgG4 / IgG sonuçları ile yapılan kıyaslamalarda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadığı tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Hashimoto tiroiditi hastalarının IgG4 ve IgG4 / IgG sonucuna göre karşılaştırılması

Hashimoto Tiroiditi						
	IgG4 $\geq$ 135 mg/dl	IgG4 < 135 mg/dl	p değeri*	IgG4 / IgG $\geq$ %8	IgG4 / IgG<%8	p değeri*
sT3 (pg/mL)	3.36 $\pm$ 0.53	3.32 $\pm$ 0.42	0.911	3.35 $\pm$ 0.48	3.32 $\pm$ 0.43	0.848
sT4 (pg/dl)	0.95 $\pm$ 0.29	0.86 $\pm$ 0.16	0.208	0.92 $\pm$ 0.24	0.86 $\pm$ 0.16	0.270
TSH (mIU/L)	8.2 $\pm$ 15.4	15.9 $\pm$ 85.4	0.974	6.61 $\pm$ 12.8	17.3 $\pm$ 90.4	0.795
Anti TPO (IU/ml)	346.6 $\pm$ 430.3	318.9 $\pm$ 337.9	0.752	334 $\pm$ 412.5	319.5 $\pm$ 331.8	0.466
Anti TG (IU/ml)	329.1 $\pm$ 815.23	59.4 $\pm$ 150.3	0.241	222.25 $\pm$ 669.22	65.96 $\pm$ 158.77	0.472
PTH (pg/mL)	36.7 $\pm$ 42.8	53.7 $\pm$ 20.7	0.596	57.62 $\pm$ 35.48	54.6 $\pm$ 21.2	0.924
WBC ($10^3 \times \mu$ l)	6105 $\pm$ 1953.2	7681 $\pm$ 2192	0.051	6672.31 $\pm$ 2288.1	7694.6 $\pm$ 2159.5	0.069
Eozinofil ($10^3 \times \mu$ l)	242.5 $\pm$ 240.9	210 $\pm$ 175.13	0.874	250.7 $\pm$ 188.7	202.7 $\pm$ 184.2	0.288
D vitamini (ng/ml)	20 $\pm$ 12.6	15.3 $\pm$ 8.4	0.389	21.07 $\pm$ 13.3	14.2 $\pm$ 6.4	0.133
Tiroid volüm (mm ³)	10.4 $\pm$ 4.5	9.8 $\pm$ 6.6	0.516	8.5 $\pm$ 4.5	10.5 $\pm$ 6.8	0.688
Lt4 doz (mg)	60.7 $\pm$ 31.8	55.7 $\pm$ 38.6	0.607	58.3 $\pm$ 32.5	55.8 $\pm$ 39.4	0.550

* Mann Whitney U

Tiroid nodülü grubunda Anti-TPO pozitif kabul edilecek yükseklikte hasta bulunmamak ile beraber; hem IgG4 $\geq$ 135 mg/dl, hem de IgG4 / IgG $\geq$ %8 olan hastalarda diğer gruba göre Anti TPO düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Bu grupta IgG4 / IgG $\geq$ %8 olan hastalarda diğer alt gruba göre parathormon istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek, D vitamini seviyesi ise istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Tiroid nodülü hastaları için ayrıntılı analiz tablo 13'te verilmiştir.

Tablo 13. Tiroid nodülü olan hastaların IgG4 ve IgG4 / IgG sonucuna göre karşılaştırılması

Tiroid Nodülü						
	IgG4 ≥ 135 mg/dl	IgG4 < 135 mg/dl	p değeri*	IgG4 / IgG ≥ %8	IgG4 / IgG < %8	p değeri*
sT3 (pg/mL)	3.47 ± 0.9	3.34 ± 0.46	0.417	3.37 ± 0.37	3.35 ± 0.47	0.842
sT4 (pg/dl)	0.95 ± 0.12	0.93 ± 0.12	0.826	0.88 ± 0.15	0.95 ± 0.19	0.315
TSH (mIU/L)	0.58 ± 0.30	1.41 ± 1.03	0.056	1.63 ± 1.39	1.24 ± 0.86	0.606
Anti TPO (IU/ml)	2.05 ± 2.06	0.86 ± 1.30	0.038	1.51 ± 1.56	0.80 ± 1.33	0.038
Anti TG (IU/ml)	0.59 ± 0.37	0.75 ± 0.30	0.290	0.61 ± 0.37	0.78 ± 0.27	0.150
PTH (pg/mL)	99.07 ± 63.84	60.23 ± 24.52	0.118	82.32 ± 43.87	57.80 ± 24.13	0.047
WBC (10 ³ xµl)	6535 ± 1126.83	7924 ± 2230	0.221	7021.82 ± 1730.83	8056.36 ± 2278.53	0.133
Eozinofil (10 ³ xµl)	130 ± 92	150.7 ± 85.5	0.834	130 ± 91.32	155.31 ± 83.58	0.350
D vitamini (ng/ml)	13.85 ± 7.61	16.42 ± 11.07	0.769	11.49 ± 5.36	17.93 ± 11.75	0.049
Tiroid volüm (mm ³)	19.10 ± 7.53	12.79 ± 8.23	0.176	17.12 ± 9.55	11.81 ± 7.22	0.168

*Mann Whitney U

Çalışmaya alınan hastalara IgG4 ile korelasyon analizi yapıldığında Graves Hastalığı olanlarda GGT (r:**0.380** p:**0.008**), sT4 (r:**0.323** p:**0.024**), Sağ (r:**0.400** p:**0.034**) ve sol göz Hertel skoru (r:**0.385** p:**0.043**) ile pozitif yönde zayıf düzeyde korelasyon saptandı. Hashimoto tiroiditi olanlarda AST (r:**-0.290** p:**0.032**) ile negatif yönde zayıf, tedavi süresi (r:**0.541** p:**0.006**) ile pozitif yönde orta düzeyde korelasyon saptandı. Tiroid nodülü grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı.

V. TARTIŞMA

Immunglobulin G4 (IgG4) ilişkili hastalık, immün sistemin kontrolsüz aktivasyonu sonucunda çeşitli organları etkileyen ve serumda IgG4 artışı ile seyreden fibroinflamatuvar hastalıktır (79).

Tiroid bezi IgG4 ilişkili hastalığın tutulum yerlerinden birisi olup serum IgG4 değeri de tanı kriterlerinde yer almaktadır (66). Umehara ve arkadaşları IgG4 ilişkili hastalıkların tanısı için IgG4 $\geq$ 135 mg/dl değerinin kullanılmasını önermişlerdir (66). Yasufumi ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada IgG4 $\geq$ 135 mg/dl ile IgG4 / IgG $\geq$ %8 değerlerini kıyaslamışlar ve ikisi arasında sensitivite açısından farklılık olmadığını ancak IgG4 < 135 mg/dl olan 4 hastanın IgG4 / IgG $\geq$ %8 olduğunu belirtip erken evre hastalık tanısı koymada IgG4 / IgG oranının daha yüksek spesifiteye sahip olduğunu belirtmişlerdir (80). Bu nedenle biz de çalışmamızda hastalarımızın sonuçlarını IgG4 $\geq$ 135 mg/dl ve IgG4 / IgG $\geq$ %8 değerlerini birlikte kullanarak değerlendirdik.

Çalışmamızda IgG4 $\geq$ 135 mg/dl olan hasta sayısı 35 (%17.6), IgG4 / IgG $\geq$ %8 olan hasta sayısı ise 56 (%28.1) saptanmıştır. IgG4 değeri Graves hastalarının 13 'ünde (%26.5), Hashimoto tiroiditi hastalarının 9'unda (%15.8), tiroid nodülü olan hastaların 4'ünde (%8) ve kontrol grubunun 9'unda (%18.8) 135 mg/dl'nin üzerinde bulunmuştur. IgG4 / IgG değeri ise Graves hastalarının 14'ünde (%28.6), Hashimoto tiroiditi hastalarının 14'ünde (%24.6), tiroid nodülü olan hastaların 11'inde (%24) ve kontrol grubunun 17'sinde (%35.4) %8'in üzerinde bulunmuştur. Graves hastalığı olanlarda yüksek oranda IgG4 pozitif hasta olduğu görülse de; dört alt grubun IgG4 ve IgG4 / IgG seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Çalışmamızda Graves hastalığı olanların %26.5'i IgG4 $\geq$ 135 mg/dl iken %28.6'sı IgG4 / IgG $\geq$ %8 idi. Literatürde yapılmış olan çalışmalarda bu oran % 6 ila 10 arasında olup çalışmamıza göre daha düşük oranda bulunmuştur (10,76,81). Ülkemizde yapılmış Bozkırlı ve arkadaşlarının çalışmasında ise Graves oftalmopatisi olan hastaların %37.5'inde IgG4 pozitif bulunmuştur (9). Ülkemizdeki genetik yapının veya çevresel faktörlerin artmış oranda IgG4 pozitifliğine neden olabileceği düşünülmüş olup, daha geniş popülasyonlar ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda Hashimoto tiroiditi hastalarının %15.8'inin IgG4 $\geq$ 135 mg/dl iken %24.6'sının IgG4 / IgG $\geq$ %8 olduğu görülmüştür. Literatürde IgG4 $\geq$ 135 mg/dl kriteri

kabul edilerek yapılmış olan çalışmalara bakıldığında; bir çalışmada bu oran %4 gibi düşük saptansa da (1), diğer çalışmalarda %27 ve %32.5 olarak bulunmuştur (11,82). Oranlar arasındaki bu değişkenlik çalışmalara alınan hasta sayısı, çalışma modellerindeki farklılıklar (klinik veya histopatolojik değerlendirme), coğrafi ve etnik faktörlerin farklı olmasında kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda kontrol grubundaki bireylerin %18.8'inde IgG4 $\geq$ 135 mg/dl iken %35.4'ünde IgG4 / IgG $\geq$ %8 idi. Literatürde sağlıklı bireylerde IgG4 pozitifliğinin araştırıldığı çalışmalar az sayıda olup; Çin'de yapılmış bir çalışmada kontrol grubundaki bireylerin %5.6'sında IgG4 $\geq$ 135 mg/dl bulunmuştur (83). Çalışmamızda kontrol grubunun daha çok tıp fakültesi öğrencileri ile doktorlardan oluşması ve çalışmanın COVID-19 pandemisi sırasında yapılmış olması sebebi ile olası subklinik enfeksiyon varlığı veya artmış stres seviyesine bağlı olarak da yüksek oranda IgG4 pozitifliği saptanmış olabileceği düşünülmüştür (84,85). Ülkemizde sağlıklı popülasyonda IgG4 sıklığı daha önce bildirilmediği için kıyaslama yapılamamıştır. IgG4 ilişkili hastalıkların bilinirliğinin de artmasıyla sağlıklı popülasyonda sıklığının artması beklenmektedir.

Tiroid hastalıkları bilindiği üzere kadın hastalarda daha çok görülmekle beraber, IgG4 ilişkili tiroid hastalıklarının erkek hastalarda daha sık olduğunu savunan yayınlar mevcuttur (1,7,77). Ancak IgG4 ilişkili Graves hastalarının epidemiyolojik ve klinik özelliklerinin ele alındığı 9 adet çalışmanın verilerinin değerlendirildiği bir derlemede, kadın hasta oranının %73.8 olduğu görülmüştür (86). IgG4 ilişkili Hashimoto tiroiditi olan hastalarla yapılan farklı iki çalışmada da kadın hasta oranı sırasıyla, %91.6 ve %75 olarak saptanmıştır (2,3). Bizim çalışmamızda ise IgG4 $\geq$ 135 mg/dl olan hastaların %74.2'si, IgG4 / IgG $\geq$ %8 olan hastaların %73.2'si kadındır. Alt grup analizlerinde Graves hastalarında IgG4 $\geq$ 135 mg/dl olanların %69.2'si, IgG4 / IgG $\geq$ %8 olanların ise %64.2'si kadındır. Hashimoto tiroiditi hastalarında IgG4 $\geq$ 135 mg/dl olanların %77.7'si, IgG4 / IgG $\geq$ %8 olanların ise %71.4'ü kadındır. Sonuçlarımız literatürdeki çalışmaların çoğunluğu ile uyumlu iken; diğer yayınlardaki çelişkili sonuçların hasta sayılarındaki ve çalışma modellerindeki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda IgG4 $\geq$ 135 mg/dl olan hastaların yaş ortalaması ile IgG4 <135 mg/dl olan hastaların yaş ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır. Ancak IgG4 / IgG $\geq$ %8 olan hastaların yaş ortalaması, IgG4 / IgG

<%8 olan hastaların yaş ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur (40.6 vs 45.9). Alt grup analizlerinde ise IgG4 pozitifliği ile yaş arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu sonuçlar ileri yaşlarda IgG4 ilişkili hastalık sıklığının arttığını söyleyen yayınlarla çelişmektedir (87,88). Bununla beraber, güncel yapılan çalışmalarda çocukluk çağına da IgG4 ilişkili hastalıkların görülebildiği ve farkındalığın artması gerektiği belirtilmektedir (89). Bu konuda yapılacak epidemiyolojik çalışmaların sayısı arttıkça yaş sınırının daha aşağıya inebileceği tahmin edilmektedir.

Sigara içmek IgG4 ilişkili hastalıklarda risk faktörü olup Graves hastalığında da oftalmopati şiddetini arttırmaktadır (10). Sigara içen bireylerle yapılmış olan bir çalışmada sigara içmenin, kadınlarda daha çok olmak üzere tüm bireylerde IgG4 ilişkili hastalık riskini arttırdığı gösterilmiştir (90). Çalışmamızda IgG4 $\geq$ 135 mg/dl olan hastaların %22'si sigara içmekteyken IgG4 / IgG $\geq$ %8 olan hastaların %21'i sigara içmektedir. Alt grup analizleri yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır.

Graves hastalığında ilaç dozu, tedavi süresi ve IgG4 ilişkisi incelendiğinde; Martin ve arkadaşları yaptığı çalışmada IgG4 $\geq$ 237.52 mg/dl olan hastalara başlangıçta daha yüksek dozda metimazol tedavisi başlanması gerektiğini (35.00 ± 8.27 mg/gün - 29.91 ± 7.50 mg/gün) ve hastaların daha kısa süre tedavi ($12.3 - 21.05$ ay) ile remisyona girdiğini bildirmişlerdir. Hastalar ortalama olarak 41.52 ± 11.52 ay takip edilmiş ve tedavisini tamamlayan hastaların idame olarak $2.5 - 5$ mg / gün metimazol tedavisi alması gerektiği belirtilmiştir (78). Bizim çalışmamızda ise IgG4 $\geq$ 135 mg/dl olan Graves hastalarında ortalama ilaç dozu 6.4 ± 8.8 mg ve tedavi süresi 12.7 ± 11.9 ay; IgG4 / IgG $\geq$ %8 olan hastalarda ortalama ilaç dozu 6.1 ± 8.5 mg ve tedavi süresi 12.5 ± 11.5 ay olarak saptanmıştır. Alt gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Sonuçlarımız tedavi süresi için literatür ile uyumlu olmakla beraber, tedavi dozu açısından karşılaştırma yapılamamaktadır. Bunun nedeni çalışmamızın kesitsel olması ve hastalığın farklı dönemlerinde olan hastaların çalışmaya dahil edilmesi olabilir.

Hashimoto tiroiditi hastalarında levotiroksin ihtiyacı ile ilgili literatürde karşıt görüşler mevcuttur. Li ve arkadaşları yaptığı çalışmada IgG4 $\geq$ 135 mg/dl olan hastaların daha yüksek dozda levotiroksin ihtiyacı olduğunu belirtmişlerdir (11). Takeshima ve arkadaşları yaptığı çalışmada ise alt gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığını,

Li ve arkadaşlarının tiroidektomili ve hastalığı ilerlemiş olguları çalışmaya dahil ettiği için hastaların daha yüksek dozda levotiroksine ihtiyaç duyduğunu söylemişlerdir (1). Anna ve arkadaşları yaptığı çalışmada IgG4 $\geq$ 135 mg/dl olan hastaların daha yüksek dozda levotiroksine ihtiyaç duyduğunu ancak IgG4 $<$ 135 mg/dl olan hastalarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmediğini belirtmişlerdir (82). Bizim çalışmamızda IgG4 $\geq$ 135 mg/dl olan hastaların ortalama ilaç dozu 60.7 ± 31.8 mg, IgG4 / IgG $\geq$ %8 olan hastaların ortalama ilaç dozu 58.3 ± 32.5 mg olarak bulundu. İstatistiksel olarak alt gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Hashimoto tiroiditi hastalarında hastalık süresi ile ilgili yapılmış olan bazı çalışmalarda, IgG4 $\geq$ 135 mg/dl olan hastaların hastalık süresinin daha kısa olduğu belirtilmiştir (11,82). Bizim çalışmamızda Hashimoto tiroiditi olan hastaların hastalık süresi IgG4 $\geq$ 135 mg/dl grubunda 63 ± 67.8 ay, IgG4 $<$ 135 mg/dl grubunda ise 64 ± 101.6 ay olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

IgG4 ilişkili hastalıkların patogenezinde genetiğin rolü net değildir. Yapılan çalışmalarda aile öyküsünün hastalığın gelişmesinde rol oynayabileceği belirtilse de (91–93) aksini iddia eden çalışmalar da mevcuttur (76,94). Takeshima ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada IgG4 $\geq$ 135 mg/dl olan hastaların %28.6'sında, IgG4 $<$ 135 mg/dl olan hastaların %27.5'inde aile öyküsü mevcut olup istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (76). Yu ve arkadaşları Graves oftalmopatisi olan hastalarda yaptığı çalışmada IgG4 $\geq$ 135 mg/dl olan hastaların %66.7'sinde ve IgG4 $<$ 135 mg/dl olan hastaların %12.5'inde aile öyküsünün mevcut olduğunu ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu belirtmişlerdir (10). Bizim çalışmamızda IgG4 $\geq$ 135 mg/dl olan hastaların %34.3'ünde ve IgG4 / IgG $\geq$ %8 olan hastaların %43.6'sında ailesinde tiroid hastalığı öyküsü mevcuttu. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Verilerimiz Takeshima ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçları ile uyumludur.

IgG4 ilişkili yapılan çalışmalarda tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikörleri, eozinofil sayısı ve CRP en çok bakılan laboratuvar parametreleri olmakla beraber oftalmopati skorlaması ve tiroid ultrasonografisi de değerlendirilen klinik parametreler arasında yerini almıştır. Kakudo ve arkadaşları IgG4 ilişkili tiroid hastalarıyla yaptığı çalışmada, IgG4 $\geq$ 135 mg/dl olan hastalarda otoantikör düzeylerinin arttığını belirtmiştir (3).

Çalışmamızda tiroid volümü tüm hastaların karşılaştırıldığı IgG4 $\geq$ 135 mg/dl olan grupta diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Graves

hastalığı, Hashimoto tiroiditi ve tiroid nodülü hastaları alt grupları arasında kıyaslandığında ise literatür ile uyumlu olarak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (1,9,76,77,82). Tüm hastaların değerlendirildiğinde oluşan bu farklılığa, IgG4 $\geq$ 135 mg/dl olan grupta tiroid nodülü ve Hashimoto tiroiditine oranla çok sayıda Graves hastası olmasının neden olabileceği düşünülmüştür.

IgG4 ilişkili tiroid hastalıklarının alt grubu olan IgG4 ilişkili Graves hastalığı ile yapılmış çalışmalarda sT3, sT4, TSH ve TSI değerleri kıyaslandığında IgG4 $\geq$ 135 mg/dl olan grupla diğer grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir (9,76–78). Yu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise Graves oftalmopatisi grubunda IgG4 $\geq$ 135 mg/dl olanlarda sT4 ve TRab seviyesinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur (10). Torimoto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise eozinofil sayısı IgG4 $\geq$ 135 mg/dl olan grupta istatistiksel olarak anlamlı artmış olsa da referans aralığı içerisinde kalmıştır (77). Bozkırlı ve arkadaşlarının Graves hastaları ile yaptığı çalışmada ise, Graves oftalmopatisi olan hastaların IgG4 değeri oftalmopatisi olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı artmıştır (9). Çalışmamızda Graves hastalığının alt grupları olan IgG4 $\geq$ 135 mg/dl ve IgG4 / IgG $\geq$ %8 gruplarında sT3, sT4 değerleri ve Hertel skoru diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. TSH'nin ise istatistiksel olarak anlam kazanmasa da IgG4 $\geq$ 135 mg/dl grubunda daha düşük değerlerde olduğu görülmüştür. IgG4 pozitif hastalarda saptadığımız yüksek sT3 ve sT4 düzeylerinin Graves hastalığının bu grupta daha agresif seyretmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bu durum Hertel skorlarındaki yükseklik ile de paralellik göstermektedir.

IgG4 ilişkili Hashimoto tiroiditi ile ilgili yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar olduğu görülmektedir. Anti TPO düzeyinin IgG4 $\geq$ 135 mg/dl olan grupta daha yüksek olduğunu belirten yayınlar olduğu gibi (2,11) ; her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadığını belirten yayınlar mevcuttur (1,82). Diğer tiroid otoantikörleri ve tiroid fonksiyon testleri açısından da karşıt görüşler yer almaktadır. Yayınlar bu farklılığa hastaların farklı dönemlerde ve metotlarla çalışmaya alınmasının, altta yatan henüz tanımlanmamış patofizyolojik mekanizmanın veya IgG4 ilişkili hastalığın daha agresif seyretmesinin neden olabileceği şeklinde açıklama yapmaktadır (11,95). Çalışmamızda da hem IgG4 $\geq$ 135 mg/dl hem de IgG4 / IgG $\geq$ %8 olan grubun diğer

grup ile arasında sT3, sT4, TSH ve tiroid otoantikorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Tiroid nodülü hastalarında IgG4 $\geq$ 135 mg/dl olan hasta grubunun diğer gruba göre anti TPO seviyesinin yüksek olduğu görülmüştür. Ancak anti TPO seviyesi hastanemizde kullanılan ve literatürde de kabul edilen pozitif değerin altındadır (96). O yüzden bu durum klinik olarak anlamlı bulunmamıştır. IgG4 / IgG $\geq$ %8 olan grupta da anti TPO diğer alt grupta olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı yüksek olup referans aralığının altındadır. Yine bu alt grupta PTH ile IgG4 arasındaki ilişkiye bakıldığı zaman IgG4 / IgG $\geq$ %8 olan grupta PTH daha yüksek saptanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. 25 OH D vitamini düzeylerine bakıldığında ise bu grupta istatistiksel olarak anlamlı düşük sonuçlanmıştır. 25 OH D vitamini eksikliğine sekonder olarak PTH yüksekliği görülebildiği için mevcut sonuçların oluşabileceği düşünülmüştür. Diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Çalışmamızın güçlü yanları; tiroid hastalıklarının IgG4 yönünden geniş kapsamda ve birlikte değerlendirildiği bir çalışma olmasıdır. Çalışmamız, Türkiye’de IgG4 ilişkili Hashimoto tiroiditi ve tiroid nodülü ile IgG4 ilişkisinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Ayrıca ülkemizde erişkin sağlıklı kontrol grubunun IgG4 pozitifliğinin sıklığı hakkında bilgi veren ilk çalışma olmuştur.

Çalışmamızın kısıtlılıkları kesitsel çalışma olması, tek merkezden yapılması, IgG4 ilişkili hastalık tanısı açısından hastalardan biyopsi yapılamaması, tiroid ultrasonografi raporlarında ekojenite skoru verilmemesi ve kontrol IgG4 çalışılamamasıdır.

Tüm bu veriler ışığında IgG4’ün tiroid hastalıklarının patolojisinde önemli rol oynayabileceği ve yüksekliğinin özellikle Graves hastalığının ve Graves oftalmopatisinin seyrini ağırlaştırabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Tiroid nodülü hastalarında ve ülkemizdeki normal popülasyonda, daha çok sayıda hasta ile IgG4 sıklığı ve IgG4 ilişkili tiroid hastalıkları hakkında ileri araştırmalar yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

IgG4, otoimmün hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynayan ve vücutta yaygın tutuluma neden olan bir otoantikordur. IgG4'ün neden olduğu tiroid hastalığı dünyada son dekatta araştırılmaya başlanmış olup, çalışmalar Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi üzerine yoğunlaşmıştır. Çalışmamızda ülkemizde yeterince veri olmayan IgG4 ilişkili tiroid hastalığı hakkında bilgi sahibi olmak ve Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi ile tiroid nodülü (hormon sentezi normal ve otoantikör negatif olanlar) hastalarını birlikte değerlendirerek literatüre katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

Çalışmamıza 151 hasta ve 48 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Hastalar IgG4 ve IgG4 / IgG oranına göre karşılaştırılmıştır. IgG4 seviyesi ile tiroid hastalıkları arasında istatistiksel olarak bir ilişki saptanmamış olmakla beraber, $\text{IgG4} / \text{IgG} \geq \%8$ olan hastaların yaş ortalaması diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Öte yandan $\text{IgG4} \geq 135 \text{ mg/dl}$ olan hastaların tiroid volümü $\text{IgG4} < 135 \text{ mg/dl}$ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır.

Graves hastalığı grubunda yüksek oranda IgG4 pozitif hasta bulunması dikkat çekicidir. Aynı zamanda Graves hastalarında $\text{IgG4} \geq 135 \text{ mg/dl}$ ve $\text{IgG4} / \text{IgG} \geq \%8$ olanların diğer gruba göre sT3, sT4 değerleri ve Hertel skoru istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu sonuç kliniğı şiddetli seyreden Graves hastalarında IgG4'ün önemli rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Hashimoto tiroiditi grubunda ise klinik ve laboratuvar parametreler açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Kontrol grubunda beklenmedik şekilde yüksek oranda IgG4 pozitifliği bulunmuştur. Bu oranın yurtdışında yapılmış olan çalışmalardaki sonuçların çok üzerinde olduğu görülmektedir. Bu durum ön planda, çalışmanın pandemi döneminde yapılması ve kontrol grubunun büyük ölçüde sağlık çalışanı olması ile ilişkilendirilmiştir.

Sonuç olarak IgG4'ün tiroid hastalıkları patolojisindeki rolünü aydınlatmak ve Türkiye'deki sağlıklı erişkin popülasyonda IgG4 pozitifliği sıklığını tespit edebilmek için çok merkezli geniş kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Giriş ve Amaç: IgG4, B lenfositlerin antijenlerle uyarılması sonucunda sentezlenen ve vücuttaki organların pek çoğunda inflamasyon ve bunun sonucunda fonksiyon bozukluğu yaratan bir oto antikor olup IgG4 ilişkili hastalıkların temelini oluşturmaktadır. IgG4 ilişkili hastalıkların görüldüğü bir organ da tiroid bezidir. Tiroid bezinin hastalıklarının IgG4 seviyesini ölçmek, klinik etkilerini gözlemlemek ve ülkemizdeki sıklığını öğrenmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 22/04/2021 ile 18/11/2021 tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran hastalar dahil edildi. Hastaların demografik, öz geçmiş, soy geçmiş ve ilaç kullanım öyküsü bilgileri not edildi. IgG4 ve diğer laboratuvar parametrelerine bakıldı. Sistemde yer alan ultrasonografi sonuçları not edildi.

Bulgular: Çalışmamıza 143 kadın (%72), 56 erkek (%28) toplam 199 hasta dahil edildi. Hastaların yaşı median $44,48 \pm 15,02$ yıl, tanı süresi median 4 (3.5-5.5) yılı. IgG4 ≥ 135 mg/dl olan hasta sayısı 35 (%17.6), IgG4 / IgG $\geq \%8$ olan hasta sayısı ise 56 (%28.1) idi. Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, tiroid nodülü ve kontrol grubunun IgG4 ve IgG4 / IgG seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi. Graves hastalarında IgG4 ≥ 135 mg/dl ve IgG4 / IgG $\geq \%8$ olan gruplarda sT3, sT4 ve Hertel skoru istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Hashimoto tiroidi grubunda istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Kontrol grubunda ise IgG4 seviyesi literatürdeki oranların çok üzerinde bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda IgG4 ve IgG4 / IgG seviyeleri açısından 4 grup birbiri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. IgG4'ün Graves hastalığında tiroid hormon yüksekliği ve oftalmopati şiddetine etkisi olabileceği düşünülmüştür. Kontrol grubunda literatüre göre oldukça yüksek oranda saptanan IgG4 pozitifliği açısından Türkiye popülasyonunda ileri araştırmalar yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: IgG4, IgG4/IgG, Graves hastalığı, Oftalmopati

ABSTRACT

Introduction and Aim: IgG4 is an auto antibody that is synthesized as a result of stimulation of B lymphocytes with antigens and causes inflammation and dysfunction in many organs in the body and forms the basis of IgG4-related diseases. Another organ where IgG4-related diseases are seen is the thyroid gland. We aimed to measure the IgG4 level of thyroid gland diseases, to observe their clinical effects and to learn the frequency in our country.

Materials and Methods: Patients who applied to Manisa Celal Bayar University Hospital Endocrinology and Metabolic Diseases polyclinic between 22/04/2021 and 18/11/2021 were included in our study. Demographic, history, family history and drug use history of the patients were noted. IgG4 and other laboratory parameters were checked. Ultrasonography results in the system were noted.

Results: A total of 199 patients, 143 women (72%) and 56 men (28%), were included in our study. The median age of the patients was 44.48 ± 15.02 years, and the median time of diagnosis was 4 (3.5-5.5) years. The number of patients with IgG4 ≥ 135 mg/dl was 35 (17.6%), and the number of patients with IgG4 / IgG $\geq 8\%$ was 56 (28.1%). There was no statistically significant difference between IgG4 and IgG4 / IgG levels of Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis, thyroid nodule and control group. In Graves' patients, fT3, fT4 and Hertel scores were statistically significantly higher in groups with IgG4 ≥ 135 mg/dl and IgG4 / IgG $\geq 8\%$. No statistically significant difference was found in the Hashimoto thyroid group. In the control group, the IgG4 level was found to be much higher than the rates in the literature.

Conclusion: In our study, no statistically significant difference was found when the 4 groups were compared with each other in terms of IgG4 and IgG4 / IgG levels. It has been thought that IgG4 may have an effect on thyroid hormone elevation and the severity of ophthalmopathy in Graves' disease. Further studies are needed in the Turkish population in terms of IgG4 positivity, which was detected at a very high rate in the control group compared to the literature.

Key words: IgG4, IgG4/IgG, Graves disease, Ophthalmopathy

KAYNAKÇA

1. Takeshima K, Ariyasu H, Inaba H, Inagaki Y, Yamaoka H, Furukawa Y, et al. Distribution of serum immunoglobulin G4 levels in Hashimoto's thyroiditis and clinical features of Hashimoto's thyroiditis with elevated serum immunoglobulin G4 levels. *Endocr J*. 2015;62(8).
2. Jokisch F, Kleinlein I, Haller B, Seehaus T, Fuerst H, Kremer M. A small subgroup of Hashimoto's thyroiditis is associated with IgG4-related disease. *Virchows Archiv*. 2016 Mar 15;468(3).
3. Kakudo K, Li Y, Taniguchi E, Mori I, Ozaki T, Nishihara E, et al. IgG4-related disease of the thyroid glands [Review]. *Endocr J*. 2012;59(4).
4. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2001 Mar 8 [cited 2022 Aug 10];344(10):732–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11236777/>
5. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsuruta K, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* [Internet]. 2003 Oct [cited 2022 Aug 10];38(10):982–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14614606/>
6. Komatsu K, Hamano H, Ochi Y, Takayama M, Muraki T, Yoshizawa K, et al. High prevalence of hypothyroidism in patients with autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2005 Jun [cited 2022 Aug 10];50(6):1052–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15986853/>
7. Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Fujinaga Y, Ozaki Y, Maruyama M, et al. Clinical features of a new disease concept, IgG4-related thyroiditis. *Scand J Rheumatol*. 2013 Aug 16;42(4):325–30.
8. Kottahachchi D, Topliss DJ. Immunoglobulin G4-Related Thyroid Diseases. *Eur Thyroid J* [Internet]. 2016 [cited 2022 Feb 5];5(4):231. Available from: </pmc/articles/PMC5216195/>
9. Bozkirli E, Bakiner OS, Ersozlu Bozkirli ED, Eksi Haydardedeoglu F, Sizmaz S, Torun AI, et al. Serum Immunoglobulin G4 levels are elevated in patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2022 Apr 19];83(6):962–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25400133/>
10. Yu SH, Kang JG, Kim CS, Ihm SH, Choi MG, Yoo HJ, et al. Clinical Implications of Immunoglobulin G4 to Graves' Ophthalmopathy. *Thyroid* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2022 Aug 10];27(9):1185–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28805160/>
11. Li Y, Nishihara E, Hirokawa M, Taniguchi E, Miyauchi A, Kakudo K. Distinct Clinical, Serological, and Sonographic Characteristics of Hashimoto's Thyroiditis Based with and without IgG4-Positive Plasma Cells. 1309; Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/95/3/1309/2597267>

12. Stewart WB, Rizzolo LJ. Embryology and Surgical Anatomy of the Thyroid and Parathyroid Glands. In: Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. p. 15–23.
13. EMİRZEOĞLU M, SANCAK R. Tiroit bezi anatomisi. J Exp Clin Med. 2013 Apr 29;29(4S).
14. Yusuf S. Khan, Aisha Farhana. Histology, Thyroid Gland. 2021.
15. Wémeau J louis, Klein M, Sadoul JL, Briet C, Vélayoudom-Céphise FL. Graves' disease: Introduction, epidemiology, endogenous and environmental pathogenic factors. Ann Endocrinol (Paris). 2018 Dec;79(6):599–607.
16. McKenna TJ. Graves' disease. Lancet [Internet]. 2001 Jun 2 [cited 2022 Jan 11];357(9270):1793–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11403836/>
17. Antonelli A, Ferrari SM, Ragusa F, Elia G, Paparo SR, Ruffilli I, et al. Graves' disease: Epidemiology, genetic and environmental risk factors and viruses. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2020 Jan;34(1):101387.
18. Marinò M, Latrofa F, Menconi F, Chiovato L, Vitti P. Role of genetic and non-genetic factors in the etiology of Graves' disease. J Endocrinol Invest. 2015 Mar 25;38(3):283–94.
19. LAURBERG P, PEDERSEN KM, VESTERGAARD H, SIGURDSSON G. High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland. J Intern Med [Internet]. 1991 [cited 2021 Nov 16];229(5):415–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2040867/>
20. Prabhakar BS, Bahn RS, Smith TJ. Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy. Endocr Rev [Internet]. 2003 Dec [cited 2021 Nov 16];24(6):802–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14671007/>
21. Heufelder AE. Pathogenesis of ophthalmopathy in autoimmune thyroid disease. Rev Endocr Metab Disord. 2000;1(1/2):87–95.
22. Antonelli A, Fallahi P, Elia G, Ragusa F, Paparo SR, Ruffilli I, et al. Graves' disease: Clinical manifestations, immune pathogenesis (cytokines and chemokines) and therapy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2020 Jan;34(1):101388.
23. Boelaert K, Torlinska B, Holder RL, Franklyn JA. Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: a large cross-sectional study. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2010 [cited 2021 Nov 16];95(6):2715–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20392869/>
24. Bahn RS. Graves' Ophthalmopathy. New England Journal of Medicine. 2010 Feb 25;362(8):726–38.

25. DeGroot LJ. Diagnosis and Treatment of Graves' Disease. 2000.
26. Barbesino G, Tomer Y. Clinical Utility of TSH Receptor Antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jun 1;98(6):2247–55.
27. Davies TF, Andersen S, Latif R, Nagayama Y, Barbesino G, Brito M, et al. Graves' disease. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Nov 16];6(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32616746/>
28. Vitti P, Rago T, Mazzeo S, Brogioni S, Lampis M, de Liperi A, et al. Thyroid blood flow evaluation by color-flow doppler sonography distinguishes Graves' disease from Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 1995 Dec 9;18(11):857–61.
29. Bilen H, Gullulu G, Akcay G. Exophthalmometric values in a normal Turkish population living in the northeastern part of Turkey. *Thyroid* [Internet]. 2007 Jun [cited 2021 Nov 16];17(6):525–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17614772/>
30. Turkish Society of Endocrinology and Metabolism Thyroid Diseases Diagnosis And Treatment Guide. 2020. 54–68 p.
31. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol*. 2008 Mar;158(3):273–85.
32. YILDIRIM ŞİMŞİR I, ALTINER S, KABALAK T. Subclinical Thyrotoxicosis. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medicine*. 2017;2(3):118–26.
33. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016 Oct;26(10):1343–421.
34. Jastrzębska H. Antithyroid drugs. *Thyroid Res*. 2015;8(Suppl 1):A12.
35. Thornton J, Kelly SP, Harrison RA, Edwards R. Cigarette smoking and thyroid eye disease: a systematic review. *Eye (Lond)* [Internet]. 2007 [cited 2021 Nov 16];21(9):1135–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16980921/>
36. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, Stahl M, et al. Selenium and the Course of Mild Graves' Orbitopathy. *New England Journal of Medicine*. 2011 May 19;364(20):1920–31.
37. San Miguel I, Arenas M, Carmona R, Rutllan J, Medina-Rivero F, Lara P. Review of the treatment of Graves' ophthalmopathy: The role of the new radiation techniques. *Saudi Journal of Ophthalmology*. 2018 Apr;32(2):139–45.
38. Salvi M. Immunotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014 Oct;21(5):409–14.
39. Bartalena L, Marcocci C, Pinchera A. Treating severe Graves' ophthalmopathy. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1997 Oct;11(3):521–36.

40. Elizabeth N Pearce, Alan P Farwell, Lewis E Braverman. Thyroiditis. *N Engl J Med*. 2003 Aug;
41. SAWIN CT. History of Hashimoto's Disease. *Endocr J*. 2002;49(4):399–403.
42. Mincer DL, Jialal I. Hashimoto Thyroiditis. 2021.
43. Parvathaneni A, Fischman D, Cheriya P. Hashimoto's Thyroiditis. In: *A New Look at Hypothyroidism*. InTech; 2012.
44. Ahmed R, Al-Shaikh S, Akhtar M. Hashimoto Thyroiditis. *Adv Anat Pathol*. 2012 May;19(3):181–6.
45. Tendon N, Zhang L, Weetman AP. HLA Associations with Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1991 May;34(5):383–6.
46. Braun J, Donner H, Siegmund T, Walfish PG, Usadel KH, Badenhop K. CTLA-4 promoter variants in patients with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *Tissue Antigens*. 1998 May;51(5):563–6.
47. Mehanathan PB, Erusan RR, Shantaraman K, Kannan SM. Antithyroid Peroxidase Antibodies in Multinodular Hashimoto's Thyroiditis Indicate a Variant Etiology. *J Thyroid Res*. 2019 Jul 21;2019:1–5.
48. Ceylan I, Yener S, Bayraktar F, Secil M. Roles of ultrasound and power Doppler ultrasound for diagnosis of Hashimoto thyroiditis in anti-thyroid marker-positive euthyroid subjects. *Quant Imaging Med Surg [Internet]*. 2014 [cited 2021 Nov 16];4(4):232–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25202658/>
49. Levothyroxine - PubMed [Internet]. [cited 2021 Nov 16]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30969630/>
50. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid*. 2014 Dec;24(12):1670–751.
51. Pemayun TGD. Current Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Acta Med Indones*. 2016 Jul;48(3):247–57.
52. Durante C, Costante G, Lucisano G, Bruno R, Meringolo D, Paciaroni A, et al. The natural history of benign thyroid nodules. *JAMA [Internet]*. 2015 Mar 3 [cited 2021 Nov 17];313(9):926–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25734734/>
53. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab [Internet]*. 2008 Dec [cited 2021 Nov 17];22(6):901–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19041821/>
54. Meier CA. Thyroid nodules: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2000 Dec;14(4):559–75.

55. Zamora EA, Khare S, Cassaro S. Thyroid Nodule. Encyclopedia of Endocrine Diseases [Internet]. 2021 Sep 9 [cited 2021 Nov 17];529–38. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535422/>
56. Derwahl M, Broecker M, Kraiem Z. Clinical review 101: Thyrotropin may not be the dominant growth factor in benign and malignant thyroid tumors. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 1999 [cited 2021 Nov 17];84(3):829–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10084556/>
57. Bounacer A, Wicker R, Caillou B, Cailleux AF, Sarasin A, Schlumberger M, et al. High prevalence of activating ret proto-oncogene rearrangements, in thyroid tumors from patients who had received external radiation. Oncogene [Internet]. 1997 [cited 2021 Nov 17];15(11):1263–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9315093/>
58. Nam IC, Choi H, Kim ES, Mo EY, Park YH, Sun D il. Characteristics of thyroid nodules causing globus symptoms. Eur Arch Otorhinolaryngol [Internet]. 2015 May 1 [cited 2021 Nov 17];272(5):1181–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25636252/>
59. Wong R, Farrell SG, Grossmann M. Thyroid nodules: diagnosis and management. Medical Journal of Australia [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2022 Jan 11];209(2):92–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.5694/mja17.01204>
60. Chowdhury S, Mukherjee S, Mukhopadhyay S, Mazumder R. The thyroid nodule—evaluation and management. J Indian Med Assoc. 2006 Oct;104(10):568–70, 572–3.
61. Wallace ZS, Perugino C, Matza M, Deshpande V, Sharma A, Stone JH. Immunoglobulin G4-related Disease. Clin Chest Med [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2022 Jan 21];40(3):583–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31376893/>
62. Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, Naden R, Choi HK, Stone JH. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. Ann Rheum Dis [Internet]. 2019 [cited 2022 Jan 21];78(3):406–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30612117/>
63. Brandt AS, Kamper L, Kukuk S, Haage P, Roth S. Associated findings and complications of retroperitoneal fibrosis in 204 patients: results of a urological registry. J Urol [Internet]. 2011 Feb [cited 2022 Jan 21];185(2):526–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21168884/>
64. Umehara H, Nakajima A, Nakamura T, Kawanami T, Tanaka M, Dong L, et al. IgG4-related disease and its pathogenesis—cross-talk between innate and acquired immunity. Int Immunol [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2022 Jan 21];26(11):585. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25636252/>
65. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. N Engl J Med [Internet]. 2012 [cited 2022 Jan 22];366(6):539–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22316447/>

66. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol*. 2012 Feb 5;22(1):21–30.
67. Stone JH, Patel VI, Oliveira GR, Stone JR. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 38-2012. A 60-year-old man with abdominal pain and aortic aneurysms. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Dec 13 [cited 2022 Feb 5];367(24):2335–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23234517/>
68. Buechter M, Klein CG, Kloeters C, Schlaak JF, Canbay A, Gerken G, et al. Tacrolimus as a reasonable alternative in a patient with steroid-dependent and thiopurine-refractory autoimmune pancreatitis with IgG4-associated cholangitis. *Z Gastroenterol* [Internet]. 2014 [cited 2022 Feb 5];52(6):564–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24905108/>
69. Lee DY, Moon JS, Kim GE, Kim HK, Kang HC. Riedel Thyroiditis in a Patient with Graves Disease. *Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2013 [cited 2022 Feb 5];28(2):138. Available from: https://www.researchgate.net/publication/259608738_Riedel_Thyroiditis_in_a_Patient_with_Graves_Disease
70. Fatourehchi MM, Hay ID, McIver B, Sebo TJ, Fatourehchi V. Invasive fibrous thyroiditis (Riedel thyroiditis): the Mayo Clinic experience, 1976-2008. *Thyroid* [Internet]. 2011 Jul 1 [cited 2022 Feb 5];21(7):765–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21568724/>
71. Iannaci G, Luise R, Sapere P, Coluccino V, Ronchi A, Faggiano A, et al. Fibrous Variant of Hashimoto's Thyroiditis as a Diagnostic Pitfall in Thyroid Pathology. *Case Rep Endocrinol* [Internet]. 2013 [cited 2022 Mar 9];2013:1–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23870128/>
72. do VS, Filipa MA, Costa C, Batista L, Mendes de AM. IgG4-related fibrous variant of Hashimoto thyroiditis in a non-Asian woman. *Endocrine Abstracts* [Internet]. 2017 May 3 [cited 2022 Mar 9];49. Available from: <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0049/ea0049gp213>
73. Li Y, Bai Y, Liu Z, Ozaki T, Taniguchi E, Mori I, et al. Immunohistochemistry of IgG4 can help subclassify Hashimoto's autoimmune thyroiditis. *Pathol Int* [Internet]. 2009 Sep [cited 2022 Mar 9];59(9):636–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19712131/>
74. Kakudo K, Li Y, Hirokawa M, Ozaki T. Diagnosis of Hashimoto's thyroiditis and IgG4-related sclerosing disease. *Pathol Int* [Internet]. 2011 Apr [cited 2022 Mar 9];61(4):175–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21418389/>
75. Rotondi M, Carbone A, Coperchini F, Fonte R, Chiovato L. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: IgG4-related thyroid autoimmune disease. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2022 Dec 26];180(5):R175–83. Available from: <https://ej.e.bioscientifica.com/view/journals/eje/180/5/EJE-18-1024.xml>

76. Takeshima K, Inaba H, Furukawa Y, Nishi M, Yamaoka H, Miyamoto W, et al. Elevated serum immunoglobulin G4 levels in patients with Graves' disease and their clinical implications. *Thyroid* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2022 Mar 9];24(4):736–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24256421/>
77. Torimoto K, Okada Y, Kurozumi A, Narisawa M, Arao T, Tanaka Y. Clinical Features of Patients with Basedow's Disease and High Serum IgG4 Levels. *Internal Medicine*. 2017;56(9):1009–13.
78. Martin CS, Sirbu AE, Betivoiu MA, Florea S, Barbu CG, Fica SV. Serum immunoglobulin G4 levels and Graves' disease phenotype. *Endocrine* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2022 Aug 10];55(2):478–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27819113/>
79. Yargucu Zihni F, Keser G. Immunoglobulin G4-related disease. *RAED Dergisi*. 2014 Dec 1;6(2):53–61.
80. Masaki Y, Kurose N, Yamamoto M, Takahashi H, Saeki T, Azumi A, et al. Cutoff values of serum IgG4 and histopathological IgG4+ plasma cells for diagnosis of patients with IgG4-related disease. *Int J Rheumatol*. 2012;2012.
81. Hiratsuka I, Yamada H, Itoh M, Shibata M, Takayanagi T, Makino M, et al. Changes in Serum Immunoglobulin G4 Levels in Patients with Newly Diagnosed Graves' Disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* [Internet]. 2020 [cited 2022 Aug 10];128(2):119–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30235492/>
82. Popławska-Kita A, Kościuszko-Zdrodowska M, Siewko K, Telejko B, Hryniewicka J, Milewski R, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with hashimoto's thyroiditis. *Int J Endocrinol*. 2015;2015.
83. Li P, Chen H, Deng C, Wu Z, Lin W, Zeng X, et al. Establishment of a serum IgG4 cut-off value for the differential diagnosis of IgG4-related disease in Chinese population. *Mod Rheumatol* [Internet]. 2016 Jul 3 [cited 2022 Dec 6];26(4):583–7. Available from: <https://academic.oup.com/mr/article/26/4/583/6302643>
84. Maes M, Hendriks D, van Gastel A, Demedts P, Wauters A, Neels H, et al. Effects of psychological stress on serum immunoglobulin, complement and acute phase protein concentrations in normal volunteers. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 1997 Aug [cited 2022 Aug 10];22(6):397–409. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9364619/>
85. Della-Torre E, Lanzillotta M, Ramirez GA, Dagna L, Tresoldi M. Serum IgG4 elevation in hyper-inflamed COVID-19 patients. Author's reply. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 Aug 10];95:98–9. Available from: <http://www.ejinme.com/article/S0953620521003654/fulltext>
86. Olejarz M, Szczepanek-Parulska E, Dadej D, Sawicka-Gutaj N, Domin R, Ruchała M. IgG4 as a Biomarker in Graves' Orbitopathy. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2021 [cited 2022 Aug 11];2021. Available from: [/pmc/articles/PMC8213474/](https://pmc/articles/PMC8213474/)
87. Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Bosch X, Stone JH. The clinical spectrum of IgG4-related disease. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2022 Oct

25];13(12):1203–10. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25151972/>

88. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. *Lancet* [Internet]. 2015 [cited 2022 Oct 25];385(9976):1460–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25481618/>
89. Karim F, Loeffen J, Bramer W, Westenberg L, Verdijk R, van Hagen M, et al. IgG4-related disease: a systematic review of this unrecognized disease in pediatrics. *Pediatr Rheumatol Online J* [Internet]. 2016 Mar 25 [cited 2022 Oct 25];14(1). Available from: </pmc/articles/PMC4807566/>
90. Wallwork R, Perugino CA, Fu X, Harkness T, Zhang Y, Choi HK, et al. The association of smoking with immunoglobulin G4-related disease: a case–control study. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2022 Aug 11];60(11):5310. Available from: </pmc/articles/PMC8783539/>
91. Newman JH, Shaver A, Sheehan JH, Stone JH, Pillai S, Bastarache L, et al. IgG4-related disease: Association with a rare gene variant expressed in cytotoxic T cells. *Mol Genet Genomic Med* [Internet]. 2019;7:686. Available from: <https://doi.org/10.1002/mgg3.686wileyonlinelibrary.com/journal/mgg3>
92. Matsumura Kuan M, Rubin B, Meysami A. Thoracic Paravertebral Mass as an Infrequent Manifestation of IgG4-Related Disease. *Case Rep Rheumatol*. 2017;2017:1–4.
93. Salook MA, Benbassat C, Strenov Y, Tirosh A. IgG4-related thyroiditis: a case report and review of literature. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* [Internet]. 2014 Jul 22 [cited 2022 Aug 12];2014. Available from: </pmc/articles/PMC4120347/>
94. Thewjitcharoen Y, Krittiyawong S, Porramatikul S, Wanothayaroj E, Lekpittaya N, Jeamjiraprasert J, et al. A study of serum IgG4 levels in the clinical metamorphosis of autoimmune thyroid disease. *J Clin Transl Endocrinol*. 2017 Jun 1;8:35–40.
95. Yu Y, Yu N, Lu G, Li T, Zhang Y, Zhang J, et al. Hashimoto’s thyroiditis with elevated serum IgG4 concentrations is not equivalent to IgG4 Hashimoto’s thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2022 Aug 11];88(6):943–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29520804/>
96. Fröhlich E, Wahl R. Thyroid autoimmunity: Role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases. *Front Immunol*. 2017 May 9;8(MAY).