

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

**PRİMER SJÖGREN SENDROMU PATOBİYOLOJİK SEYRİNDE  
ANTİSENTROMER ANTİKOR VARLIĞI VE IGG4**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Evrim GÜZEL**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Şeminur HAZNEDAROĞLU**

**ANKARA  
HAZİRAN 2014**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**TEZ TUTANAĞI**

|                                            |                                                         |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Adı Soyadı                                 | EVİRİM GÜZEL                                            |
| Baba Adı                                   | HASAN                                                   |
| Doğum yeri/ Tarihi                         | YEŞİLYURT/12.11.1982                                    |
| Diploma tarihi/Diploma No                  | 27.07.2007<br>11890                                     |
| Mezun Olduğu Fakülte                       | İSTANBUL<br>ÜNİVERSİTESİ<br>CERRAHPAŞA TIP<br>FAKÜLTESİ |
| İhtisas Yaptığı Ana Bilim Dalı/ Bilim Dalı | İÇ HASTALIKLARI<br>A.B.D.                               |
| İhtisas Süresi                             | 5 YIL                                                   |
| Sınav Yapılmasını İsteyen Makam            | GAZİ ÜNV. TIP<br>FAKÜLTESİ                              |

**UZMANLIK TEZİNİN ADI:**

Primer Söğren Sendromu patobiyolojik seyrinde antisentromer antikor varlığı ve IgG4

**TEZ SAVUNMA TARİHİ:** 06.06.2014

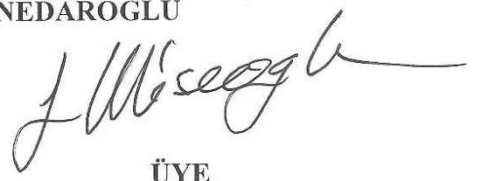
**JÜRİ KARARI:** İç Hastalıkları Ana Bilim Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütülmüş olan çalışma aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

**JÜRİ ÜYELERİ**

  
**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Şeminur HAZNEDAROĞLU**

  
**ÜYE**  
**Prof. Dr. Berna GÖKER**

  
**ÜYE**  
**Prof. Dr. Hamide KART**  
**KÖSEOĞLU**

## ÖNSÖZ

İç hastalıkları uzmanlık eğitimi aldığım dönemde destek ve ilgilerini gördüğüm tüm hocalarıma,

Tez çalışmalarımda gösterdiği destekten dolayı tez hocam Prof. Dr. Şeminur Haznedaroğlu'na, hasta serumlarının çalışılmasında yardımlarından ve ilgilerinden dolayı İmmunoloji bölümünden Prof. Dr. Bilkay Baştürk ve Doç. Dr. Resul Karakuş'a, immünoloji laboratuvarı çalışanlarına, son olarak başta ablam Melika Güzel Candemir olmak üzere tüm aileme teşekkür ederim.

**Dr. Evrim GÜZEL**

## İÇİNDEKİLER

### Sayfa No:

|                                            |      |
|--------------------------------------------|------|
| KABUL VE ONAY .....                        | ii   |
| ÖNSÖZ.....                                 | iii  |
| İÇİNDEKİLER.....                           | iv   |
| KISALTMALAR DİZİNİ .....                   | vi   |
| TABLolar DİZİNİ .....                      | viii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ.....                       | ix   |
| 1. GİRİŞ.....                              | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                    | 3    |
| 2.1. SJÖGREN SENDROMUNUN TANIMI .....      | 3    |
| 2.2. SJÖGREN SENDROMU TARİHÇESİ.....       | 3    |
| 2.3. SJÖGREN SENDROMU TANI KRİTERLERİ..... | 4    |
| 2.4. SJÖGREN SENDROMU EPİDEMİYOLOJİSİ..... | 6    |
| 2.5. SJÖGREN SENDROMU ETYOPATOGENEZİ.....  | 7    |
| 2.6. SJÖGREN SENDROMU KLİNİĞİ .....        | 8    |
| 2.6.1. Egzokrin Bez Tutulumu .....         | 8    |
| 2.6.2. Ekstraglandüler Tutulum.....        | 9    |
| 2.7. SJÖGREN SENDROMU'DA LABORATUVAR ..... | 15   |
| 2.8. OFTALMOLOJİK TESTLER .....            | 17   |
| 2.9. ORAL TESTLER.....                     | 18   |
| 2.10. TÜKRÜK BEZİ BİYOPSİSİ.....           | 19   |
| 2.11. AYIRICI TANI.....                    | 20   |
| 2.12. SJÖGREN SENDROMUNUN TEDAVİSİ .....   | 21   |
| 2.13. IgG4 İlişkili Hastalık.....          | 23   |

|                                                      |     |
|------------------------------------------------------|-----|
| 2.13.1. IgG4 İlişkili Hastalık Epidemiyolojisi ..... | 24  |
| 2.13.2. IgG4 İlişkili Hastalık Patogenezi .....      | 25  |
| 2.13.4. IgG4 İlişkili Hastalığın Kliniği .....       | 26  |
| 2.13.5. IgG4 ilişkili Hastalık Tanısı .....          | 37  |
| 2.13.6. Teşhis Sonrası Değerlendirme .....           | 39  |
| 2.13.7. Tedavi.....                                  | 39  |
| 2.13.8. Prognoz .....                                | 40  |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM.....                              | 42  |
| 3.1. HASTALAR .....                                  | 42  |
| 3.1.1. İşleme Kriterleri .....                       | 42  |
| 3.2. VERİLERİN TOPLANMASI.....                       | 43  |
| 3.2.1. Uygulanan Yaklaşım ve Yöntemler .....         | 43  |
| 3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER .....                   | 50  |
| 4. BULGULAR.....                                     | 51  |
| 5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....                           | 67  |
| 5.1. ÖNERİLER.....                                   | 71  |
| 6. KAYNAKLAR .....                                   | 72  |
| 7. ÖZET .....                                        | 96  |
| 8. SUMMARY .....                                     | 98  |
| 9. ÖZGEÇMİŞ.....                                     | 100 |

## KISALTMALAR DİZİNİ

|         |                                                  |
|---------|--------------------------------------------------|
| AAUG    | : Amerikan-Avrupa Uzlaşı Grubu                   |
| ACA     | : antisentromer antikor                          |
| AIDS    | : Akkiz immün etmezlik sendromu                  |
| ANA     | : Anti nükleer antikor                           |
| BUT     | : göz yaşı kırılma zamanı testi                  |
| C4      | : kompleman 4                                    |
| CHOP    | : siklofosomid/doksorubisin/vinkristin/prednison |
| CRP     | : C-reaktif protein                              |
| EBV     | : Ebstein Barr Virüs                             |
| ESR     | : Eritrosit sedimentasyon hızı                   |
| GÜTF    | : Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi                |
| HCV     | : Hepatit C Virüsü                               |
| HIV     | : İmmün yetmezlik virüsü                         |
| HLA     | : İnsan lökosit antijeni                         |
| HTLV-1  | : İnsan T lenfotrofik virüsü                     |
| IFN     | : İnterferon                                     |
| Ig      | : İmmünglobulin                                  |
| IgG4-RD | : IgG4 ilişkili hastalık                         |
| IL      | : İnterlökin                                     |
| M3      | : muskarinik-3                                   |
| MALT    | : mukoza ilişkili lenfoid doku                   |

|       |                                 |
|-------|---------------------------------|
| mg    | : miligram                      |
| MRI   | : manyetik rezonans görüntüleme |
| RA    | : romatoid artrit               |
| RF    | : romatoid faktör               |
| RNA   | : ribonükleik asit              |
| SLE   | : sistemik lupus eritematozus   |
| SS    | : Sjögren Sendromu              |
| SSS   | : santral sinir sistemi         |
| Tregs | : T regülatuar hücreleri        |

## TABLÖLAR DİZİNİ

### Sayfa No:

|                    |                                                                                                        |    |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 2.1.</b>  | Amerikan-Avrupa Uzlaşma Grubunun Kriterleri .....                                                      | 5  |
| <b>Tablo 2.2.</b>  | Amerikan Romatoloji Birliği'nin Kriterleri .....                                                       | 6  |
| <b>Tablo 4.1.</b>  | Tanımlayıcı istatistikler.....                                                                         | 52 |
| <b>Tablo 4.2.</b>  | Yaşların gruplara göre dağılımının incelenmesi .....                                                   | 53 |
| <b>Tablo 4.3.</b>  | IgG4 değerlerinin gruplara göre dağılımı .....                                                         | 53 |
| <b>Tablo 4.4.</b>  | Sjögren Sendromlu Hastaların Laboratuvar Sonuçları .....                                               | 54 |
| <b>Tablo 4.5.</b>  | Sjögren Sendromlu Hastaların Sonuçları .....                                                           | 57 |
| <b>Tablo 4.6.</b>  | Laboratuvar sonuçlarının gruplara göre dağılımının<br>incelenmesi.....                                 | 58 |
| <b>Tablo 4.7.</b>  | Hasta sonuçların gruplara göre dağılımı .....                                                          | 60 |
| <b>Tablo 4. 8.</b> | IgG4 değerlerinin hastalık gruplarına göre dağılımı .....                                              | 62 |
| <b>Tablo 4.9.</b>  | Semptom ve Bulguların Hastalık Gruplarına Göre Dağılımı.....                                           | 62 |
| <b>Tablo 4.9.</b>  | ANA sonuçlarının hasta (Sjögren) ve kontrol grubuna göre<br>dağılımının incelenmesi .....              | 64 |
| <b>Tablo 4.10.</b> | ANA sonuçlarının Sjögren ve IgG4 ilişkili hastalık<br>gruplarına göre dağılımının incelenmesi.....     | 64 |
| <b>Tablo 4.11.</b> | IFA yöntemi ile elde edilen ANA sonuçları ile IgG4<br>düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi ..... | 65 |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No:

|                                                                                          |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 4.1. Sjögren Sendromlu Hastaların Sonuçları.....                                   | 56 |
| Şekil 4.2. Antisentromer antikör pozitif olan bir hastanın immunfloresan görüntüsü ..... | 66 |

## 1. GİRİŞ

Sjögren Sendromu (SS), egzokrin bezlerin lenfositik infiltrasyonu ile karakterize, yavaş ilerleyen kronik otoimmün bir hastalıktır. Bu durum sikka kompleksi olarak adlandırılan; ağız kuruluğu (kserostomi) ve göz kuruluğu (kseroftalmi) semptomlarına yol açar. Sicca semptomları dışında artralji veya artrit, vaskülit, hematolojik bozukluklar, interstisyel akciğer hastalığı, periferik ve santral nöropatiler, gastrointestinal ve genitoüriner sistem tutulumu da görülebilir.

Hastalık tek başına primer Sjögren sendromu veya diğer otoimmün romatizmal hastalıklarla birlikte sekonder Sjögren sendromu olarak görülebilir.

Hastalığın patolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Genetik alt yapısı olan bireylerde, çevresel faktörlerin tetiklemesi ile hastalığın ortaya çıktığı düşünülmektedir (1).

Hastalıkta gözlenen heterojen immün bozukluklar nedeniyle, geniş spektrumda klinik/serolojik anormallikler ve komplikasyonlar gelişebilmektedir.

Antisentromer antikor primer Sjögren sendromlu hastalarda sıklıkla rapor edilmiştir. Başlangıcında limitli sistemik skleroz ile teşhis edilen ACA (antisentromer antikor) ilişkili primer Sjögren Sendromlu hastalar tanımlanmıştır. Başlangıç semptomları, ağız kuruluğu, göz kuruluğu, artralji, Raynaud fenomenidir. Bu hastalarda küçük damar vaskülit, kompleman C4 düşüklüğü, romatoid faktör pozitifliği ve lenfoma gelişimi izlenebilir. Antisentromer antikor pozitif primer Sjögren Sendromlu hastaların, ekstraplandüler sistemik bulguların

sık olduğu ve lenfoma gelişimi riskinin arttığı bir subgrubu olduğunu düşünülmektedir (2).

Antisentromer antikor pozitif Sjögren Sendromunun, sistemik skleroz gelişme ihtimali düşük olan ACA negatif Sjögren Sendromu ile sistemik skleroz arasında klinik bir fenotip olduğu düşünülmektedir (3).

IgG4 ilişkili hastalık, Japonya’da 21. yüzyılda sınıflandırılan yeni bir hastalıktır. IgG4 ilişkili hastalığa sahip kişilerde; hiper-IgG4 gamaglobulinemi, dokularda yoğun IgG4+ plazma hücre infiltrasyonu ve kortikosteroid tedavisine iyi yanıt görülür. IgG4 overekspresyonu diğer hastalıklarda da görüldüğünden, IgG4 ilişkili hastalığın tanısını dikkatli ve doğru koymak gerekir. Serum IgG4 düzeyi 135 mg/ dl üzerinde olması; % 97 duyarlılık ve % 76 spesifite ile IgG4 ilişkili hastalığın tanısını koydurucu özelliktedir ve IgG4/IgG oranının % 8’in üzerinde olması; % 95.5 sensitivite, % 87.5 spesifiteye sahiptir (4). Geçmişte Sjögren sendromunun bir alt grubu kabul edilen Mikulicz hastalığı, son yıllarda IgG4 ilişkili hastalıklar grubunda yer almaktadır (5).

Çalışmamızın amacı Primer Sjögren Sendromlu hastalarda IgG4 ve antisentromer antikor düzeylerini belirlemek ve Primer Sjögren Sendromunda ACA pozitifliği ile IgG4 arasındaki ilişkiyi saptamaktır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. SJÖGREN SENDROMUNUN TANIMI**

Sjögren sendromu (SS) gözyaşı ve tükürük bezleri başta olmak üzere, tüm egzokrin bezlerin lenfositik infiltrasyonu ile karakterize, kronik, sistemik, otoimmün bir hastalıktır. Temelde bir egzokrinopati olan bu hastalığın başlıca semptomları ağız ve göz kuruluğu (sikka semptomları) olmakla birlikte pekçok organ ve sistemi etkileyebilir. Bu anlamda hem organ spesifik, hemde sistemik özellikleri birlikte bulundurmaktadır. Sjögren Sendromu primer ya da sekonder olarak adlandırılır. Altta yatan başka bir hastalık yoksa primer SS; başka bir hastalık ile birlikte ise (başlıca romatoid artrit ve Sistemik lupus eritematozus) sekonder SS'den bahsedilir (6). Tanısı Amerika-Avrupa Uzlaşma Grubu'nun kriterlerine göre konulmakla beraber, 2012 yılında Amerikan Romatoloji Birliği tarafından kriterler yeniden düzenlenmiştir (7,8). Tedavide amaç, glandüler ve ektraglandüler semptom ve bulguların kontrolü, sistemik tutulum, organ hasarı ve fonksiyon kaybının önlenmesi, ve morbidite- mortaliteyi azaltmaktır (7).

### **2.2. SJÖGREN SENDROMU TARİHÇESİ**

İlk kez 1892 yılında Mikulicz, bilateral parotis bezinde şişlik ve lakrimal bezde büyüme olan bir hastada tanımlamıştır. 1933 yılında Henrik Sjögren, sikka semptomları olan hastalarda artrit olduğunu bildirmiştir. 1953'de Morgan ve

Castleman, tükürük bezi büyümesi ve keratitin aynı klinik tablonun parçaları olduğuna dikkat çekerek 'keratokonjunktivitis sikka' terimi kullanılmıştır, sonrasında ise 'Sjögren Sendromu' daha yaygın kullanılır terim olmuştur. 1980'de Talal, hastalığı 'otoimmun egzokrinopati', Skopouli ve Moutsopoulos, ise otoimmun epitelitis olarak ifade etmişlerdir (6).

### **2.3. SJÖGREN SENDROMU TANI KRİTERLERİ**

Sjögren Sendromu tanısı Amerikan-Avrupa Uzlaşı Grubu (AAUG)'nın kriterlerine göre konulmaktadır (7). Kriterler aşağıdaki tabloda bulunmaktadır:

Mevcut semptom ve bulguları açıklayacak herhangi bir hastalık yokluğunda, aşağıda bulunan 6 kriterden dört tanesinin varlığı (bir pozitiflik mutlaka histoloji veya serolojide olacak şekilde) veya III; IV; V ve VI maddelerinden herhangi üçünün pozitif olması durumunda primer Sjögren Sendromu tanısı konulmaktadır. Tanı konulmuş başka bir romatizmal hastalık varlığında; I veya II numaralı kriterlerin olması ve ek olarak III, IV, V numaralı kriterlerden ikisinin varlığı sekonder Sjögren Sendromu tanısını koydurur. Hepatit C enfeksiyonu, sarkoidoz, graft versus host hastalığı varlığı, lenfoma, AIDS, baş veya boyuna radyoterapi uygulanması, yarılanma ömrünün 4 katından daha kısa süredir antikolinerjik ilaç kullanılması durumunda kriterler belirleyici değildir (9).

**Tablo 2.1.** Amerikan-Avrupa Uzlaşma Grubunun Kriterleri

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

Amerikan Romatoloji Birliği'nin 2012'de yeniden düzenlediği kriterler aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (8).

**Tablo 2.2.** Amerikan Romatoloji Birliği'nin Kriterleri

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

## 2.4. SJÖGREN SENDROMU EPİDEMİYOLOJİSİ

Primer Sjögren Sendromu'nun prevalansı yaklaşık % 0,5 olarak gözlenmektedir. Hastalık kadınlarda daha sık gözlenmektedir. Kadın-erkek oranı dokuza bir olarak tespit edilmiştir. Sjögren Sendromu tüm yaşlarda ortaya çıkabilmekle birlikte 40-50 yaş arasındaki kadınlarda daha sık görülmektedir. (6)

2005 yılında Sjögren Sendromu'nun, Amerika-Avrupa Uzlaşı Grubu'nun kriterlerine dayanılarak yapılmış prevalans çalışmasında, üçüncü basamak bir sağlık merkezine ayaktan başvuran üç yüz hasta değerlendirilmiş ve bu hastaların %13.3'ünde SS saptanmıştır, bunların %2.7'sini primer SS oluşturmaktadır. Üçüncü basamakta SS sıklığı artmaktadır (11). Türkiye'de primer SS prevalansı AAUG kriterlerine göre %0,72, Avrupa kriterlerine göre %1,56 olarak saptanmıştır ve bu sonuca göre Türk toplumundaki primer SS sıklığının daha az olduğu sonucuna ulaşılmıştır (10).

## **2.5. SJÖGREN SENDROMU ETYOPATOGENEZİ**

Sjögren sendromunun etyopatogenezi tam bilinmemektedir. Esas nedenin belirlenmesi hastalığın patogenezinde etkili birçok faktörün olması nedeniyle zorlaşmaktadır (12).

Hastalığın patogenezinin açıklayan iki hipotez, genetik predispozisyon ve virüslerin yol açtığı otoimmünitedir. Virüslere örnek olarak Epstein-Barr virüsü (EBV) gösterilmektedir. EBV ile enfeksiyon sonrası yüksek miktarda interferon  $\alpha$  (IFN  $\alpha$ ) üretilir. Yüksek düzeydeki interferon, otoreaktif T hücrelerinin çoğalması, antikor üreten B hücrelerinin proliferasyonu ile sonuçlanan immün yanıtı yol açar. Sonuçta, semptomlar doku ve bezlerin yıkımı ile gelişir. Genetik yatkınlık, inflamatuvar hücrelerin gelişiminde rol almaktadır (13).

Sjögren Sendromu genetik predispozisyona sahip bireylerde, çevresel faktörlerle inflamasyonun tetiklendiği multifaktöriyel bir hastalık olarak tarif edilmektedir. Sjögren Sendromu; immün sistemin doğal (HLA-DR bağımsız) kısmı ile edinsel (HLA-DR bağımlı) kısmının devamlı etkileşimi ile oluşmaktadır. Patogeneizde rol alan mekanizmalar; glandüler epitelyal hücrelerde veya stromal/dendritik hücrelerde intrinsik defektlerin olması, viral veya diğer enfeksiyon etkenleri gibi çevresel tetikleyicilerin dendritik veya glandüler hücreleri uyarak immün sistemi aktive etmesidir. Kemokinler ve spesifik adezyon moleküllerine yanıt olarak lenfositler ve dendritik hücreler beze göç etmektedir. Sonrasında bezde T ve B lenfosit birikmektedir.

Ekstraglandüler tutulumlar, dokuların lenfositler tarafından infiltrasyonu veya patojenik otoantikorlar aracılığı ile meydana gelir. Anti SS-A ve anti SS-B antikorlar RNA ile birleşirler ve bu yapılar immün sistemi aktifleştiren apoptotik hücrelerin oluşumuna katkıda bulunur. Fas/fas ligand mekanizması ve perforin/granzim A, metalloproteinazlar aracılığı ile doku hasarı meydana gelir. Mukozal yüzey ile orta beyindeki tükrük ve gözyaşı nükleusları arasındaki nöral etkileşim ile kuruluk hissi oluşmaktadır. (14).

## **2.6. SJÖGREN SENDROMU KLİNİĞİ**

### **2.6.1. Egzokrin Bez Tutulumu**

Glandüler tutulumunun bulguları; ağız kuruluğu (kserostomi) ve göz kuruluğu (keratokonjonktivitis sikka) dur. Bu iki bulgu, 'sikka kompleksi' olarak

adlandırılmaktadır.. (15). Göz kuruluğu; gözde yanma, batma, kaşınma ve yabancı cisim varmış hissi (kum batması gibi) gibi semptomlar ortaya çıkarabilir. Hastalarda fotofobi, kızarıklık, sabahları iç kantusta müköz bir akıntı, göz yorgunluğu ve görme bulanıklığı oluşabilir. Sekonder infeksiyonlar, nadiren perforasyonlar gelişebilir ve görme kaybına kadar gidebilir.

Ağız kuruluğu; tükürük azlığı nedeniyle boğaza kadar uzanan yanma hissi, konuşmada ve özellikle kuru gıdaların çiğnenmesi ve yutulmasında güçlük vardır. Hastaların sıvı alımı artmıştır. Tükürük miktarının azalması ve tükürüğün antibakteriyel etkilerinin kaybolması oral florada Ph'da değişiklikler nedeniyle diş çürümeleri hızlanır. Orofarenks ve üst solunum yolu mukozasının etkilenmesiyle nedeniyle ses kısıklığı ve kuru öksürük olabilir. Primer Sjögren Sendromlu hastaların %60'ında parotislerde unilateral ya da bilateral şişme saptanmaktadır. Genelde ağrısız ve lastik kıvamındadır (1).

#### 2.6.2. Ekstraglandüler Tutulum

Sjögren sendromuna sahip hastalarda çok sayıda farklı organ tutulabilmektedir (22). Tutulan organlar arasında deri, eklemler ve kaslar, akciğer, kalp, gastrointestinal sistem, karaciğer, böbrekler, lenf nodları, kemik iliği yer almaktadır.

**Serolojik bulgular:** Sjögren sendromlu hastalarda serolojik bulgulara spesifik klinik belirtiler vardır ve bazı hastalarda hastalık fenotipinin oluşmasına katkıda bulunmaktadır (23).

Primer SS olan 400 hasta ile yapılmış bir çalışmanın sonuçları aşağıdaki gibidir. (24):

- Antinükleer antikor (ANA) - %74
- Anti-Ro/SSA antikor - %40
- Romatoid faktör (RF) - %38
- Anti düz kas antikoru - %35
- Anti-La/SSB antikor - %26
- Antiparyetal hücre gastrik antikor - %20
- Antiperoksidaz antikor - %18
- Antitiroglobulin antikor (anti-Tg) - %13
- Düşük CH50 - %12
- Düşük C4 - %8
- Kriyoglobulinemi - %9

**ANA:** Pozitif olan hastalarda lenfadenopati, Raynaud fenomeni ve kutanöz vaskülit, negatif olan hastalara göre daha yüksek prevalansta saptanmıştır (24).

**Anti-Ro/SSA ve anti-La/SSB antikorlar:** Bu antikorlara sahip olan hastalarda adenopati, periferik nöropati, kutanöz vaskülit, Raynaud fenomeni ve annular eritem gelişme olasılığı fazladır (24).

**Kriyoglobulinler:** Kriyoglobulinemisi olan hastalarda parotidomegali, adenopati, kutanöz vaskülit, Raynaud fenomeni, periferik nöropati sıklığı, olmayan hastalardan daha yüksek saptanmıştır (19).

**Hipergamaglobulinemi ve hipogamaglobulinemi:** 380 hastalı bir çalışmada poliklonal veya monoklonal hipergamaglobulinemi hastaların %22'sinde gösterilmiştir (25). Hipergamaglobulinemi, diğer nedenlerin yokluğunda oluşan eritrosit sedimentasyon hızındaki yükselmeyi açıklayabilir (18).

Aynı çalışmada hipogamaglobulinemi hastaların %15'inde saptanmıştır (20). Hipogamaglobulinemi, lenfoma gelişmesinin belirtisi olabilmektedir (18).

**Monoklonal gamopati:** Yukarıda belirtilen çalışmada yer alan hastaların %22'sinde en sık IgG tipi gamopati olmak üzere monoklonal gamopati saptanmıştır (20). Monoklonal gamopati varlığı sıklıkla kriyoglobulinlerin varlığı ile birlikte. Bir çalışmada monoklonal romatoid faktörü ve miks kriyoglobulinemi olan hastalarda B-hücreli lenfoma gelişme riski, olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır (26). Kriyoglobulinemi, purpura ve hipokomplementemi triadı hastalık komplikasyonları ve ölüm ile koreledir (19).

**Deri:** Deri bulguları kserozis, reynoud fenomeni, kütanöz vaskülit ve annuler eritemden oluşmaktadır (18).

**Kserozis:** En yaygın deri semptomları SS'da kuruluk ve kaşıntıdır (27). Kserozis pullu, kuru deri ile karakterizedir. Genellikle alt ekstremit ve aksiller bölge derisi tutulmaktadır. (28). Tedavisi; topikal yumuşatıcılarla deri bakımından oluşmaktadır. (18).

**Kütanöz vaskülit:** Hastaların %10'unda görülmektedir. Kütanöz vaskülit gelişiminin prognostik etkileri vardır. Kütanöz vaskülit olan hastalar lenfoma gibi

SS'in ekstraplandüler tutulumları ve hastalığın komplikasyonlarına bağı ölüm açısından daha yatkındırlar (29,30).

**Raynaud fenomeni:** Hastaların %13-30'unda Raynaud fenomeni saptanmıştır. Raynaud fenomeni artrit, vaskülit, pulmoner fibrozis ve ANA ile ilişkilidir (31).

**Annular eritem:** Bu lezyonlar makülopapülerdir, anti-Ro/SSA ve anti-La/SSB antikorları ile ilişkilidir. Genellikle üst ekstremiteler, gövde ve yüzde yerleşirler (21). Diğer deri lezyonları; eritema nodozum, liken planus, vitiligo, livedo retikularis, kutanöz amiloidozis, granüloma annulare ve anguler cheilitir (16,32).

#### 2.6.2.1. Kas-iskelet sistemi

**Eklemler:** Hastaların yaklaşık %50'sinde artralji yakınması bulunmaktadır, ancak hepsinde artrit bulgusu yoktur (33). Simetrik, intermittandır, genelde eller ve dizlerde görülür. Nonerozivdir ve deformite bırakmaz (21). Romatoid faktör; hastaların yaklaşık %40'ında mevcuttur ve eklem semptomlarıyla ilişkidir. Antisiklik sitruline peptid antikor pozitifliği daha nadir görülür (34).

**Kaslar:** Proksimal kas güçsüzlüğü şeklinde başlangıç gösteren hafif bir inflamatuvar miyopati hastalıkta görülebilmektedir. %2.5 ile %47 arasında oranlarda saptanabilmektedir (35). Sikka semptomları ile beraber olan kas

zayıflığı ve yüksek kas enzimleri varlığı, SS ile başka bir bağ doku hastalığının birarada olduğunu da gösterebilmektedir (18).

**Tiroid:** Tiroid tutulumunun SS'de varlığı tartışma konusudur. Primer SS'si olan bireylerin %10 ila 70'inde tiroidde yapısal, hormonal veya otoantikör anormallığı saptanabilmektedir (36).

**Akciğer:** Hastalığın en sık görülen akciğer tutulumu intersitisyel akciğer hastalığıdır. Genelde asemptomatiktir (37). Akciğer parankiminin lenfositik infiltrasyonu sonucunda; lenfositik alveolit, intersitisyel pnomoni ve fibrozis gelişmektedir. Solunum yetmezliği nadir görülen bir komplikasyondur (38).

**Kalp:** Akut perikardit primer SS'nin nadir bir komplikasyonudur (18).

**Gastrointestinal sistem:** Disfaji çoğunlukla tükürük salgısındaki azalmaya bağlıdır ama özefagus dismotilitesine bağlı olarak da gelişebilmektedir (39). Bulantı, dispepsi, epigastrik ağrı diğer yakınmalardır. Histolojik olarak CD4+ T lenfositlerle infiltre atrofik gastrit saptanabilmektedir. Hastaların bir kısmında antiparyetal hücre antikörleri bulunmaktadır. Gastriti olan hastaların helicobakter pylori açısından değerlendirilmesi, MALT lenfoma için öncü olması nedeniyle gerekmektedir (18).

Çölyak hastalığının (gluten enteropatisi) Sjögren Sendromlu hastalardaki prevalansı, genel topluma göre daha yüksektir (40).

**Karaciğer:** Hastalık ile karaciğer hastalıkları arasında, biyokimyasal testler, portal hepatik fibrozis, primer biliyer siroz veya kronik aktif hepatit gibi

hastalıkların biyopsilerine bakılarak, bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (41). Primer biliyer sirozlu hastalarda artan sıklıkta sikka semptomları vardır (42). Sistemik skleroz ve SS ile İdiopatik portal hipertansiyonun ilişkisi vardır (43).

**Böbrekler:** Renal tübüler asidoz, interstisiyel nefrit, veya konsantrasyon yeteneğinde azalmaya yol açan renal tübüler disfonksiyon, glomerüler hastalık görülebilmektedir (18).

**Mesane:** Özellikle SS'lu kadın hastalarda dizüri, pollaküri, noktüri veya acil idrar yapma ihtiyacı görülebilmektedir. Bu semptomlar, üriner enfeksiyon dışlandığında interstisiyel sistite sekonder olarak geliştiği düşünülmektedir (44).

**Pankreas:** Sjögren sendromunun pankreasta yaygın veya lokalize şişkinliğe yol açan, pankreatik kanalı daraltan otoimmün sklerozan pankreatit ile ilişkisi olduğu saptanmıştır. İki patolojinin beraber olduğu kişilerde IgG4 ilişkili hastalık olduğu düşünülmektedir (45).

**Periferik sinir sistemi:** Hastaların %10'unda periferik nöropati görülmektedir. 92 hastadan oluşan bir çalışmada; duyuşsal ataksi, ağrılı duyuşsal nöropati, saf trigeminal duyuşsal nöropati, mononöritis multiplex, multipl kranial sinir tutulumları, radikülönöropati, otonom nöropati gibi bulgular gözlenmiştir (46).

**Santral sinir sistemi:** Sjögren Sendromunda görülebilen SSS bulguları: ensefalopati veya psikiyatrik anormallik şeklinde bulgu verebilen diffüz beyin lezyonları, motor veya duyuşsal eksikliklere, felçlere veya serebellar sendromlara yol açabilen fokal lezyonlar,, akut transvers myelopati veya progresiv myelopati

şeklinde olabilen spinal kord tutulumu, subakut aseptik menenjit, korea, optik nörit, kognitif disfonksiyondur (18).

**Lenfoma:** Hastalarda uzun dönemde lenfoma görülmesi önemli bir sorundur. SS'da egzokrin bezlerin lenfositik infiltrasyonu ve poliklonal B hücre aktivasyonu görülmektedir. Lenfoma gelişimi için bu durumlar predispozandır (49).

Sjögren Sendromunda yaşam boyu non-Hodgkin lenfoma gelişme riski %5'tir, normal popülasyondan 16-44 kat daha fazla risk olduğunu göstermektedir (18).

İnfeksiyöz ajanların lenfomaya dönüşümde etkili olduğuna dair görüşler mevcuttur. Siyalotropik ve onkojenik potansiyeli olan hepatit C virüsü ön planda düşünülmektedir. Hepatit C enfeksiyonu, SS ve lenfoması olan 25 hasta ile yapılan bir çalışmada B hücreli lenfomanın, mukoza ilişkili lenfoma (MALT), diffüz büyük B hücreli lenfoma ve folliküler lenfoma tipleri saptanmıştır (43).

## **2.7. SJÖGREN SENDROMU'DA LABORATUVAR**

Hastaların tam kan sayımında anemi ve 1/3 olguda lökopeni görülebilmektedir. Anemi, atrofik gastrite eşlik edebilen pernisiyöz anemi veya kronik hastalık anemisi şeklinde olabilir (51). Lökosit sayısı anormalliklerinde lenfoma olasılığı değerlendirilmelidir. Trombosit sayısında azalmada saptanabilir

ancak lupus ekarte edilmelidir. Alkalen fosfataz ve transaminazlarda yükseklik, elektrolit bozuklukları görülebilmektedir (38).

Albumin/globulin oranında ters dönme varsa protein elektroforezi yapılmalıdır, genelde poliklonal gamopati saptanmaktadır (38). %80 hastada hipergamaglobulinemi görülebilmektedir. C-reaktif protein (CRP) genelde normaldir (11). Eritrosit sedimentasyon hızı sıklıkla yüksek olmasına rağmen nonspesifiktir. Romatoid artriti olmayanlarda yani Primer Sjögren Sendromu olanlarda romatoid faktör sıklıkla pozitifdir, zaman içerisinde seviyesinde azalma görülmesi lenfoma gelişimi açısından uyarıcıdır (38).

Özellikle IgG olmak üzere, serum immünglobulin düzeyleri genelde yüksek saptanmaktadır. Tükürük salgısında yüksek saptanması bez yıkımı ile orantılı olduğunu düşündürmektedir (38).

Yaklaşık olarak ANA, %70 hastada pozitifdir (19).

Anti-Ro/SSA ve Anti-La/SSB antikorları, RNA antijenlerine karşı oluşmuş antikorlardır ama SS için spesifik değildir (46). Anti-La antikorları, anti-Ro antikoru negatif olanlarda sıklıkla negatiftir. Antikor titreleri hastalık aktivitesiyle korele değildir. (38).

Antifosfolipid antikorları, nükleoproteinlere karşı antikorlar, organ spesifik antikorlar SS'li hasta serumlarında saptanabilmektedir (11).

## 2.8. OFTALMOLOJİK TESTLER

Göz kuruluğunu değerlendirmek amacıyla kullanılan 3 yaygın test; Schirmer testi, Rose Bengal testi ve göz yaşı kırılma zamanıdır (52).

**Schirmer testi:** Bu test ile göz yaşı üretimi ölçülmektedir. Küçük bir steril filtre kağıdı, alt göz kapağının 1/3 lateraline yerleştirilir ve ıslanmanın ne kadar olduğu ölçülür (68). 5 dakika sonra ölçülen kağıttaki ıslaklığın 5 mm'den az olması, göz yaşı sekresyonunun azaldığını göstermektedir. Ama bu test SS'ye spesifik değildir (54).

**Rose Bengal testi:** Konjonktiva epitelinin lezyonlarını saptamak için kullanılır (55). 10 mikrolitre Rose Bengal solüsyonu alt fornix içine konulur. Hastadan sıvının tüm konjonktiva ve kornea yüzeyine yayılması için iki kez göz kırpması istenir. Biomikroskop ile boyanmanın miktarına bakılır (56). Kırmızı noktalar seyrek dağılmışsa 1 pozitif, yoğun serpilmiş ise 2 pozitif, farklı alanlarda birleşmiş, büyük boyanmalar varsa 3 pozitif olarak değerlendirilmektedir. Kalitatif bir test olmasına karşın, schirmer testinden spesifikliğı daha fazladır. %5 yalancı pozitiflik ve negatiflik oranı vardır (11).

**Göz yaşı kırılma zamanı:** Göze flöresan ışık uygulanmakta ve son göz kırpma ile koyu, flöresanssız alanlar arasındaki zaman ölçülmektedir. Göz yaşı tabakasında aşırı kırılma olması, musin veya lipid tabakada anormallik olduğunu göstermektedir (48).

Göz yaşı kırılma zamanı, keratokonjonktivitis sikka-ilişkili inflamasyonun indirekt bir göstergesi olmasına rağmen, oküler semptomların yoğunluğu ve kornea epitenin tutulumu ile korelasyonu, Schirmer testinden daha iyidir (57).

## 2.9. ORAL TESTLER

Kserostominin değerlendirilmesi için dört test vardır:

**Tükrük bezi sintigrafisi:** Tüm major tükrük bezlerinin fonksiyonel değerlendirilmesinde dinamik bir görüntü sunmaktadır (58). Kullanılan radyodiyagnostik madde  $^{99m}\text{Tc}$  perteknetattır ve intravenöz enjeksiyonundan sonraki 60 dakika süresince ağız içindeki dağılımına bakılmaktadır. Hastalarda etken maddenin beze alımı ve tükrüğe salınımı gecikmiştir veya yoktur. Anormal sintigrafi azalmış tükrük akımı ve küçük tükrük bezlerinin lenfositik infiltrasyonunun yoğunluğu ile koreledir. Sintigrafik anormallikler sensitiftir ancak hastalığa spesifik değildir (59).

**Parotis bezi sialografisi:** Bez kanalının, yağ bazlı kontrast materyalle kanülasyonu sayesinde yapılan bu yöntem ile kanalların görünümü iyi sağlanmasına rağmen, kanal rüptürü riski nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Akut parotit esnasında yapılmamalıdır (60,61). Sintigrafi ile sialografi karşılaştırıldığında, sintigrafinin korelasyonu daha iyi bulunmuştur (50). Ayrıca sialografi için deneyim gerekmektedir (51).

**Sialometri:** Tükrük üretiminin gösterilmesine dayanmaktadır. Parotis, submandibular, sublingual bezler veya tüm bezlerin tükrük üretimi ölçülmektedir. Sjögren sendromuna sahip hastalarda tükrük akımı azalmıştır. Ölçüm; yaş, cinsiyet, ilaçlar ve günün zamanından etkilenmektedir. Normal kişilerden alınan ölçümlerde de farklı akım sonuçları alınması nedeniyle tek bir değer SS için tanısal değildir (62).

**Saxon testi:** Saxon testi sialografinin bir modifikasyonudur. Bu testte, hasta bir gazlı bezi iki dakika boyunca, tükrüğünü yutmadan çiğnemektedir. Gazlı bezin çiğnenmeden önce ve sonraki ağırlığı ölçülmektedir. 2.75 gramdan daha az ağırlık değişimi pozitif olarak kabul edilmektedir. Testin dezavantajları; test esnasında bir miktar tükrüğün yutulması, günün zamanı ve tüketilen gıdaya göre değişen tükrük sekresyonu ve testin uyarı verilmeksizin yapılabilmesindeki başarısızlıktır (63).

**Manyetik rezonans görüntüleme (MRI):** Tükrük bezlerinin görüntülenmesini sağlayan girişimsel olmayan bir tekniktir (64). Ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografiye göre tükrük bezlerini değerlendirmede daha üstündür (65).

## 2.10. TÜKRÜK BEZİ BİYOPSİSİ

Dudaktan alınan tükrük bezi biyopsisi, SS şüphesi olan hastalarda SS tanısını konfirmasyon etmek veya kuru ağız ve bilateral tükrük bezi büyümesine yol açan diğer durumları ekarte etmek amacıyla yapılmaktadır (66,67). Biyopsi, alt

dudağın makroskopik olarak normal, travmatize olmamış kısmından alınmalıdır. Alınan dokunun değerlendirmeye uygun olması için en az 4 lobül içermesi gerekmektedir (67). Tanısal histolojik görünüm, sıklıkla lobülün merkezinden başlayıp perifere uzanan, fokal lenfosit birikimi veya birikimleridir. En yaygın kabul gören derecelendirme sistemi, her 4 mm<sup>2</sup>'de 50 veya daha fazla lenfosit içeren fokus sayısıdır (68,69).

## 2.11. AYIRICI TANI

Sjögren Sendromunun ayırıcı tanısında göz kuruluğu, kserostomi ve parotis bezi büyümesi ile giden hastalıklar yer almaktadır. SS'nin klinik bulgularını sarkoidoz taklit edebilmektedir (70). Tükürük bezi biyopsisinde non-kazeifiye granülomların olmaması ve sarkoidozda Ro (SSA) ve La (SSB) antijenlerine karşı antikorların görülmemesi ile bu iki hastalık birbirinden ayırt edilmektedir (48).

Klinik olarak benzerlik gösteren diğer hastalıklar; lipoproteinemi (tip II, IV ve V), hipertrigliseridemi, diabetes mellitus, Mikulicz hastalığı, kronik graft-versus-host hastalığı, amiloidoz, insan T lenfositik virüs-1 (HTLV-1), insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ve hepatit C virüsü (HCV) ile gelişen enfeksiyöz hastalıklardır (71). HIV ile enfekte hastalarda sıkka semptomları, pulmoner tutulum, parotis bezinde büyüme ve lenfadenopati görülebilmektedir (72). HIV ile enfekte hastalar sıklıkla genç erkeklerdir, tükürük bezlerindeki lenfositik infiltrat CD8+ T hücrelerden oluşmaktadır ve anti-Ro ve anti-La antikorları yoktur (64).

Hepatit C virüsü kronik lenfositik sialadenite yol açarak SS'yi taklit etmektedir (73). Bu hastalarda yaş ortalamaları daha yüksek, parotis bezinde büyüme daha az, SS'li hastalara göre karaciğerin hastalıktan etkilenmesi daha fazladır. Hastaların serumlarında da HCV'ye karşı antikorlar nadir değildir (74). Hipovitaminozis A, musin yapımındaki azalma nedeniyle kuru göze neden olabilmektedir (75). Diyabetes mellitus, malnutrisyon, alkolizmde görülebilen bilateral tükrük bezi büyümesi nedeniyle SS ile ayırıcı tanıda düşünülmelidirler (76). Kuru göz yapan ilaçlar arasında; antihipertansifler (beta bloker, alfa bloker), kas gevşeticiler (methokarbamol), antiparkinson ilaçlar (levadopa, karbidopa), antidepresanlar (amitriptilin), dekonjestanlar (psödoefedrin) bulunmaktadır (17).

## **2.12. SJÖGREN SENDROMUNUN TEDAVİSİ**

Geniş klinik spektrumu olan kronik bir hastalık olması nedeniyle hastalar, komplikasyon belirtilerinin saptanması ve hastalık seyrinde görülebilecek değişiklikler açısından düzenli takip edilmelidir. Sikka semptomlarının giderilmesi tedavinin ana amacıdır (72).

Kserostominin tedavisi zordur, tek başına etkili bir yöntem yoktur ve mevcut yöntemlerin çoğu palyatiftir. Şekersiz pastillerle tükrük akımının uyarılması oldukça yararlıdır. Tükrük salınımını azaltan gıdaların tüketimi, sigara içimi ve antikolinerjik ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır (48).

Tükrük sekresyonuna yardımcı olabilecek antikolinerjik ilaçlar; pilokarpin ve sevimelindir. Pilokarpin muskarinik M3 reseptörlerine bağlanarak düz kasların

kasılmasını sağlayarak tükürük salınımını arttırmaktadır. Alındıktan 15 dakika sonra etkinliği başlamakta ve 4 saatte sonlanmaktadır. Terleme ve kızarma gibi hafif yan etkileri vardır. Sevimeinin mekanizması da aynıdır. Kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde kolinerjik ilaçlar dikkatli kullanılmalıdır (78).

İnsan interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) ile yapılan bir çalışmada semptomlarda gerileme ve tükürük akımında artış saptanmıştır. Belirgin yan etki gözlenmemiştir (79).

Kuru göz tedavisinde, suni göz yaşı kullanılır. Polivinil ve metüselüloz içermektedirler. Hastanın ihtiyacı arttıkça daha viskoz formlar tercih edilmektedir. Visköz olanlar daha uzun ömürlüdür. Yumuşak kontakt lensler korneanın korunmasını sağlayabilmektedir ancak ısılatma ve enfeksiyon açısından yakın takip gerektirmektedir. Hastalar sigaradan ve fenotiazin, trisiklik antidepresan, antispazmodik gibi antikolinerjik içeren ilaçlardan sakınmalıdır (47).

Göz yaşı bezinin asiner hücrelerindeki prolaktin reseptörlerini uyararak etki gösterdiği düşünülen Siklosporin A'nın lokal uygulananının plaseboya göre faydalı olduğu gösterilmiştir. Beraberinde suni göz yaşı kullanımı, siklosporinin irritasyon yapıcı etkisini azaltmaktadır (46,80).

Anti-TNF- $\alpha$  ajanlar olan infliksimab ve etanercept ile yapılmış olan iki çalışmada; artralji, yorgunluk ve sikka semptomlarını gidermede bu ajanlar yetersiz bulunmuştur (81,82).

Antimalaryal bir ilaç olan hidroksiklorokin, SS'de görülen myalji, artralji ve lenfadenopatiyi geriletmekte etkilidir (83). 6-8 mg/kg/gün dozunda alındığında,

hidroksiklorokin kullanımı güvenlidir, ama 1/1000'den daha az risk ile gözde birikmektedir. Bundan dolayı 12 haftada bir göz kontrolü önerilmektedir (84).

Sistemik kortikosteroidler (0.5-1 mg/kg/gün prednizon) ve siklofosfamid gibi immünsüpresif ilaçlar ciddi ekstraplandüler tutulumların tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ilaçların SS'deki etki mekanizması bilinmemektedir (84). Lenfomanın tedavisi histolojik tipi, yerleşimi ve yayılımına bağlıdır (48). SS ile birlikte yüksek grade lenfoması olan hastalarla yapılmış bir çalışmada siklofosfomid/doksorubisin/vinkristin/prednison (CHOP) ve rituksimab (monoklonal anti CD-20 antikoru) kombinasyonu ile tedavi güvenli ve etkin bulunmuştur (85). Bir otoantijen olan  $\alpha$ -fodrinin mukozal uygulanımının, SS'lu farede hastalığın progresyonunu engellediği saptanmıştır (86).

### **2.13. IgG4 ilişkili Hastalık**

Immunglobulin G4 (IgG4) ilişkili Hastalık; son zamanlarda farkedilen, etkilenen dokularda tümör benzeri lezyonlar, IgG4 pozitif plazma hücrelerinden zengin yoğun lenfoplazmositik infiltrasyon, storiform fibrozis, sıklıkla yüksek IgG4 seviyeleri ile karakterize fibroinflamatuvar bir durumdur. Otoimmün pankreatitteki extrapankreatik lezyonlar 2003 yılında tanımlanana kadar hastalığın sistemik bir durum olduğu farkedilmemiştir (87). Dokulardaki klasik histopatolojik değişikliklere rağmen hastaların %40'ından azında normal IgG4 düzeyi bulunmaktadır (88).

Dokularda yaygın fibrozis gelişiminden önce başlanan kortikosteroidlere iyi yanıt karakteristiktir (89).

Hastalığın en sık görülen iki şekli; tip 1 Otoimmün pankreatit (IgG4 ilişkili pankreatit) ve eskiden Mikulicz Sendromu ve Kuttner tümör olarak bilinen sklerozan sialoadenittir.

Bu durumlar Sjögren Sendromuna benzemekle birlikte patofizyolojik olarak bu hastalıktan ayrılmaktadır. Hastalık için tercih edilen isim IgG4 ilişkili hastalıktır (90,91).

Birçok isim bu hastalığı adlandırmak için kullanılmıştır. Bunlar; IgG4 ilişkili sistemik hastalık, IgG4 Sendromu, IgG4 ilişkili sklerozan hastalık, IgG4 ilişkili sistemik sklerozan hastalık, IgG4 ilişkili otoimmün hastalık, IgG4 pozitif multiorgan lenfoproliferatif sendrom, HiperIgG4 Hastalığı, Sistemik IgG4 ilişkili plazmasitik sendrom, Sistemik IgG4 ilişkili sklerozan sendrom, Multifokal fibrosklerozis, Multifokal Idiopatik fibrosklerozis'dir (92,93).

#### 2.13.1. IgG4 ilişkili Hastalık Epidemiyolojisi

Hastalığın epidemiyolojisi hala tanımlanmamıştır. IgG4 ilişkili hastalık sıklıkla orta yaş ve üzerindeki erkek hastalarda tanımlanmıştır ama cinsiyet dağılımı, çalışmaya alınan hastalarda hastalığın ortaya çıkış şekline bağlıdır. En iyi çalışılan grup olan IgG4 ilişkili otoimmün pankreatit sıklıkla yaşlı erkeklerde

görülmektedir. IgG4 ilişkili sialoadenit ise sıklıkla eşit cinsiyet dağılımı göstermektedir (92,94,95).

Birkaç bölgeden (baş ve boyun, torasik, hepatopankreatikobilier, retroperitoneal) tek bölge tutulumlu ve birden fazla bölge tutulumu gösteren 114 hastalı bir çalışmada; bütün gruptaki hastaların yaşları benzer, ortalama 59-68 yaş arasındadır. IgG4 ilişkili hastalığın farklı jeografik, etnik kökenlerde prevalans ve insidansını araştıran çalışmalar yetersizdir (96).

#### 2.13.2. IgG4 İlişkili Hastalık Patogenezi

IgG4 ilişkili hastalığın patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Bulgular hem otoimmün bozukluk hemde alerjik bozuklukla uyumludur (99,99,100). IgG4'un alerjenlere tolerans ve bazı enfeksiyöz ajanlara cevapta rolü olduğu saptanmıştır ama fizyolojik rolü tam anlaşılamamıştır.

Spesifik otoantijenik hedef henüz saptanamamıştır ve IgG4 otoantikörlerinin patojenik olup olmadığı net değildir. Serum ve doku IgG4 yüksekliği; IgG4 ilişkili hastalığa spesifik değildir. Multicentrik Castleman sendromunda, alerjik bozukluklarda, Churg –Strauss Sendromu, sarkoidozis ve birçok diğer durumda gözlenebilir (100,101).

Tip 1 otoimmün pankreatitli hastalarda IgG4 ilişkili otoimmünite bulguları kısmen saptanmıştır. IgG4 ilişkili hastalık prototipi spesifik klas 2 histokompatibilite antigen genotipini içermektedir (102). Antinükleer antikor

kısmen saptanmakta ve karbonik anhidraz 2 ve laktoferrine yönelik otoantikörler tanımlanmıştır.

Bazı çalışmalar *Helikobakter pylori*yi içeren moleküler benzerliğin rolü olduğunu göstermiştir (103). İmmün kompleks depolanması; pankreas, böbrek ve diğer etkilenen dokularda raporlanmıştır (104). Yinede otoantikör çalışmaları uyumlu değildir ve bu hastalıkta otoimmunitenin rolünü tanımlayan kanıt yoktur.

Etkilenmiş dokularda T helper 2 sitokinleri ve artmış IgE serum düzeyleri alerjik yanıtın kanıtıdır (105). Ek olarak IgG4 ilişkili hastalığa sahip olanlarda, alerjik astım ve bronşial astım prevalansı artmıştır (94). Periferik kanda artmış T regülatuar hücreleri (Tregs) ve salgıladığı sitokinler; IL-10, TGF-B etkilenen dokularda saptanmıştır (106,107). Th 2 sitokinleri, Tregs ve IL-10; IgG4 üretimine yardım etmektedir. IgG4 ilişkili hastalığa sahip olanların % 40'ından fazlasında periferik eozinofili vardır (107,108). Ek olarak IgG4 ilişkili pankreatite sahip olan hastaların bir kısmında paraneoplastik sendrom gelişebilmektedir (109).

#### 2.13.4. IgG4 İlişkili Hastalığın Kliniği

IgG4 ilişkili hastalık (IgG4-RD); bir ya da birden fazla organı tutabilmektedir. Hastalar sıklıkla etkilenen organda subakut gelişen kitle (ör: orbital pseudotümör, renal hücreli karsinoma benzer böbrek kitlesi ya da akciğerde nodüler lezyonlar) veya organın diffüz genişlemesi (ör: pankreas) ile prezente olurlar (92,110,111). IgG4-RD hastalarının %60-90'ında multipl organ

etkilenmiştir (93,112). Lenfadenopati siktır ve yaklaşık %40 hastada astım ve alerji semptomları vardır. Hastalar tanı anında sıklıkla kendilerini iyi hissederler ve konstitusyonel semptomlar görölmemektedir. IgG4 ilişkili hastalık sıklıkla, insidental olarak radyolojik bulgu ile ya da doku histopatolojik incelemesi ile tanı alır (113).

Bu sendromun koponentleri neredeyse her organda artan düzeyde farkedilmektedir.

Bu hastalığın tanısı sıklıkla otoimmun pankreatit sahip olan hastalarda; pankreasta kitle ya da ağrısız sarılık şeklinde ortaya çıkar.

Eskiden Sjögren Sendromunun alt grubu olarak bilinen Mikulicz Sendromu; tükruk ve göz yaşı bezi genişlemesi olarak ortaya çıkabilmekte ve artık IgG4 ilişkili dakriyoadenit ve siyaloadenit olarak adlandırılmaktadır. Ancak ikisi her zaman birlikte görölmemektedir (92,111).

#### 2.13.4.1. Lenfadenopati

Asemptomatik IgG4 ilişkili lenfadenopati sık görölür; otoimmun pankreatiti olan hastaların %80'inde görölmemektedir (114). Sıklıkla diğerklinik ve laboratuvar değışikliklerle beraber görölmemektedir ama başlangıç bulgusu ya da tek bulgusu olabilir (115). Değışken organ tutulumu olan 114 hastalı bir çalışmada, lenfadenopati %41 hastada tespit edilmiştir (95). Semptomlar sıklıkla büyüyen nodölün kitle etkisine bağılı olarak oluşur. Nodlar tipik olarak 2 cm altındadır ama

5 cm'e kadar çıkabilmektedir (115). Multipl lenf nodu grubu sıklıkla tutulur; mediastinal, hiler, intraabdominal ve axiller lenfadenopati sıklıkla ve galyum-67 sintigrafisi ile tespit edilebilir (116).

Beş histolojik patern görülebilir. Hepsinde IgG4 pozitif hücreler ve çoğunda eosinofil infiltrasyonu vardır (113,117,118). Histoloji diğer etkilenen organdakilere benzerdir ama flebit ve skleroz genellikle görülmez. Bu paternler; Multisentrik Castleman Hastalığı benzeri, Foliküler hiperplazi, interfoliküler genişleme, germinal merkezin progresif transformasyonu benzeri, Nodal inflamatuvar pseudotümör benzeri'dir.

Lenfadenopatili hastalar, artmış serum IgG4, IgG, IgGE düzeyi, poliklonal hipergamaglobulinemi ve artmış eritrosit sedimentasyon hızına sahiptirler. Generalize lenfadenopatili hastalarda ayırıcı tanıda lenfoma, Multisentrik Castleman Hastalığı ve malignite vardır. IgG4 ilişkili lenfadenopati; orta düzeyde lenf nodu büyüklüğü, histolojideki farklılıklar, konstitusyonel semptomların azlığı, göze çarpan kortikosteroid cevabı ile bu durumlardan ayrılır. Bilateral hiler lenadenopatili hastalar sarkoidozla karışabilir (113).

#### 2.13.4.2. Otoimmün Panreatit

Otoimmün pankreatitin iki türü vardır. Tip 1 IgG4 ilişkili panreatit, Tip 2 idiopatik dukt sentrik pankreatittir. Tip 2 sıklıkla granülositik lezyonlar içermektedir (120).

Tip 1 Otoimmün pankreatit; IgG4 ilişkili hastalığın prototipidir ve lenfoplazmositer sklerozan pankreatit de denilmektedir. Japonyada hastalığın prevalansı 100.000’de 0,82’dir ama hastalığın klinik farkındalığı giderek arttığı için bu gerçek değerinin altındadır (118,119). Kronik pankreatite sahip olan hastaların%2’sinde otoimmün pankreatit saptanmıştır (121). Sıklıkla pankreatik kitle, ağrısız sarılık ve yanlış tanı almış malignite olarak presente olur. Tip 1 otoimmün pankreatite sahip hastalarda akut, subakut veya kronik pankreatit görülebilir ve sıklıkla diabetes mellitusla ilişkilidir. Birçok hasta diğer bir IgG4 ilişkili duruma; IgG4 ilişkili sklerozan kolanjit, lenfadenopati ya da tükrük ve gözyaşı bezi tutulumuna sahiptir.

Pankreas adenokarsinomundan otoimmün pankreatitin ayrımı klinik prezentasyon nedeniyle bazen zor olabilmektedir. Ağrısız sarılık herikisinde de görülebilmektedir. Birçok hasta pankreatik kanser öntanısıyla Whipple ameliyatına gitmektedir. IgG4 pozitif plazma hücreleri

Otoimmün pankreatite oranla daha az olmakla birlikte pankreatik dokuda saptanabilir. Serum artmış IgG4 düzeyleri (>135 mg/dl) iki katından az olmakla birlikte bazı pankreatik kanserlerde görülebilir. Ama bu artmış IgG4 düzeyleri pankreatik kanser tanısını dışlamaz (122).

Tip 1 otoimmün pankreatit tomografideki radyolojik bulguları, sosis şekilli pankreas ve organ etrafında ödem halosudur.

Tanı için aşağıdakilerden bir ya da daha fazlası gerekmektedir (123). (HISORt kriterleri)

(H) otoimmun pankreatiti destekler Histolojik bulgular

(I, imaging) pankreatik Görüntüleme

(S) Seroloji (IgG4'ün normalin üst sınırının iki katından fazla olması)

(O, other) Diğer organ tutulumları

(Rt, response to steroid treatment) steroid tedavisine yanıt

#### 2.13.4.3. IgG4 ilişkili sklerozan kolanjit

Sklerozan kolanjit IgG4 ilişkili hastalığın formu olarak görülebilir. IgG4 ilişkili kolanjit Tip 1 otoimmun pankreatitin en sık extrapankreatik manifestasyonudur ve %70 hastada görülür (92). Pankreatitin yokluğunda nadiren gelişir.

Primer sklerozan kolanjitten ayrımı; kolanjiogramda primer sklerozan kolanjitte bant benzeri striktürler, dallı ağaç görünümü, divertikül benzeri görünümeler vardır.

IgG4 ilişkili kolanjitte; segmental striktürler, poststenotik dilatasyonla birlikte uzun striktürler, distal ortak safra yolunda striktürler sıktır.

Diğer bir ayırıcı özellik IgG4 ilişkili kolanjitte tipik olarak kortikosteroid tedavisine iyi yanıt görülür (124,125).

#### 2.13.4.4. Tükürük ve lakrimal bez tutulumu

Tükürük bezi tutulumu IgG4 ilişkili hastalığın sık görülen bir bulgusudur. Hastalar lakrimal ve tükürük bezi genişlemesi (parotid ve/veya submandibular) veya kronik sklerozan sialoadenit ve tek veya iki taraflı submandibular bez genişlemesi ile presente olabilirler (126). Bu durumlar önceden Mikulicz sendrom ve Küttner tümör olarak adlandırılmaktaydı. Sıklıkla yanlış olarak Sjögren Sendromu altgrubu olarak değerlendirilmekteydi (94,126-132).

IgG4 ilişkili pankreatite sahip hastaların %40'ında tükürük veya lakrimal bez tutulumu görülmektedir. Ama sialadenit ile presente olan hastaların %17'sinde otoimmün pankreatit görülmektedir (94,114). Bu iki durumun birlikte görüldüğü hastalarda sialadenit otoimmün pankreatitten önce görülür (133). Otoimmün pankreatit ve diğer IgG4 ilişkili durumlardan farklı olarak tükürük ve lakrimal bez tutulumu olan hastalar değişken oranda kadın erkek tutulumu gösterir (94,95). Patolojik bulguları; IgG4 pozitif lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu, obliteratif flebit ve fibrozistir. Sıklıkla IgG4 ve IgGE artmış serum düzeyleri bulunmaktadır. Bu histopatolojik ve laboratuvar bulgular ile hastalık Sjögren Sendromundan ayrılmaktadır.

Her iki hastalıkta düşük kompleman düzeyleri gözlenebilmektedir (95).

IgG4 ilişkili sialadenit Sjögren Sendromundan; kuru göz, kuru ağız, artralji daha az görülmesi, artmış alerjik rinit ve bronşial astım, otoimmün pankreatit ve interstisyel nefrit görülme sıklığı, düşük otoantikor düzeyleri (romatoid faktör, antinükleer antikor, anti SS-A ve anti SS-B) ile ayrılmaktadır (128). İleri

alışmalar; bu iki hastalığın aynı hastalarda birlikte bulunma olasılığını ortaya çıkarmak için gerekmektedir.

IgG4 ilişkili oftalmik hastalığa sahip olanlarda; özellikle lakrimal bez tutulumu tanımlanmıştır (129,130). (IgG4 ilişkili dakriyoadenit) oğunluğunda bilateral tutulum ve eşzamanlı tükruk bezi tutulumu sıktır. Histolojik ve serolojik bulgular diğerk organ tutulumları olanlarda benzerdir ama buna rağmen obliteratif flebit sıklıkla gözlenmez. Orbital pseudotümörlü hastaların %25-50'sinde IgG4 ilişkili hastalık tespit edilmekte ve ek olarak orbital myozit nedeni olarak kabul edilmektedir (131,132). (IgG4 ilişkili orbital myosit)

Kesin olmamakla birlikte IgG4 ilişkili hastalığın oküler adneksal MALT (mukoza ilişkili lenfoid doku) lenfoma ve diğerk lenfomalara predispozisyon yarattığı düşünülmektedir (133-135). Ancak ek çalışmalar gerekmektedir.

#### 2.13.4.5. Retroperitoneal fibrozis ve ilişkili bozukluklar

Birkaç düşük vaka serisinde, değışken sayıda idiyopatik retroperitoneal fibrozisli hastalarda IgG4 ilişkili hastalıkla uyumlu histolojik ve serolojik değışiklik saptanmıştır (136-140). Kronik inflamatuvar ve fibrotik değışiklikler gözlenebilir ve bölgesel dokuları içerebilir ve obstrüktif üropatiye sebep olabilir. Bazı vakalar kortikosteroidlere iyi cevap vermektedir. İlerleyen fibrozis nedeniyle IgG4 ilişkili hastalık tanısı koymak zorlaşmaktadır.

IgG4 ilişkili retroperitoneal fibrozisli 14 hastayı içeren bir çalışmada başka bir organ tutulumu da gözlenmiştir. 11 hastada pankreas, 3 hastada tükürük bezi tutulumu, 1 hastada lenf nodu, 1 hastada hipofiz bezi, 1 hastada mediastinal periaortit gözlenmiştir (139). Buna rağmen izole IgG4 ilişkili retroperitoneal fibrozis de tanımlanmıştır (140).

IgG4 ilişkili hastalıkta sklerozan mezenterit, sklerozan mediastinit ve multifokal fibrosklerozis raporlanmıştır (141-143).

#### 2.13.4.6. Aortit ve periaortit

Noninfeksiyöz aortit nedenlerinden biri olarak IgG4 ilişkili hastalık da tanımlanmıştır (139).

IgG4 ilişkili torasik aortit: 638 hastalık bir çalışmada beş yıllık sürede torasik aort rezeksiyonuna giden 4 hastadan üçünde IgG4 ilişkili hastalık karakteristik histolojik özelliği gösteren lenfoplazmositer aortit saptanmıştır (144). Benzer şekilde 125 hastalık bir Japon serisinde, torasik aort rezeksiyonuna giden 120 hastadan ikisinde IgG4 ilişkili aortit tanımlanmıştır (%1,6) (145).

IgG4 ilişkili abdominal aortit: Japonyada 15 yıllık süreçte inflamatuvar aortik abdominal anevrizmalı 10 hastada IgG4 ilişkili hastalıkla uyumlu bulgular; artmış serum IgG4 düzeyi ve IgG4 pozitif plazma hücre infiltrasyonu saptanmıştır (146). Hastalar 58 ile 72 yaş arasındadır. İnflamatuvar abdominal aortit retroperitoneal fibrozis ile ilişkili olabilir (139).

#### 2.13.4.7. Tiroid hastalığı

IgG4 ilişkili hastalıkta iki tiroid tutulumu tanımlanmıştır. Bunlar; Riedel Tiroiditi (IgG4 ilişkili tiroid hastalığı) ve Hashimoto tiroiditin fibröz varyantıdır (147,148).

#### 2.13.4.8. Akciğer ve plevral hastalık

IgG4 ilişkili pulmoner hastalık asemptomatik olabilir ya da öksürük, hemoptizi, dispne, plörezi, göğüs ağrısı ile presente olabilir. Pseudotümör ve interstisyel pnömoni, otoimmun pankreatit ile ilişkili olabilir (149). Visseral veya parietal plevra incilmesi görülebilir. Etkilenen dokularda IgG4 pozitif plazma hücrelerinden zengin karakteristik lenfoplazmositer infiltrasyon gözlenir. Akciğerde obliteratif arterit diğer tutulan organlara göre daha fazla görülür (96).

Akciğerde dört tutulum paterni tanımlanmıştır. Bunlar; solid nodüller, bronkovasküler, alveolar interstisyel, buzlu cam opasiteleridir (152,153).

IgG4 ilişkili hastalık sarkoidozu taklit edebilir (154,155). Bilgisayarlı tomografide bilateral hiler lenf nodülleri olan, sarkoidozdan şüphelenilen hastaların alt grubunda IgG4 artmış serum düzeyleri saptanmıştır. Bunlarda Bronkoalveolar lavaj sıvısında IgG4, IgG4/IgG ve IgG4/IgG3 oranı, normal serum IgG4 düzeyleri olanlara göre artmıştır (154).

#### 2.13.4.9. Renal hastalık

IgG4 ilişkili hastalıkta renal tutulum bulgusu en sık tubulointerstisyel nefrittir (156-159). Etkilenen bireyler özellikle orta yaş ve üzeri erkeklerdir. Histopatolojik ve diğer laboratuvar karakteristik özellikleri otoimmün panreatitli hastalardaki özelliklere benzerdir (159). Histolojik bulgular; renal interstisyumda IgG4 pozitif plazma hücrelerinden zengin lenfoplazmositik infiltrasyon ve artmış fibrozistir. Görülebilen nodüler lezyonlar renal karsinom ile karışabilir.

IgG4 ilişkili hastalık kuşkusu olan 153 hastalı bir Japon çalışmasında; 23 hasta (%15)'da IgG4 ilişkili hastalığa sekonder tubulointerstisyel nefrit tanımlanmıştır. Birisi hariç hepsinde diğer organ tutulumları da saptanmıştır. Bu extrarenal manifestasyonlar; %83 siyaladenit, %44 lenfadenopati, %39 otoimmün panreatit, %30 dakriyoadenit, %26 akciğer lezyonlarıdır.

Yirmüç (23) hastadan üçünde hafif düzeyde mesengioproliferatif glomerülonefrit, birinde membranöz nefropati ve fokal segmental endokapiller selülarite artışı vardır (159).

Semptomlar sıklıkla renal tutulumdan ziyade extrarenal tutulumlarla ilişkilidir. Renal değişiklikler, üriner anormallikler, renal disfonksiyon ve/veya bilgisayarlı tomografide renal parankimal lezyon, galyum sitrat sintigrafisinde artmış renal tutulumdur.

IgG4 membranöz nefropati, tubulointerstisyel nefritten daha az görülür ve bazen birlikte görülebilirler (160). IgG4 ilişkili membranöz nefropatiye sahip 9

hastalık bir seride; 5 hastada eş zamanlı IgG4 ilişkili tubulointerstisyel nefrit, 7'sinde extrarenal tutulum görülmektedir (160,161).

Biopside bu hastaların hiçbirisinde fosfolipaz A2 reseptör pozitifliği saptanmamıştır. Fosfolipaz A2 reseptör pozitifliği özellikle primer membranöz glomerulonefritte bulunmaktadır.

#### 2.13.4.10. Diğer organ ve doku tutulumları

Tek vaka veya küçük vaka serilerinde tanımlanan tutulumlar;

- kutanöz pseudolenfomayı içeren deri hastalığı, lezyonlar tipik olarak saçlı deri, yüz, boyun, kulak sayvanında gözlenir (162-164).
- IgG4-hepatopati, otoimmün hepatite ve hepatik inflamatuvar pseudotümöre benzer (165,166).
- Lenfoplazmositik gastrit; otoimmün pankreatit ile ilişkili (167)
- Sklerozan mastit ve memenin inflamatuvar pseudotümörü (168,169)
- IgG4 ilişkili hipofizit ile hipopituitarizm (170,171)
- Prostatit (173)
- Konstriktif perikardit (92,175,176)

#### 2.13.5. IgG4 ilişkili Hastalık Tanısı

Hastalığın tanısı biopsideki histopatolojik bulgular ve immunohistokimyasal boyamaya göre konulur. Bu bulgular, IgG4 pozitif lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu, eşlik eden storiform yapıda fibrozis ve obliteratif flebittir. Orta düzeyde dokuda eosinofili sıklıkla bulunur.

Serum IgG4 düzeyleri ölçülmelidir; izole yükseklikler teşhise katkıda anlamlıdır ama diagnostik değildir. Farklı organ tutulumlarındaki histopatolojik ve immunhistokimyasal boyama özellikleri benzerdir.

IgG4 ilişkili hastalık riskine sahip hastalar; orijini belli olmayan pankreatit, sklerozan kolanjit, bilateral tükrük ve gözyaşı bezi genişlemesine sahip olan hastalardır.

Olası IgG4 ilişkili hastalığa sahip hastalar; yukardaki üç durumdan enaz birine sahip hastalar, artmış serum IgG4 düzeyleri, alerjik semptomları ve /veya retroperitoneal fibrozis gibi fibrotik sürece sahip olanlardır.

##### 2.13.5.1. Tanısal Çalışmalar

- Doku biopsisi: Spesifik prosedür etkilenen organ ve gelişen kitlenin yerine bağlıdır. İğne biopsisi sıklıkla ama her zaman gerekli değildir (96,97). Sendromun karakteristik histopatolojik bulguları varlığında ve kortikosteroid tedavisine yanıt varsa diğer tutulan organlardan ek biopsi ya da eksizyonel biopsi önerilmemektedir.

- Serum IgG4 düzeyi; 114 hastalı bir çalışmada %86 hastada normalin st sınırının (>135 mg/dl) zerinde saptanmıştır (97). IgG4 yüksekliği derecesi hastalığın aktivitesiyle ve tutulan organ sayısıyla koreledir ve kortikosteroid tedavisi sonrası geriler (96,177).

#### 2.13.5.2. Tanı Kriterleri

En iyi tanımlanan tanı kriterleri ototimmun pankreatit için önerilmiştir. Histopatolojik bulgular; etkilenen organlar ve lenf nodlarında yoğun lenfoplazmositer infiltrat, storiform fibrozis ve obliteratif flebittir. Bu bulgular sıklıkla hafif doku eosinofilisiyle birlikte ve IgG4 pozitif plazma hücreleri de eşlik ediyorsa teşhise yardımcı olur.

Her büyük büyütmedeki IgG4 pozitif plazma hücresi yeterli sayısı dokudan dokuya değişmektedir. Dokudaki IgG4 pozitif plazma hücresi ve IgG4/IgG pozitif hücre oranı tanıda önemli görünmektedir. Çoğu dokuda tanıyı koymak için gereken IgG4 pozitif hücre sayısı 30-50'dir. Bazı organ ve dokularda; örneğin böbrekte sadece 10 hücre tanı için yeterli olabilmektedir. Teşhis sadece IgG4 pozitif hücre sayısına dayanmamalıdır. Çünkü birçok diğer durumda bu hücreler görülmektedir. Serum IgG4 konsantrasyonu bu hastalık için sentitif ve spesifik değildir. Tanıyı doğrulamak için tutulan organdan mümkünse biopsi önerilir (92,96,97,128,178).

#### 2.13.6. Teşhis Sonrası Değerlendirme

Subklinik hastalık sıklığı nedeniyle IgG4 ilişkili hastalar göğüs, abdomen, pelvis tomografisi ile değerlendirilmelidir. Orbita tutulumu olan bazı hastalarda ek tetkikler gerekebilmektedir.

Eğer mümkünse PET CT hastalığın yaygınlığını tespit etmede daha efektif olduğu için tercih edilmelidir.

Görüntülemedeki karakteristik bulgular; diffuz ve fokal organ infiltrasyonu; inflamatuvar ve fibrotik doku nedeniyle genişlemesidir (179).

Ürinaliz yapılmalıdır; asemptomatik proteinüri IgG4 ilişkili tublointerstisyel nefriti işaret edebilir.

#### 2.13.7. Tedavi

IgG4 ilişkili hastalığın optimal tedavisi tanımlanmamıştır. Çoğu hasta kortikosteroid tedavisine birkaç hafta içinde yanıt verir. Semptomatik iyileşme, kitle boyutunda küçülme, etkilenen organ boyutunda küçülme, organ fonksiyonunda düzelme, sıklıkla serum IgG4 düzeyinde azalma gözlenir. Bazılarında yanıt birkaç ay sonra gözlenebilir. Relaps gözlenen bazı hastalarda ve birkısımında başlangıç yanıtı gözlenmeyebilir ya da kısmi yanıt gözlenebilir.

Bu az yanıt gözlenen hastalar iyi tanımlanmamakla birlikte; yaygın fibrotik değişikliğe sahip olan hastalar olabilir.

Semptomatik tutulumu olan hastalar; lakrimal bez genişlemesi ya da proptozisi olan orbital pseudotümör, submandibular ya da parotid bez genişlemesi, glandüler genişlemeye bağlı ağrı, tubulointerstisyel nefrite bağlı böbrek disfonksiyonu, tip 1 otoimmün pankreatit, retroperitoneal fibrozise sahip hastalar tedavi edilmelidir. Hafif düzeyde lenfadenopatisi olan ve insidental olarak saptanan akciğer nodülleri olan hastalar takip edilebilir.

Başlangıç tedavisi olarak oral prednisone 40 mg/gün dozunda önerilmektedir. Yanıt genellikle 2-4 hafta içinde gözlenmektedir. Etkilenen organda anlamlı yanıt gözlenirse hedef olarak tedavinin kesilmesi alınarak kortikosteroid dozu iki aylık süreçte azaltılmalıdır.

kortikosteroid tedavisine dirençli, doz azaltımını tolere edemeyen hastalarda ya da ilacın kronik kullanımından kaynaklanan yan etkiler nedeniyle azatiopürin 2 mg/kg/gün ya da mikofenolat mofetil 2.5 gr/gün kullanılabilir. Glukokortikoid dışındaki tedavilerin bu hastalıktaki rolü net tanımlanmamıştır.

Rituksimab ile B hücresi deplesyon tedavisi, kortikosteroid ve diğer tedavilere dirençli hastalıkta efektifir (180-182).

#### 2.13.8. Prognoz

Hastalığın prognozu iyi tanımlanmamıştır. Bazı hastalar tedavisiz iyileşebilmekte ama bazısı zaman içinde relaps olmaktadır. Morbidite ve mortalitenin en önemli sebepleri; siroz, portal hipertansiyon, retroperitoneal

fibrozis, aort anevrizması komplikasyonları, bilier obstrüksiyon, diabetes mellitus ve diğer sebeplerdir (137,144,180,183,184). Uzun dönem prognoz için ileri çalışmalar gerekmektedir.

**Malignite riski:** IgG4 ilişkili hastalığı olanlarda lenfomanın birkaç türü kuzey Japonya’da tanımlanmıştır (96,129,133,185,186). Kuzey Amerikada yapılan 111 kişilik (%91 otoimmün pankreatit) çalışmada tanıdan sonraki 3-5 yıllık süreçte 3 hastada non-Hodgkin lenfoma tespit edilmiştir (133).

IgG4 ilişkili pankreatite sahip 108 hastalı bir Japon serisinde; ortalama 3,3 yıllık takip süresinde 15 hastada 18 kanser tespit edilmiştir (%14). Gastrik kanser en sık olmakla birlikte, akciğer, prostat, kolon, Non-Hodgkin lenfoma, safra yolları ve tiroid kanseri saptanmıştır.

Kanserli 8 hastanın 6’sında pankreatit nedeniyle kortikosteroid tedavisi öncesi, kanser dokusunda IgG4 pozitif plazma hücresi saptanmıştır. Bu hastaların hiçbirisinde kanser tedavisi sonrası pankreatit relapsı gözlenmemiştir (109). IgG4 ilişkili hastalığın, bazı hastalarda paraneoplastik sendrom olarak meydana geldiği şüphesi giderek artmaktadır.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışma, prospektif olarak tasarlanmış ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Çalışma, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi esaslarına uyularak yapılmıştır. Çalışma için mali destek, İç Hastalıkları Mezuniyet Sonrası Eğitim Derneği'nden sağlanmıştır.

#### **3.1. HASTALAR**

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji bölümüne başvuran, yeni tanı konulan primer Sjögren Sendromu ve IgG4 ilişkili hastalık tanısına sahip hastalar alınmıştır. Veriler Haziran 2012 ve Mart 2014 tarihleri arasında toplanmıştır. Kontrol grubunda yer alan sağlıklı kişiler ise GÜTF Hastanesine başvuran hastaların sağlıklı olan yakınlarının gönüllü olanlarından seçilmiştir.

##### **3.1.1. İşleme Kriterleri**

- 1) Amerikan-Avrupa Çalışma Grubu Sjögren Sendromu sınıflama kriterlerine göre primer Sjögren Sendromu tanısını almış olmak
- 2) 18 yaş üzerinde olmak

##### **3.1.2. Dışlama Kriterleri**

Sekonder Sjögren sendromu, İnfeksiyöz hastalıklar, malign hastalıklar

### 3.2. VERİLERİN TOPLANMASI

Primer Sjögren Sendromu ve IgG4 ilişkili hastalığı olan hastalar ve bu hastalıklara sahip olmayan kontrol grubunun demografik özellikleri; hastalık tanıları, hastalık karakteristikleri ve bunlar için aldıkları tedaviler hasta dosyalarından ve hastalar ile birebir görüşülerek temin edilmiştir. Çalışmaya 50 Primer Sjögren Sendromu, 10 IgG4 ilişkili hastalığa sahip birey ve 50 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir.

#### 3.2.1. Uygulanan Yaklaşım ve Yöntemler

##### 3.2.1.1. Metod

Hasta ve kontrol grubu kan örneklerinden alındıkları gün içerisinde santrifüjle serum ayrıldı ve çalışılncaya kadar -80 derecede (-20 derecede) saklandı. IgG4 kitleri Beckman-Coulter firmasından temin edildi. İmmünoloji laboratuvarında bulunan Nefelometre cihazı ile nefelometrik yöntemle IgG4 düzeyi ölçüldü. Kitin normal aralığı 39,2 ile 864 mg/L arasındadır.

Anti nükleer antikor varlığının kalitatif ve kantitatif olarak saptanmasında her bir biochip içinde Hep-20-10 hücreleri ve primat karaciğer hücreleri içeren her bir alanda iki BIOCHIP olacak şekilde hazırlanmış slaytlar (Mosaic Hep-20-10/Liver Monkey, Euroimmun, Almanya) kullanılmıştır. Hep-20-10 hücreleri çalışmasında IgG antikoruna için testin spesifitesi %96, sensitivitesi %100,

karaciğer kesiti hücreleri çalışmasında IgG antikoru için testin spesifitesi %97, sensitivitesi %81dir.

IFA çalışmasında sentomer pozitif olarak belirlenen hastaların serum örneklerinden ELISA yöntemiyle sentromer çalışması tekrarlanmıştır. Sentromer otoantikörleri sentromer protein-A (17 kDa), sentromer protein-B (80 kDa), sentromer protein-C (140 kDa), sentromer protein-D (50k Da), olmak üzere 4 alt gruba ayrılır. IFA yönteminde tüm sentromer alt grup pozitiflikleri saptanmaktadır. ELISA kiti rekombinant sentomer protein-B antijeni ile kaplanmıştır. Test çapraz reaktivite göstermez ve spesifitesi %99 dur.

ELISA yöntemiyle sentromer otoantikoru çalışması:

İnsan serum veya plazma örneğinde, sentromer antijen yapısına karşı karşı IgG sınıfı insan antikorların yarı kantitatif veya kantitatif olarak ELISA yöntemi ile saptanması.

#### 3.2.1.2. Prensip

EUROIMMUN Anti-sentromer ELISA IgG testi, hastada var olan sentromer yapısına karşı IgG sınıfı insan antikorların, test kuyucuklarında bulunan antijen (rekombinant sentomer protein-B antijeni) ile reaksiyonuna dayalı bir testtir. Testte antijene bağlı antikorlar, enzim işaretli anti-insan IgG (enzim konjugat)'nin katalizlediği bir renk reaksiyonu ile saptandı.

- **Hasta serumu / plazması:** Hastadan serum örneği için 1 adet biyokimya tüpünde kan alındı, plazma örneği için ise EDTA, heparinli veya sitratlı tüpte kan alındı. Kanın çökmesi beklendi ve sonrasında 3500 rpm de 5 dk santrifüj edilerek serum ayrıldı. Hemen kullanılmayacaksa -20°C’de saklandı.
- **Çalışma:**

#### 3.2.1.3. Değerlendirme

Test, yarı kantitatif veya kantitatif olarak değerlendirilmiştir.

Yarı kantitatif değerlendirme:

Kalibratör değeri, sağlıklı bireyler için üst referans değeri (cut-off) ifade eder.

Kontroller ve her hasta için aşağıdaki formülden oran hesaplandı:

Hasta örneği veya kontrol değeri / Kalibratör 2 değeri = Oran

Hesaplanan oranlar aşağıdaki şekilde değerlendirildi:

| Oran  | Değerlendirme |
|-------|---------------|
| < 1.0 | Negatif       |
| ≥ 1.0 | Pozitif       |

**Kantitatif değerlendirme:** Test, üç kalibrasyon serumu ölçümü ile elde edilen standart grafik ile kantitatif olarak değerlendirildi. (RU=Relative Units)

Hasta ölçüm değerleri:  $< 20$  RU/ml ise Negatif olarak raporlandı.

$\geq 20$  RU/ml ise Pozitif olarak raporlandı.

Eğer hasta sonucu, kalibratör 1'in değerinden (200 RU/ml) yüksek ise " $> 200$  RU/ml" olarak raporlandı. Ayrıca, 1:800 seyreltimi yapılarak hasta serumu tekrar test edildi ve standart grafikten elde edilen değer "4" faktörü ile çarpıldı.

### **İndirekt İmmunofloresans Yöntem İle Anti Nükleer Antikor (Ana)**

**Çalışması:** İnsan serum veya plazmasında bulunan insan antikorlarının, yarı kantitatif veya kantitatif olarak indirekt immunofloresans (IFA) yöntemi ile saptanması. amacıyla yapılan bir çalışmadır.

Hücre çekirdeğine karşı otoantikorların (Anti-nükleer antikor=ANA), çok sayıda otoimmün hastalık için tanısal değeri çalışmalarla gösterilmiştir.

**Prensip:** EUROIMMUN Mosaic HEp-20-10/Liver (Monkey) testi, hastada var olan IgA, IgG ve IgM sınıfı spesifik insan antikorların, HEp-20-10 (insan epitelium hücreleri) ve primat karaciğerinden oluşan substrat kombinasyonun da bulunan antijenler ile reaksiyonuna dayalı bir testtir. Testte antijene bağlı antikorlar, floresan işaretli anti-insan IgG antikorları ile boyanır ve oluşan bağlanma floresans mikroskobu ile görünür hale gelir.

- Hasta serumu / plazması: Hastadan serum örneği için 1 adet biyokimya tüpünde kan alındı, plazma örneği için ise EDTA, heparinli veya sitratlı

tüpte kan alındı. Kanın çökmesi beklendi ve sonrasında 3500 rpm de 5 dk santrifüj edilerek serum ayrıldı. Hemen kullanılmayacaksa -20°C’de saklandı.

#### 3.2.1.4. Testin yapılışı

- Çalışma sayısı kadar çalışma alanı bulunan reaksiyon tepsisi alındı.
- Reaksiyon tepsisi üzerinde bulunan ilgili reaksiyon alanlarına, seyreltilmiş hasta örnekleri 25 µl pipetlendi. Pipetleme yaparken baloncuk oluşturulmamasına dikkat edildi. İnkübasyondan önce tüm hasta örnekleri reaksiyon tepsisi üzerinde ilgili alanlara pipetlendi.
- Koruyucu paketi açılmış BIOCHIP slaytları, ilgili reaksiyon alanları üzerine kapatıldı ve 30 dakika oda ısısında (+18°C -+25°C) inkübe edildi. Herbir örneğin BIOCHIP ile temas ettiğinden ve örneklerin birbiri ile temas etmediğinden emin olundu.
- İnkübasyon sonrası slaytlar PBS-Tween ile (önceden oda sıcaklığına getirilmelidir) pastör pipeti yardımıyla yıkandı ve PBS-Tween dolu şale içerisinde 5 dk bekletildi. PBS-Tween içeren şale de en fazla 16 slayt yıkandı. Onaltı slayttan sonra şale içindeki PBS-Tween dökülerek yeni PBS-Tween tamponu konuldu.
- Temiz bir reaksiyon tepsisi alındı ve ilgili reaksiyon alanlarına konjugat (FITC işaretli anti-insan antikorları) 20 µl olacak şekilde pipetlendi.

- Konjugatın pipetlemesi bittikten sonra, yıkama şalesinden slayt alındı. Slaytın arka ve uzun kenarı bir kağıt havlu ile 5 saniye içinde silindi ve hemen reaksiyon tepsisinde ilgili reaksiyon alanına konuldu. BIOCHIP ve konjugat arasında doğru yerleştirme olduğu kontrol edildi. Bu aşamadan sonra slaytlar ışıktan korundu. Karanlık ortamda ve oda ısısında (+18<sup>0</sup>C -+25<sup>0</sup>C) 30 dakika inkübe edildi.
- İnkübasyon sonrası slaytlar PBS-Tween ile (önceden oda sıcaklığına getirilmelidir) ile pastör pipeti yardımıyla yıkandı ve içine yeni PBS-Tween konulmuş şale içerisinde 5 dk bekletildi. Onaltı slayttan sonra şale içindeki PBS-Tween dökülerek yeni PBS-Tween tamponu konuldu.
- Lameller üzerine embedding medium (gliserol)'dan, her bir reaksiyon alanına en fazla 10 µl (kırmızı mercimek büyüklüğünde) damlatıldı.
- Yıkama şalesinden slayt alındı. Slaytın arka tarafı, dört kenarı ve reaksiyon alanların çevresi, reaksiyon alanına değdirilmeden, bir kağıt havlu ile silindi ve slayt BIOCHIP alanları aşağı bakacak şekilde lamel üzerine yerleştirildi. Yanlış bir yerleştirme olursa, slayt tekrar PBS-Tween bulunan şale içine konularak lamelin ayrılması sağlandı. Kapatma işlemi bundan sonra tekrarlandı.
- Hazırlanan slaytlar, 490 nm mavi floresan ışık altında mikroskopta incelendi.

### 3.2.1.5. Değerlendirme

Nükleer antijenlere karşı antikorları (ANA), insan epitelyum hücreleri (HEp-20-10) ve primat karaciğer hücrelerinde, belirli paternler ile ilişkili farklı floresans paternleri gösterebilir.

| <b>IgG reaksiyonu</b>                                                    | <b>Değerlendirme</b>                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1:100 dilusyonda hücre çekirdeğinde spesifik bir floresans saptanmadıysa | Negatif. Hasta örneğinde hücre çekirdeğine karşı antikor saptanmamıştır.                  |
| 1: 100 dilusyonda spesifik bir floresans saptandıysa (pozitif reaksiyon) | Pozitif. Hasta örneğinde hücre çekirdeğine karşı antikor saptanmıştır. Patern belirlenir. |

| Flourescence at |          |          |          | Antibody Titer |
|-----------------|----------|----------|----------|----------------|
| 1:10            | 1:100    | 1:1000   | 1:10000  |                |
| weak            | Negative | negative | negative | 1:10           |
| moderate        | negative | negative | negative | 1:32           |
| Strong          | weak     | negative | negative | 1:100          |
| Strong          | moderate | negative | negative | 1:320          |
| Strong          | strong   | weak     | negative | 1:1000         |
| Strong          | strong   | moderate | negative | 1:3200         |
| Strong          | strong   | strong   | weak     | 1:10000        |
| ⋮               | ⋮        | ⋮        | ⋮        | ⋮              |

### 3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Çalışmada tanımlayıcı (demografik) istatistikler ve diğer değerler tablolar ile raporlanmıştır. Kategorik değişkenlere ilişkin istatistikler sayı ve yüzdeler ile; sürekli değişkenlere ilişkin istatistikler ise dağılım yapısına bağlı olarak ortalama, standart sapma, medyan (ortanca), minimum ve maksimum değerler ile sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile araştırılmıştır. Dağılım yapısına göre hasta ve kontrol grupları arasındaki farklar İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi (bağımsız gruplarda t testi) ya da Mann-Whitney U testi ile incelenmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkileri araştırmak için Ki-kare analizinden faydalanılmıştır. Beklenen değeri 5'ten küçük olan hücrelerin oranı %20'den fazla olan kıkare testi sonuçları için dört gözlü tablolarda Fisher's Exact Test değerleri, çok gözlü tablolarda ise likelihood ratio değerleri verilmiştir.

İstatistiksel analizlerde IBM SPSS Statistics (Versiyon 21) programından faydalanılmıştır. Analizlerde anlamlılık düzeyi %95 olarak alınmış ve p değeri 0.05'e eşit ve küçük olan sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı olarak yorumlanmıştır.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 110 kişi alınmıştır. Bu kişilerin 50'si Sjögren sendromlu/hasta grubunda, 50'si kontrol grubunda yer almakta olup diğer 10 kişinin IgG4 ilişkili hastalığa sahip bireyler olduğu bilinmektedir. Çalışma örneklemini genel olarak incelendiğinde yaş ortalamasının 43.71 ve standart sapmasının 13.04 olduğu ve yaşların 10 ile 81 arasında değiştiği görülmektedir. Çalışmaya alınan kişilerin %96.4'ü (106 kişi) kadınlardan, %3.6'sı (4 kişi) erkeklerden oluşmaktadır. Erkeklerin 1'i hasta, 1'i kontrol ve 2'si IgG4 ilişkili hastalık grubunda yer almaktadır.

Hasta grubu ayrı olarak incelendiğinde yaş ortalamasının 48.72 ve standart sapmasının 13.47 olduğu görülmektedir. Hastaların %76'sı (38 kişi) evli, %10'u (5 kişi) dul ve %14'ü (7 kişi) bekardır. Eğitim durumlarına göre hastaların çoğunluğu (%38) ilkokul mezunu iken okuma yazma bilmeyenlerin oranı %2 (1 kişi), üniversite mezunlarının oranı ise %22 (11 kişi)'dir. Hasta grubundaki 49 kadının 34'ü (%69.4) ev hanımı, 7'si (%14.3) emekli ve 8'i (%16.3) çalışandır.

Kontrol grubunda yaş ortalaması 38.2 ve standart sapması 10.13'tür. Bu grubunun %52'si (26 kişi) evli, %42'si (21 kişi) dul ve %3'ü bekarlardan oluşmaktadır. Eğitim düzeyi açısından incelendiğinde grubun %12'sinin ortaokul ve altı düzeyde, %46'sının lise ve %42'sinin üniversite düzeyinde eğitime sahip oldukları görülmektedir.

IgG4 ilişkili hastalığı olanlar grubu incelendiğinde ise yaş ortalamasının 46.87 ve standart sapmasının 14.27 olduğu görülmektedir. Bu gruptaki bireylerin %80.0'ini (8 kişi) kadınlar, %20.0'sini (2 kişi) ise erkekler oluşturmaktadır. Yine bu gruptaki 5 kişi (62.5) ilkokul mezunu iken 3 kişi (%37.5) üniversite mezunudur.

Tablo 4.1'de gruplara ilişkin tanımlayıcı istatistikler detaylı olarak yer almaktadır.

**Tablo 4.1.** Tanımlayıcı istatistikler

|                   |                              | Hasta Grubu<br>(Sjögren sendrom)<br>(n=50) |                          | Kontrol Grubu<br>(n=50)       |                          | IgG4 İlişkili<br>Hastalık Grubu<br>(n=9) |                          |
|-------------------|------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------|--------------------------|------------------------------------------|--------------------------|
|                   |                              | Ortalama<br>(± Std.<br>Sapma)              | Medyan<br>(Min-<br>Maks) | Ortalama<br>(± Std.<br>Sapma) | Medyan<br>(Min-<br>Maks) | Ortalama<br>(± Std.<br>Sapma)            | Medyan<br>(Min-<br>Maks) |
| Yaş               |                              | 48.72<br>(13.47)                           | 49.5<br>(21-81)          | 38.20<br>(10.13)              | 36.0<br>(10-61)          | 46.87<br>(14.27)                         | 50.5<br>(23-64)          |
|                   |                              | Sayı (n)                                   | Yüzde<br>(%)             | Sayı (n)                      | Yüzde<br>(%)             | Sayı (n)                                 | Yüzde<br>(%)             |
| Cinsiyet          | Kadın                        | 49                                         | 98.0                     | 49                            | 98.0                     | 8                                        | 80.0                     |
|                   | Erkek                        | 1                                          | 2.0                      | 1                             | 2.0                      | 2                                        | 20.0                     |
| Medeni<br>Durum   | Evli                         | 38                                         | 76.0                     | 26                            | 52.0                     | 4                                        | 50.0                     |
|                   | Bekar                        | 7                                          | 14.0                     | 3                             | 6.0                      | 3                                        | 37.5                     |
|                   | Dul                          | 5                                          | 10.0                     | 21                            | 42.0                     | 1                                        | 12.5                     |
| Eğitim<br>Düzeyi  | Okuma<br>Yazma<br>Yok        | 1                                          | 2.0                      | 0                             | 0.0                      | 0                                        | 0.0                      |
|                   | İlkokul                      | 19                                         | 38.0                     | 2                             | 4.0                      | 5                                        | 62.5                     |
|                   | Ortaokul                     | 9                                          | 18.0                     | 4                             | 8.0                      | 0                                        | 0.0                      |
|                   | Lise                         | 10                                         | 20.0                     | 23                            | 46.0                     | 0                                        | 0.0                      |
|                   | Üniversite                   | 11                                         | 22.0                     | 21                            | 42.0                     | 3                                        | 37.5                     |
| Çalışma<br>Durumu | Çalışmıyor<br>(Ev<br>Hanımı) | 34                                         | 68.0                     | 4                             | 8.0                      | 5                                        | 62.5                     |
|                   | Çalışıyor                    | 9                                          | 18.0                     | 45                            | 90.0                     | 3                                        | 37.5                     |
|                   | Emekli                       | 7                                          | 14.0                     | 1                             | 2.0                      | 0                                        | 0.0                      |

Hasta ve kontrol grubu arasında yaş açısından farklılık olup olmadığını test etmek için öncelikle yaş değişkeninin normal dağılıma uygunluğu test edilmiştir. Kolmogorov-Smirnov testi sonucunda yaşın normal dağıldığı görülmüştür (Kolmogorov-Smirnov değeri=0.083,  $p>0.05$ ). Normal dağılım varsayımı yerine geldiği için iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (bağımsız gruplarda t testi) kullanılmış ve sonuçlar Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.2.** Yaşların gruplara göre dağılımının incelenmesi

|     | Hasta Grubu                  | Kontrol Grubu                | %95 Güven Aralığı |           |        |        |
|-----|------------------------------|------------------------------|-------------------|-----------|--------|--------|
|     | Ortalama ( $\pm$ Std. Sapma) | Ortalama ( $\pm$ Std. Sapma) | Alt Sınır         | Üst Sınır | t değ. | p değ. |
| Yaş | 48.72 (13.47)                | 38.20 (10.13)                | 5.78              | 15.26     | 4.413  | 0.001* |

\* $p<0.05$

Hasta grubunda yaş ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksek görülmektedir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

IgG4 değerleri ile gruplar arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmak için ki-kare testinden faydalanılmıştır (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** IgG4 değerlerinin gruplara göre dağılımı

|                                       | Grup                                     |               |               |               |               |               | Toplam |
|---------------------------------------|------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------|
|                                       | Hasta Grubu (Sjögren Sendromlu Hastalar) |               |               | Kontrol Grubu |               |               |        |
|                                       | Sayı                                     | Satır Yüzdesi | Sütun Yüzdesi | Sayı          | Satır Yüzdesi | Sütun Yüzdesi |        |
| Normal (39.2-864)                     | 46                                       | 48.4          | 92.0          | 49            | 51.6          | 98.0          | 95     |
| Yüksek (>864)                         | 4                                        | 80.0          | 8.0           | 1             | 20.0          | 2.0           | 5      |
| Likelihood Ratio=2.022 p değeri=0.155 |                                          |               |               |               |               |               |        |

Tablo 4.3'te görüldüğü üzere hasta grubunda IgG4 düzeyi yüksek olanların oranı %8 (4 kişi) iken kontrol grubunda bu oran %2'dir. Ancak IgG4 düzeyleri ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Sjogren sendromlu hastaların laboratuvar testlerine ilişkin sonuçlar Tablo 4.4'te yer almaktadır.

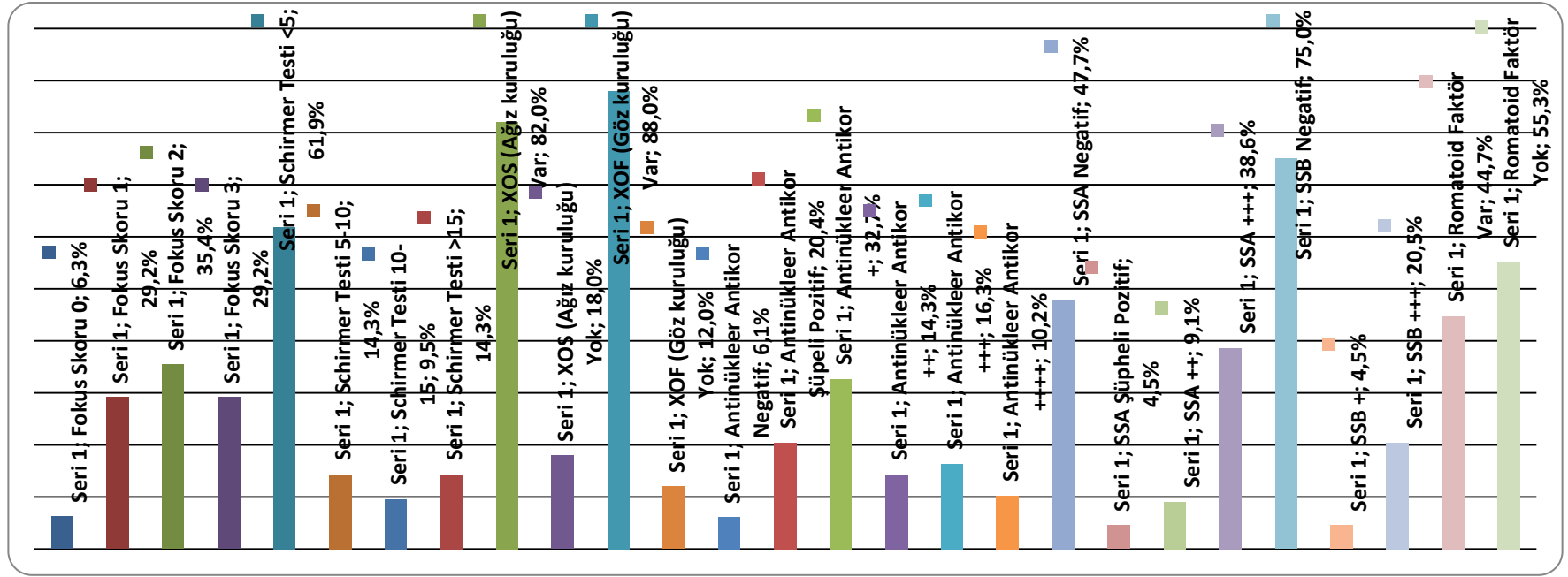
**Tablo 4.4.** Sjögren Sendromlu Hastaların Laboratuvar Sonuçları

|                  | <b>n</b> | <b>Ortalama (<math>\pm</math> Std. Sapma)</b> | <b>Medyan (Min-Maks)</b>     |
|------------------|----------|-----------------------------------------------|------------------------------|
| <b>ESR</b>       | 49       | 29.86 (14.81)                                 | 29.0 (7-71)                  |
| <b>CRP</b>       | 48       | 4.32 (3.39)                                   | 3.30 (1-21)                  |
| <b>Hb</b>        | 49       | 12.63 (1.34)                                  | 12.7 (8.40-15.40)            |
| <b>Plt</b>       | 49       | 255520,41 (60872.40)                          | 253500.0 (130900.0-383000.0) |
| <b>WBC</b>       | 49       | 6177.96 (1788.49)                             | 5980.0 (2970.0-11710.0)      |
| <b>AST</b>       | 41       | 26.05 (8.98)                                  | 24.0 (15.0-49.0)             |
| <b>ALT</b>       | 47       | 24.36 (16.46)                                 | 18.0 (9.0-93.0)              |
| <b>Kreatinin</b> | 48       | 0.63 (0.11)                                   | 0.60 (0.44-1.00)             |

Tablo 4 incelendiğinde Sjögren sendromuna sahip hastaların hemogloblin düzeyleri ortalama 12.63 civarında 1.34 standart sapma ile dağıldığı görülmektedir. Bu gruptaki bireylerin laboratuvar sonuçlarına ilişkin değerlerin

dağılımları incelendiğinde ESR (Kolmogorov-Smirnov değeri=0.117,  $p>0.05$ ), Hemoglobin (Kolmogorov-Smirnov değeri=0.094,  $p>0.05$ ), Beyaz küre (Kolmogorov-Smirnov değeri=0.127,  $p>0.05$ ) ve AST (Kolmogorov-Smirnov değeri=0.123,  $p>0.05$ ) değerlerinin normal dağılım gösterdiği, diğer değerlerin ise daha çarpık bir yapıda oldukları görülmektedir. ALT değeri 9 ile 93 arasında değişmekte olup ortanca değeri 18.0 bulunmuştur.

Hastaların ayrıca muayene ve test sonuçları Şkil 4.1’de görsel olarak sunulmuştur. Grafikte dikkat çeken noktalardan birisi Schirmer testi sonucu 5 mm’in altında olan hastaların oranının diğerlerine göre yüksek (%61.9) olmasıdır. Hastaların %88’i göz kuruluşundan, %82’si ağız kuruluşundan şikayetçidir. Antinükleer antikoru negatif olan hastaların oranı %6.1 ve şüpheli pozitiflerin oranı %20.4 iken farklı derecelerde pozitif olanlarda %73.5 gibi yüksek bir oran dikkati çekmektedir. SS-A sonucu negatif olan hasta sayısı 21 (%47.7), SS-B sonucu negatif olan hastaların sayısı 33 (%75.0) bulunmuştur. (Tablo 4.5)



Şekil 4.1. Sjögren Sendromlu Hastaların Sonuçları

**Tablo 4.5.** Sjögren Sendromlu Hastaların Sonuçları

|                            |                        | Sayı (n) | Yüzde (%) |
|----------------------------|------------------------|----------|-----------|
| <b>Fokus Skoru</b>         | <b>0</b>               | 3        | 6.3       |
|                            | <b>1</b>               | 14       | 29.2      |
|                            | <b>2</b>               | 17       | 35.4      |
|                            | <b>3</b>               | 14       | 29.2      |
| <b>Schirmer Testi</b>      | <b>&lt;5</b>           | 26       | 61.9      |
|                            | <b>5-10</b>            | 6        | 14.3      |
|                            | <b>10-15</b>           | 4        | 9.5       |
|                            | <b>&gt;15</b>          | 6        | 14.3      |
| <b>XOS (Ağız kuruluğu)</b> | <b>Var</b>             | 41       | 82.0      |
|                            | <b>Yok</b>             | 9        | 18.0      |
| <b>XOF (Göz kuruluğu)</b>  | <b>Var</b>             | 44       | 88.0      |
|                            | <b>Yok</b>             | 6        | 12.0      |
| <b>Antinükleer Antikor</b> | <b>Negatif</b>         | 3        | 6.1       |
|                            | <b>Şüpheli Pozitif</b> | 10       | 20.4      |
|                            | <b>+</b>               | 16       | 32.7      |
|                            | <b>++</b>              | 7        | 14.3      |
|                            | <b>+++</b>             | 8        | 16.3      |
|                            | <b>++++</b>            | 5        | 10.2      |
| <b>SSA</b>                 | <b>Negatif</b>         | 21       | 47.7      |
|                            | <b>Şüpheli Pozitif</b> | 2        | 4.5       |
|                            | <b>++</b>              | 4        | 9.1       |
|                            | <b>+++</b>             | 17       | 38.6      |
| <b>SSB</b>                 | <b>Negatif</b>         | 33       | 75.0      |
|                            | <b>+</b>               | 2        | 4.5       |
|                            | <b>+++</b>             | 9        | 20.5      |
| <b>Romatoid Faktör</b>     | <b>Pozitif</b>         | 17       | 44.7      |
|                            | <b>negatif</b>         | 21       | 55.3      |

Çalışmada incelenen bir diğer konu ise muayene, test ve laboratuvar sonuçlarının IgG4 ilişkili hastalık ile Sjögren sendromlu hastalık grupları arasında istatistiksel açıdan farklılık gösterip göstermediğini belirlemektir. IgG4 ilişkili hastalık grubunda bulunan birey sayısı az olması nedeniyle non-parametrik yöntem olan Mann-Whitney U testinden yararlanılmıştır ve sonuçlar Tablo 4.6’da özetlenmiştir.

**Tablo 4.6.** Laboratuvar sonuçlarının gruplara göre dağılımının incelenmesi

|           | Sjögren Sendromlu Hastalar    |                             | IgG4 İlişkili Hastalar        |                              |                   |        |
|-----------|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------|--------|
|           | Ortalama<br>(± Std.<br>Sapma) | Medyan<br>(Min-Maks)        | Ortalama<br>(± Std.<br>Sapma) | Medyan<br>(Min-Maks)         | Mann-Whitney<br>U | P değ. |
| ESR       | 29.86<br>(14.81)              | 29.0<br>(7-71)              | 69.17<br>(25.69)              | 74.50<br>(29-98)             | 30.0              | 0.001* |
| CRP       | 4.32<br>(3.39)                | 3.3<br>(1-21)               | 8.57<br>(4.84)                | 8.05<br>(3-15)               | 55.5              | 0.012* |
| Hb        | 12.63<br>(1.34)               | 12.7<br>(8.4-15.4)          | 12.66<br>(0.38)               | 12.70<br>(12.10-13.00)       | 121.0             | 0.977  |
| Plt       | 255520.41<br>(60872.40)       | 253500.0<br>(130900-383000) | 268800.00<br>(106191.97)      | 297600.00<br>(100900-391400) | 98.0              | 0.485  |
| WBC       | 6177.96<br>(1788.49)          | 5980.0<br>(2970-11710)      | 7250.00<br>(3169.41)          | 7030.00<br>(2920-10920)      | 91.5              | 0.366  |
| Kreatinin | 0.63<br>(0.11)                | 0.60<br>(0.44-1.00)         | 0.75<br>(0.39)                | 0.54<br>(0.51-1.42)          | 112.5             | 0.825  |
| AST       | 26.05<br>(8.98)               | 24.0<br>(15-49)             | 55.20<br>(68.36)              | 23.00<br>(19-177)            | 84.0              | 0.537  |
| ALT       | 24.36<br>(16.46)              | 18.0<br>(9-93)              | 37.80<br>(48.29)              | 18.00<br>(11-124)            | 114.5             | 0.928  |
| ALP       | 84.35<br>(32.93)              | 74.0<br>(44-198)            | 202.80<br>(293.78)            | 75.00<br>(56-728)            | 93.0              | 0.820  |
| GGT       | 33.86<br>(26.85)              | 22.0<br>(8.0-163.0)         | 105.80<br>(193.57)            | 21.00<br>(14-452)            | 64.0              | 0.789  |
| Nötrofil  | 3625.53<br>(1265.61)          | 3450<br>(1700-7500)         | 3043.33<br>(1066.04)          | 3220.00<br>(1900-4010)       | 45.5              | 0.584  |
| Lenfosit  | 2193.10<br>(803.71)           | 2190<br>(880-4400)          | 670.00<br>(14.14)             | 670.00<br>(660-680)          | 0.0               | 0.004* |

\*p<0.05

IgG4 ilişkili hastalık ile Sjögren Sendromlu hastalık grupları arasında ESR, CRP ve Lenfosit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ). Tablo 6 incelendiğinde Sjögren sendromlu hastaların ESR değerlerinin ortancasının (29.86) IgG4 ilişkili hastalığa sahip grubun ortancasından (74.5) oldukça düşük olduğu ve bu farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu ( $p<0.05$ ) yorumu rahatlıkla yapılabilir. Benzer şekilde CRP değerlerindeki Sjögren sendromlu hastalarda IgG4 ilişkili hastalığa sahip bireylerden anlamlı düzeyde düşük olduğu söylenilebilir. Bir başka anlamlı farklılık tespit edilen Lenfosit değerleri içinse Sjögren sendromlu hastaların daha yüksek lenfosit değerlerine sahip olduğu görülmektedir. Hemogloblin, Trombosit, beyaz küre, kreatinin, AST, ALT, ALP, GGT ve nötrofil değerleri ise IgG4 ilişkili hastalık ile Sjögren Sendromlu hastalık grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4.7.** Hasta sonuçların gruplara göre dağılımı

|                 |         | Sjögren Sendromlu Hastalar |                  |                  | IgG4 İlişkili Hastalar |                  |                  | Ki-kare    | p değ.              |
|-----------------|---------|----------------------------|------------------|------------------|------------------------|------------------|------------------|------------|---------------------|
|                 |         | Say<br>ı                   | Satır<br>Yüzdesi | Sütun<br>Yüzdesi | Say<br>ı               | Satır<br>Yüzdesi | Sütun<br>Yüzdesi |            |                     |
| XOS             | Var     | 41                         | 91.1             | 82.0             | 4                      | 8.9              | 50.0             | 4.061      | 0.066 <sup>F</sup>  |
|                 | Yok     | 9                          | 69.2             | 18.0             | 4                      | 30.8             | 50.0             |            |                     |
| XOF             | Var     | 44                         | 93.6             | 88.0             | 3                      | 6.4              | 37.5             | 11.44<br>4 | 0.004* <sup>F</sup> |
|                 | Yok     | 6                          | 54.5             | 12.0             | 5                      | 45.5             | 62.5             |            |                     |
| Fokus           | 0       | 3                          | 75.0             | 6.3              | 1                      | 25.0             | 50.0             | 4.948      | 0.176               |
|                 | 1       | 14                         | 93.3             | 29.2             | 1                      | 6.7              | 50.0             |            |                     |
|                 | 2       | 17                         | 100.0            | 35.4             | 0                      | 0.0              | 0.0              |            |                     |
|                 | 3       | 14                         | 100.0            | 29.2             | 0                      | 0.0              | 0.0              |            |                     |
| Schirmer        | <5      | 26                         | 92.9             | 61.9             | 2                      | 7.1              | 66.7             | 2.630      | 0.513               |
|                 | 5-10    | 6                          | 100.0            | 14.3             | 0                      | 0.0              | 0.0              |            |                     |
|                 | 10-15   | 4                          | 80.0             | 9.5              | 1                      | 20.0             | 33.3             |            |                     |
|                 | >15     | 6                          | 100.0            | 14.3             | 0                      | 0.0              | 0.0              |            |                     |
| ANA             | Negatif | 3                          | 50.0             | 6.1              | 3                      | 50.0             | 50.0             | 9.874      | 0.079 <sup>L</sup>  |
|                 | Şüpheli | 10                         | 90.9             | 20.4             | 1                      | 9.1              | 16.7             |            |                     |
|                 | +       | 16                         | 94.1             | 32.7             | 1                      | 5.9              | 16.7             |            |                     |
|                 | ++      | 7                          | 100.0            | 14.3             | 0                      | 0.0              | 0.0              |            |                     |
|                 | +++     | 8                          | 100.0            | 16.3             | 0                      | 0.0              | 0.0              |            |                     |
|                 | ++++    | 5                          | 83.3             | 10.2             | 1                      | 16.7             | 16.7             |            |                     |
| SS-A            | Negatif | 21                         | 84.0             | 47.7             | 4                      | 16.0             | 66.7             | 3.166      | 0.367               |
|                 | Şüpheli | 2                          | 66.7             | 4.5              | 1                      | 33.3             | 16.7             |            |                     |
|                 | ++      | 4                          | 100.0            | 9.1              | 0                      | 0.0              | 0.0              |            |                     |
|                 | +++     | 17                         | 94.4             | 38.6             | 1                      | 5.6              | 16.7             |            |                     |
| SS-B            | Negatif | 33                         | 86.8             | 75.0             | 5                      | 13.2             | 83.3             | 7.308      | 0.063               |
|                 | Şüpheli | 0                          | 0.0              | 0.0              | 1                      | 100.             | 16.7             |            |                     |
|                 | +       | 2                          | 100.0            | 4.5              | 0                      | 0.0              | 0.0              |            |                     |
|                 | +++     | 9                          | 100.0            | 20.5             | 0                      | 0.0              | 0.0              |            |                     |
| Romatoid Faktör | Negatif | 21                         | 100.0            | 55.3             | 0                      | 0.0              | 0.0              | 2.327      | 0.219 <sup>F</sup>  |
|                 | Pozitif | 17                         | 89.5             | 44.7             | 2                      | 10.5             | 100.0            |            |                     |

<sup>L</sup>Likelihood Ratio<sup>F</sup>Fisher's Exact Test

\*P&lt;0.05

Tablo 4.7’de görüldüğü üzere hastalık grupları ile göz kuruluğu (XOF) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $p<0.05$ ). Sütun yüzdesi incelendiğinde de görüleceği üzere Sjögren sendromlu hastaların %88’inde göz kuruluğu varken, IgG4 ilişkili hastalığı olan bireylerin %37.5’inde göz kuruluğu bulunmaktadır. Diğer değişkenler ile hastalık grupları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p>0.05$ ). Tabloda satır yüzdesi olarak belirtilen yüzdelere; satırlarda yer alan her bir değişkenin kendi kategorisi içinde hastalık gruplarının yüzdesini ifade etmektedir. Örneğin SSA negatif olan 25 kişinin %84’ü Sjögren sendromlu hastalardan, %16’sı IgG4 ilişkili hastalığı bulunan bireylerden oluşmaktadır. Sütun yüzdesi ise hastalık gruplarından herhangi birisi içinde satırlarda yer alan herhangi bir değişkene ilişkin kategorilerin yüzdesini ifade etmektedir. Buna örnek olarak da Sjögren sendromlu hastalar içinde SS-A sonucu negatif olanların oranı 47.7 iken, IgG4 ilişkili hastalığı bulunan bireylerin içinde SS-A sonucu negatif olanların oranı %66.7’dir. Tablo da Romatoid faktör varlığının hastalık grubu ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olmadığı görülmüştür ( $p>0.05$ ). Burada IgG4 ilişkili hastalığa sahip sadece 2 hastanın romatoid faktöre ilişkin bilgisinin olması bir kısıt olarak görülmektedir.

Tablo 4.8’de ise hastalık grupları ile IgG4 düzeyleri arasında istatistiksel bir ilişki olup olmadığı incelenmiş ve istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmuştur. ( $p<0.05$ ) Sütun yüzdeleri ile ifade edilecek olursa Sjögren sendromlu hastaların çoğunda (%92) IgG4 düzeyi normal iken IgG4 ilişkili hastalığı olanların çoğunda (%77.8) IgG4 düzeyinin yüksek olması dikkat çekicidir. Ayrıca satır yüzdeleri ile irdelendiğinde görüleceği üzere IgG4 düzeyi yüksek olan bireylerin %36.4’ü Sjögren sendromlu hasta, %63.6’sı ise IgG4 ilişkili hastalığa sahip bireylerdir.

**Tablo 4. 8.** IgG4 değerlerinin hastalık gruplarına göre dağılımı

|                                                       | Grup                       |               |               |                        |               |               | Toplam |
|-------------------------------------------------------|----------------------------|---------------|---------------|------------------------|---------------|---------------|--------|
|                                                       | Sjögren Sendromlu Hastalar |               |               | IgG4 İlişkili Hastalar |               |               |        |
|                                                       | Sayı                       | Satır Yüzdesi | Sütun Yüzdesi | Sayı                   | Satır Yüzdesi | Sütun Yüzdesi |        |
| Normal (39.2-864)                                     | 46                         | 95.8          | 92.0          | 2                      | 4.2           | 22.2          | 48     |
| Yüksek (>864)                                         | 4                          | 36.4          | 8.0           | 7                      | 63.6          | 77.8          | 11     |
| Likelihood Ratio=19.349 p değeri <sup>f</sup> =0.001* |                            |               |               |                        |               |               |        |

<sup>f</sup>Fisher's Exact Test

\*p&lt;0.05

**Tablo 4.9.** Semptom ve Bulguların Hastalık Gruplarına Göre Dağılımı

|                  |     | Sjögren Sendromlu |               |               | IgG4 İlişkili Hastalar |               |               | Ki-<br>kare | p değ.              |
|------------------|-----|-------------------|---------------|---------------|------------------------|---------------|---------------|-------------|---------------------|
|                  |     | Sayı              | Satır Yüzdesi | Sütun Yüzdesi | Sayı                   | Satır Yüzdesi | Sütun Yüzdesi |             |                     |
| Tükrük           | Var | 9                 | 75.0          | 18.0          | 3                      | 25.0          | 37.5          | 1.598       | 0.342 <sup>F</sup>  |
|                  | Yok | 41                | 89.1          | 82.0          | 5                      | 10.9          | 62.5          |             |                     |
| Besinde Sıkma    | Var | 23                | 92.0          | 46.0          | 2                      | 8.0           | 25.0          | 1.240       | 0.445 <sup>F</sup>  |
|                  | Yok | 27                | 81.8          | 54.0          | 6                      | 18.2          | 75.0          |             |                     |
| Burunda Kuru     | Var | 17                | 94.4          | 34.7          | 1                      | 5.6           | 12.5          | 1.568       | 0.414 <sup>F</sup>  |
|                  | Yok | 32                | 82.1          | 65.3          | 7                      | 17.9          | 87.5          |             |                     |
| Kuru Öksürük     | Var | 13                | 92.9          | 26.0          | 1                      | 7.1           | 12.5          | 0.686       | 0.665 <sup>F</sup>  |
|                  | Yok | 37                | 84.1          | 74.0          | 7                      | 15.9          | 87.5          |             |                     |
| Ciltte Kuruluk   | Var | 25                | 96.2          | 50.0          | 1                      | 3.8           | 12.5          | 3.921       | 0.063 <sup>F</sup>  |
|                  | Yok | 25                | 78.1          | 50.0          | 7                      | 21.9          | 87.5          |             |                     |
| Raynaud Fenomeni | Var | 12                | 100.0         | 24.5          | 0                      | 0.0           | 0.0           | 2.482       | 0.182 <sup>F</sup>  |
|                  | Yok | 37                | 82.2          | 75.5          | 8                      | 17.8          | 100.0         |             |                     |
| Cilt şikayetleri | Var | 23                | 92.0          | 46.0          | 2                      | 8.0           | 25.0          | 1.240       | 0.445 <sup>F</sup>  |
|                  | Yok | 27                | 81.8          | 54.0          | 6                      | 18.2          | 75.0          |             |                     |
| Ateş             | Var | 11                | 78.6          | 22.0          | 3                      | 21.4          | 37.5          | 0.905       | 0.385 <sup>F</sup>  |
|                  | Yok | 39                | 88.6          | 78.0          | 5                      | 11.4          | 62.5          |             |                     |
| Kilo Kaybı       | Var | 5                 | 71.4          | 10.0          | 2                      | 28.6          | 25.0          | 1.462       | 0.245 <sup>F</sup>  |
|                  | Yok | 45                | 88.2          | 90.0          | 6                      | 11.8          | 75.0          |             |                     |
| Halsizlik        | Var | 40                | 88.9          | 80.0          | 5                      | 11.1          | 62.5          | 1.215       | 0.361 <sup>F</sup>  |
|                  | Yok | 10                | 76.9          | 20.0          | 3                      | 23.1          | 37.5          |             |                     |
| Allerji          | Var | 12                | 85.7          | 24.0          | 2                      | 14.3          | 25.0          | 0.004       | 1.000 <sup>F</sup>  |
|                  | Yok | 38                | 86.4          | 76.0          | 6                      | 13.6          | 75.0          |             |                     |
| Artralji         | Var | 45                | 95.7          | 90.0          | 2                      | 4.3           | 25.0          | 18.959      | 0.001 <sup>*F</sup> |
|                  | Yok | 5                 | 45.5          | 10.0          | 6                      | 54.5          | 75.0          |             |                     |
| Artrit           | Var | 2                 | 100.0         | 4.1           | 0                      | 0.0           | 0.0           | 0.338       | 1.000 <sup>F</sup>  |
|                  | Yok | 47                | 85.5          | 95.9          | 8                      | 14.5          | 100.0         |             |                     |

<sup>F</sup>Fisher's Exact Test

\*p&lt;0.05

Tablo 4.9’da çeşitli özelliklerin/belirtilerin her iki hastalık grubu arasında anlamlı farklılık gösterip göstermediği Ki-kare analizi ile incelenmiştir. Buna göre artralji varlığı Sjögren Sendromlu hastalar ile IgG4 ilişkili hastalığı olanlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık göstermektedir ( $p<0.05$ ). Sütun yüzdeleri incelendiğinde Sjögren sendromlu hastaların çoğunluğunda (%90.0) artralji mevcutken IgG4 ilişkili hastalığı olanların çoğunda (%75.0) artralji görülmemektedir. Kuru öksürük, tükürük bezinde şişme gibi diğer tüm durumlar iki hastalık grubunda da benzer dağılım göstermektedir.

Tablo 8’deki satır yüzdeleri özetlenecek olursa: Tükürük bezinde şişme olanların % 75.0’i, burunda kuruluk olanların %94.4’ü, kuru öksürüğü olanların %92.9’u, ciltte kuruluğu olanların %96.2’si, Raynaud fenomeni olanların tamamı (%100.0), cilt şikayetleri olanların %92.0’si, ateşi olanların %78.6’sı, kilo kaybı olanların %71.4’ü, halsizlik olanların %88.9’u, alerjisi olanların %85.7’si, artraljisi olanların %95.7’si ve artriti olanların tamamı (%100) Sjögren sendromlu hastalardan oluşmaktadır.

Hasta ve kontrol grubu arasında IFA yöntemi ile elde edilen ANA sonuçları açısından ilişki olup olmadığı incelenmiş ve analiz sonuçları Tablo 9’da gösterilmiştir. Buna göre ANA sonuçları hasta ve kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermektedir ( $p<0.05$ ). Sjögren sendromlu hastaların çoğunluğunda (%57.2) ANA sonucu pozitif iken, Kontrol grubunda çoğunluğun (%76.0) ANA sonucu negatif bulunmuştur. IgG4 ilişkili hastalığı olanların %30’unda ANA pozitif saptanmıştır. Ana sonucu zayıf pozitif çıkanların

%61.5'ini Sjögren sendromlu hastalar %38.5'ini ise kontrol grubu oluşturmaktadır.

**Tablo 4.9.** ANA sonuçlarının hasta (Sjögren) ve kontrol grubuna göre dağılımının incelenmesi

|     |               | Sjögren Sendromlu Hastalar |               |               | Kontrol Grubu |               |               | Ki-kare | p değ. |
|-----|---------------|----------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------|--------|
|     |               | Sayı                       | Satır Yüzdesi | Sütun Yüzdesi | Sayı          | Satır Yüzdesi | Sütun Yüzdesi |         |        |
| ANA | Negatif       | 13                         | 25.5          | 26.5          | 38            | 74.5          | 76.0          | 25.540  | 0.001* |
|     | Pozitif       | 28                         | 80.0          | 57.2          | 7             | 20.0          | 14.0          |         |        |
|     | Zayıf Pozitif | 8                          | 61.5          | 16.3          | 5             | 38.5          | 10.0          |         |        |

\*p<0.05

Benzer şekilde iki hasta grubu (Sjögren ve IgG4 ilişkili hastalık) açısından ANA sonuçları Tablo 4.10'da değerlendirilmiş ve hastalık grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0.05). Satır yüzdelere bakılacak olursa; ANA negatif sonuca sahip olan bireylerin %65.0'i Sjögren sendromlu hastalardan %35.0'i IgG4 ilişkili hastalığı olan bireylerden oluşmaktadır. ANA sonucu pozitif olanlarınsa %90.3'ü Sjögren sendromlu %9.7'si IgG4 ilişkili hastalığa sahip bireylerdir.

**Tablo 4.10.** ANA sonuçlarının Sjögren ve IgG4 ilişkili hastalık gruplarına göre dağılımının incelenmesi

|     |               | Sjögren Sendromlu Hastalar |               |               | IgG4 İlişkili Hastalık Grubu |               |               | Ki-kare | p değ.              |
|-----|---------------|----------------------------|---------------|---------------|------------------------------|---------------|---------------|---------|---------------------|
|     |               | Sayı                       | Satır Yüzdesi | Sütun Yüzdesi | Sayı                         | Satır Yüzdesi | Sütun Yüzdesi |         |                     |
| ANA | Negatif       | 13                         | 65.0          | 26.5          | 7                            | 35.0          | 70.0          | 6.015   | 0.036* <sup>L</sup> |
|     | Pozitif       | 28                         | 90.3          | 57.2          | 3                            | 9.7           | 30.0          |         |                     |
|     | Zayıf Pozitif | 8                          | 100.0         | 16.3          | 0                            | 0.0           | 0.0           |         |                     |

<sup>L</sup>Likelihood Ratio

**Tablo 4.11.** IFA yöntemi ile elde edilen ANA sonuçları ile IgG4 düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

|     |               | IgG4<br>39.2-864 |                  |                  | IgG4<br>>864 |                  |                  | Ki-<br>kare | p<br>değ. |
|-----|---------------|------------------|------------------|------------------|--------------|------------------|------------------|-------------|-----------|
|     |               | Sayı             | Satır<br>Yüzdesi | Sütun<br>Yüzdesi | Sayı         | Satır<br>Yüzdesi | Sütun<br>Yüzdesi |             |           |
| ANA | Negatif       | 53               | 91.4             | 54.6             | 5            | 8.6              | 41.7             | 0.761       | 0.684     |
|     | Pozitif       | 33               | 86.8             | 34.0             | 5            | 13.2             | 41.7             |             |           |
|     | Zayıf Pozitif | 11               | 84.6             | 11.3             | 2            | 15.4             | 16.6             |             |           |

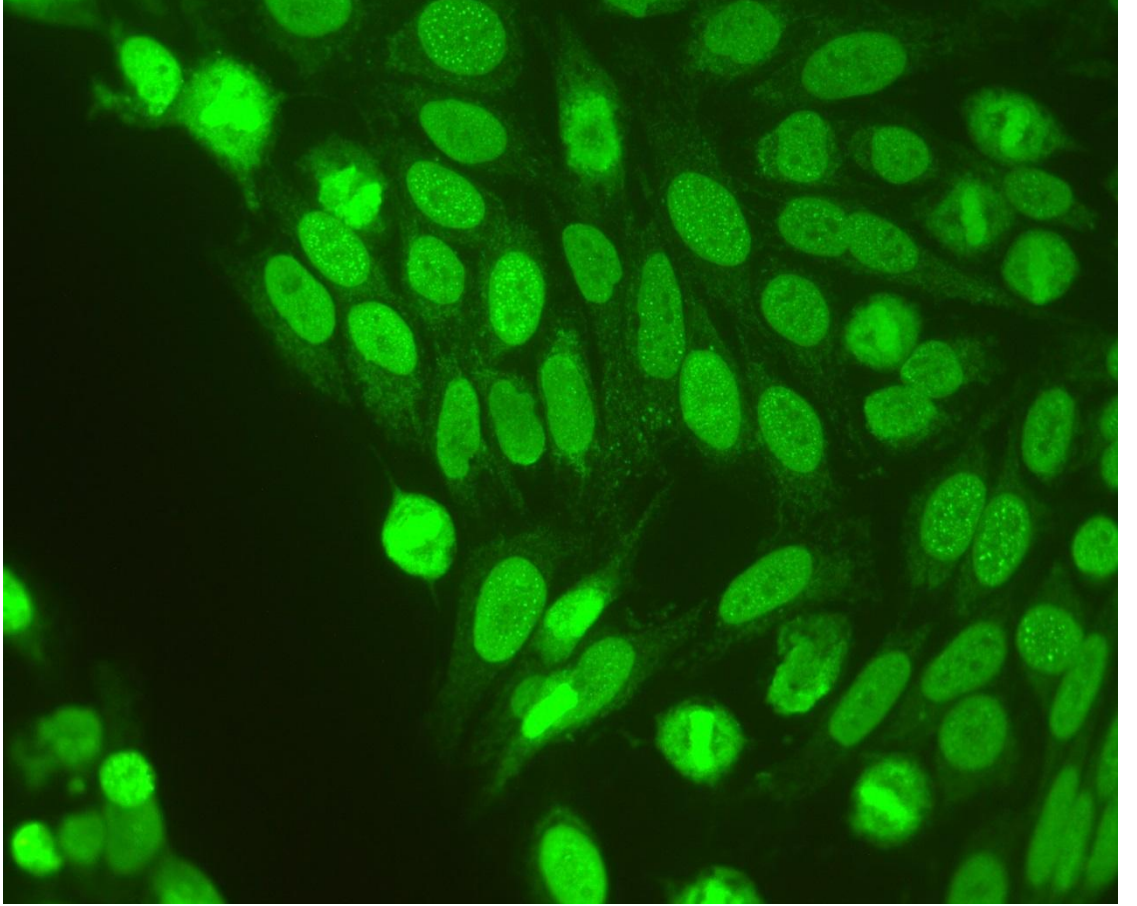
<sup>L</sup>Likelihood Ratio

Çalışmada IFA yöntemi ile elde edilmiş ANA sonuçları ile IgG4 düzeyleri arasında ilişki olup olmadığı incelenmek istenmiştir. Tüm çalışma grubu dikkate alınarak yapılan analizde Tablo 4.11’de görüldüğü üzere bu değişkenler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p>0.05$ ). Sütun yüzdesi göstermektedir ki IgG4 düzeyinin normal olduğu grupta çoğunluğun (%54.6) ANA sonucu negatif bulunmuştur. Hem IgG4 düzeyinin normal olduğu grupta hem de yüksek olduğu grupta da zayıf pozitif ANA sonucuna sahip bireylerin oranı diğerlerine göre düşüktür.

Ayrıca Eliza testi çalışılan antisentromer antikor (ACA) düzeyi; 3 hastada sonuç pozitif çıkmıştır. ACA pozitif çıkan 2 hasta Sjögren Sendromu (%4) diğer hastada IgG4 ilişkili hastadır (%10). Eliza sonucu pozitif çıkan 3 SS hastasının IgG4 düzeyi yüksek değildir.

SS-A ya da SS-B pozitif Sjögren Sendromuna sahip 23 hastanın 3’ünde (%13) IgG4 düzey yüksekliği; SS-A ya da SS-B negatif olan 27 hastanın birinde (%3,7) IgG4 düzeyi yüksekliği mevcuttur.

Aşağıdaki resimde antisentromer antikor pozitif olan bir hastanın immunfloresan görüntüsü mevcuttur (Şekil 4.2).



**Şekil 4.2.** Antisentromer antikor pozitif olan bir hastanın immunfloresan görüntüsü

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

IgG4 ilişkili hastalık; son dekadda yeni tanımlanan bir hastalıktır. IgG4 pozitif lenfoplazmositer hücrelerin dokularda birikmesi, eşlik eden storiform fibrozis, obliteratif flebit ve artmış serum IgG4 düzeyi hastalığın özellikleridir. IgG4 ilişkili hastalık birçok dokuyu tutabilmektedir. Tutulan organlardan birkaçı; pankreas, böbrek, safra yolları, tükürük ve gözyaşı bezleri, böbrek, akciğer, retroperitonyumdur. IgG4 ilişkili hastalık tanısı sıklıkla; eskiden Sjögren Sendromunun alt grubu olarak bilinen Mikulicz Sendromu ve tip 1 otoimmün pankreatite sahip hastalarda konulmaktadır (88,90,91).

Sjögren Sendromu; egzokrin bezlerin lenfositik infiltrasyonu ile karakterize kronik otoimmün bir hastalıktır. Glandüler ve extraglandüler tutulum ile presente olabilir. Tutulan organ benzerliği, hipergamaglobulinemi görülmesi nedeniyle IgG4 ilişkili hastalık ile karışabilmektedir. Eskiden alttipi olarak kabul edilen Mikulicz Sendromu; son zamanlarda IgG4 ilişkili hastalık olarak kabul edilmektedir ve IgG4 ilişkili dakriyoadenit ve siyaloadenit olarak adlandırılmaktadır (1,5).

Sjögren Sendromu'na sahip hastalarda birçok otoantikor saptanmaktadır. Bunlardan birisi antisentromer antikordur. Antisentromer antikor pozitif Sjögren Sendromuna sahip bireyler; artmış extraglandüler sistemik manifestasyon ve lenfoma gelişme riskine sahiptir ve antisentromer antikor pozitif olan Sjögren Sendromlu hastaların Sistemik Skleroz gelişimine hafif bir eğilim gösterdiği

saptanmıştır. ACA pozitif Sjögren Sendromunun; ACA negatif SS ile Sistemik Skleroz arasında klinik bir fenotip olduğu düşünülmektedir (2,3).

Bu çalışmanın amacı Primer Sjögren Sendromu, IgG4 ilişkili hastalığa sahip hastalar ile sağlıklı kontrollerde serumda IgG4 düzeyi ve antisentromer antikor varlığına bakılarak; Sjögren Sendromunda IgG4 düzey yüksekliği ve antisentromer antikor pozitiflik oranını saptamak, IgG4 yüksekliğinin IgG4 ilişkili hastalığa spesifik olup olmadığını araştırmak ve bu hastalıklar arasındaki ilişkiyi saptamaktır.

Çalışmaya alınan 50 Primer Sjögren Sendromu, 10 IgG4 ilişkili hastalığa sahip hasta ve 50 sağlıklı kontrol grubunun serumunda bakılan IgG4 düzeyleri;

SS grubunda 4 hastada (%8), IgG4 hastalık grubunda 7 hastada (%70) IgG4 düzeyi yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda IgG4 düzeyi normal aralığı 39,2 ile 864 mgr/L (3,92-86,4 mg/dl)'dir. Sjögren Sendromuna sahip ve IgG4 düzeyi yüksekliği görülen 4 hastada IgG4 135 mgr/dl'nin altındadır. IgG4 ilişkili hastalığa sahip 10 hastadan IgG4 düzeyi yüksek olan 7 hastadan 4'ünün IgG4 düzeyi 135 mgr/dl üzerindedir.

Kontrol grubundaki hastalardan sadece 1 hastada (%2) IgG4 düzeyi yüksekliği saptanmıştır.

IgG4 düzeyleri ile Sjögren Sendromu ve kontrol gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. ( $p>0.05$ ) Ancak IgG4 ilişkili hastalık ile Primer Sjögren Sendromlu hastalar arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır.

IgG4 ilişkili hastalıkta serum IgG4 düzeyinin tanısal değerini araştıran bir çalışmada; IgG4 ilişkili hastalık sahibi 72 kişinin %65'inde IgG4 yüksekliği saptanmıştır. IgG4 yüksekliği (>135 mg/dl) sensitivitesi %90, spesifitesi %60 olarak belirlenmiştir (192).

Primer Sjögren Sendromuna sahip hastalar ile diğer romatizmal hastalıklardaki IgG4 düzeyini karşılaştıran bir çalışmada;133 Primer Sjögren Sendromlu hastaların 10'unda (%7,5) IgG4 yüksekliği saptanmıştır. Aynı çalışmada 54 Romatid Artritli hastanın 7'sinde (%12,9), 74 Lupus hastasının 8'inde (%10,8), 49 sağlıklı kontrolün 1 tanesinde (%2) IgG4 yüksekliği saptanmıştır.IgG4 yüksek Sjögren Sendromu olan grupta daha düşük ANA pozitifliği, artmış IgG2 ve IgE, IgG4 ilişkili durumlardan olan; otoimmün kolanjit, otoimmün pankreatit ve interstisyel nefrit görülme sıklığı artmıştır. Yüksek IgG4 düzeyi olan gruba dahil olan tükürük bezi biopsisi yapılan 6 hastanın 3'ünde; biopsi örneğinde Ig G4 pozitif plazma hücresi ve IgG4:IgG oranı>%40 saptanmıştır (193).

Çalışmamızda IFA tekniği ile bakılan Antinükleer antikor pozitifliği; IgG4 ilişkili hastanın 3'ünde (%30); Primer Sögren Sendromuna sahip 49 hastanın 36'sında (%73,4) saptanmıştır. Kontrol grubundaki 50 hastanın 11'inde ANA pozitif saptanmıştır (%22).

50 Primer Sjögren Sendromuna sahip olan hastaların IgG4 düzeyi yüksek olan 4 hastadan üçünde ANA pozitifliği saptanmıştır. Bu dört hastanın 3'ünde SS-A ya da SS-B pozitifliği mevcuttur. Primer Sjögren Sendromunda IgG alt

gruplarının üretimini araştıran bir çalışmada; SS-A ya da SS-B negatif grupta IgG4 düzeyleri daha düşük saptanmıştır (194).

Bakılan Antisentromer antikor 49 Sjögren Sendromuna sahip hastanın 2'sinde (%4),10 IgG4 ilişkili hastalığa sahip bir hastada (%10) pozitif saptanmıştır. Kontrol grubundaki hastalarda antisentromer antikor pozitifliği saptanmamıştır.

Primer Sjögren Sendromlu 535 hastalı bir çalışmada; 20 hastada antisentromer antikor pozitif saptanmış ve bu anticentromer pozitif gruptaki hastalarda; düşük sıklıkta göz kuruluğu, hipergamaglobulinemi, SS-A, SS-B, ve yüksek sıklıkta disfaji, Raynaud fenomeni görülmüştür (3).

Sonuç olarak; Primer Sjögren Sendromlu hastalarda serum IgG4 düzeyi yüksekliği ve serumda antisentromer antikor düzeyi sıklığı düşük saptanmıştır. Ancak IgG4 yüksekliği görülen Primer Sjögren Sendromlu hastalarda ANA pozitiflik oranının yüksek olduğu farkedilmiştir. IgG4 ilişkili hastalığa sahip bireylerin büyük çoğunluğunda; 10 hastadan 7'sinde (%60) IgG4 düzeyi yüksek saptanmıştır.

## 5.1. ÖNERİLER

1. Primer Sjögren Sendromuna sahip hastalarda IgG4 düzeyi yüksekliği saptanabilmektedir.
2. IgG4 ilişkili hastalığa sahip bireylerde büyük oranda yüksek saptanmasına rağmen IgG4 düzeyi normal aralıkta olabilmektedir.
3. Primer Sjögren Sendromlu hastalarda düşük oranda antisentromer antikor pozitifliği saptanmıştır.
4. Klinik ve tutulan organ benzerliği nedeniyle Sjögren Sendromu ve IgG4 ilişkili hastalığın arasındaki ilişkiyi araştıran daha fazla sayıda hasta içeren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. KAYNAKLAR

- 1) Fox RI. Sjögren's syndrome. Lancet.2005 Jul 23-29;366 (9482):321-31
- 2) Dhiraj Gulati & Irving Kushner & Elizabeth File & Marina Magrey; Primary Sjögren's Syndrome with anticentromere antibodies- a clinically distinct subset. C Rheum 2010, 29:789-791
- 3) Vasiliki-Kalliopi K Bournia, Konstantina D Diamanti, Panayiotis G Vlachoyiannopoulos, Haralampos M Moutsopoulos. Anticentromere antibody positive Sjögren's Syndrome: a retrospective descriptive analysis. Arthritis Research & Therapy 2010,12:R47
- 4) YasufumiMasaki et al. Cutoff Values of Serum IgG4 and Histopatological IgG4+Plasma Cells for Diagnosis of Patients with IgG4-Related Disease. International Journal of Rheum Volume 2012, Article ID 580814
- 5) Y Masaki et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. Ann Rheum Dis 2009;68:1310-1315
- 6) Carsons S. Sjögren's Syndrome. In: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, et al, eds. Kelley's textbook of rheumatology. Philadelphia: Saunders, 2005; 1105-24.
- 7) Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum 2002;61 (6):554-8.

- 8) 14. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, Baer AN, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. American Collage of Rheumatology Classification Criteria for Sjögren's Syndrome: A Data-Driven, Expert Consensus Approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort. *Arthritis Care&Research*. 2012;64 (4):475-487.
- 9) Nicolle L, Bradley, S. Infectious Diseases Society of America Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Adults. *CID*. 2005;40:643-54.
- 10) Kabasakal Y, Kitapcioglu G, Turk T, Oder G, Durusoy R, Mete N, et al. The prevalance of Sjogren's syndrome in adult women. *Scand J. Rheumatol* 2006; 35:379-83.
- 11) Sanchez-Guerrero J, Perez-Dosal MR, Cardenas-Velazquez F, Perez-Reguera A, Celis-Aguilar E, Soto-Rojas AE, et al. Prevalence of Sjogren's syndrome in ambulatory patients according to the American-European Consensus Group criteria. *Rheumatol (Oxford)*. 2005;44 (2):235-40.
- 12) Yamamoto KJ. Pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Autoimmunity reviews*. 2003;2 (1):13-8.
- 13) Jonsson R, Vogelsang P, Volchenkov R, Espinosa A, Wahren-Herlenius M, Appel S. The complexity of Sjögren's syndrome: novel aspects on pathogenesis. *Immunol Lett*. 2011;141 (1):1-9.
- 14) Harris ED. Approaches to the treatment of sjögren syndrome. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, editors. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1993
- 15) Ramos-Casals M, Tziofuas AG, Font, J. Primary Sjögren's Syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum*. 2005;64:347.

- 16) Hochberg MC, Tielsch JM, Munoz B. Prevalence of symptoms of dry mouth and their relationship to saliva production in community dwelling elderly: the SEE project. Salisbury Eye Evaluation. J Rheum. 1998;25:486.
- 17) Deren Ö, Kutlay Ş. Sjögren Sendromu. Romatizma. 2003;18 (1):49-63.
- 18) Kabasakal Y. Klinik Romatoloji. Gümiğiş GD, editör. İstanbul: Deniz Matbaası; 1999.
- 19) Daniels TE, Silverman S Jr, Michalski JP, Greenspan JS, Sylvester RA, Talal N. The oral component of Sjögren's syndrome. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1975;39:875.
- 20) Rhodus NL, Michalowicz BS. Periodontal status and sulcular Candida albicans colonization in patients with primary Sjögren's Syndrome. Quintessence Int. 2005;36:228.
- 21) Freeman SR, Sheehan PZ, Thorpe MA, Rutka JA. Ear, nose, and throat manifestations of Sjögren's syndrome: retrospective review of a multidisciplinary clinic. J Otolaryngol. 2005;34:20.
- 22) Asmussen K, Andersen V, Bendixen G, Schiodt M, Oxholm P. A new model for classification of disease manifestations in primary Sjögren's syndrome: evaluation in a retrospective long-term study. J Intern Med. 1996;239:475.
- 23) Fox RI, Tornwall J, Michelson P. Current issues in the diagnosis and treatment of Sjögren's syndrome. Curr Opin Rheumatol. 1999;5:364.
- 24) García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, Pallares L, Calvo-Alen J, Cervera R, et al. Primary Sjögren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. Med (Baltimore). 2002;81:270.

- 25) Ramos-Casals M, Font J, Garcia-Carrasco M, Brito MP, Rosas J, Calvo-Alen J, et al. Primary Sjögren syndrome: hematologic patterns of disease expression. *Med (Baltimore)* 2002;81:281.
- 26) Tzioufas AG, Boumba DS, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Mixed monoclonal cryoglobulinemia and monoclonal rheumatoid factor cross-reactive idiotypes as predictive factors for the development of lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 1996;39:767.
- 27) Roguedas AM, Misery L, Sassolas B, Le Masson G, Pennec YL, Youinou P. Cutaneous manifestations of primary Sjogren's syndrome are underestimated. *Clinical and experimental Rheum.* 2004;22 (5):632-6.
- 28) Bernacchi E, Bianchi B, Amato L, Giorgini S, Fabbri P, Tavoni A, et al. Xerosis in primary Sjögren syndrome: immunohistochemical and functional investigations. *J Dermatol Sci.* 2005;39:53.
- 29) Ramos-Casals M, Anaya JM, García-Carrasco M, Rosas J, Bové A, Claver G, et al. Cutaneous vasculitis in primary Sjögren syndrome: classification and clinical significance of 52 patients. *Med (Baltimore).* 2004;83:96.
- 30) Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, Moutsopoulos HM. Malignant lymphoma in primary Sjogren's syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjogren's Syndrome. *Arthritis Rheum.* 1999;42 (8):1765-72.
- 31) García-Carrasco M, Siso A, Ramos-Casals M, Rosas J, de la Red G, Gil V, et al. Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. Prevalence and clinical characteristics in a series of 320 patients. *J Rheum Supp.* 2002;29:726.

- 32) Yoneyama K, Tochigi N, Oikawa A, Shinkai H, Utani A. Primary localized cutaneous nodular amyloidosis in a patient with Sjögren's syndrome: a review of the literature. *J Dermatol*. 2005;32:120.
- 33) Pease CT, Shattles W, Barrett NK, Maini RN. The arthropathy of Sjogren's syndrome. *British J Rheum*. 1993;32 (7):609-13.
- 34) Kamali S, Polat NG, Kasapoglu E, Gul A, Ocal L, Aral O, et al. Anti-CCP and antikeratin antibodies in rheumatoid arthritis, primary Sjögren's syndrome, and Wegener's granulomatosis. *C Rheum*. 2005;24:673.
- 35) Lindvall B, Bengtsson A, Ernerudh J, Eriksson P. Subclinical myositis is common in primary Sjögren's syndrome and is not related to muscle pain. *J Rheum Supp*. 2002;29:717.
- 36) D'Arbonneau F, Ansart S, Le Berre R, Dueymes M, Youinou P, Pennec YL. Thyroid dysfunction in primary Sjögren's syndrome: a long-term followup study. *Arthritis Rheum*. 2003;49:804.
- 37) Ito I, Nagai S, Kitaichi M, Nicholson AG, Johkoh T, Noma S, et al. Pulmonary manifestations of primary Sjogren's syndrome: a clinical, radiologic and pathologic study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:632.
- 38) Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1992;15 (1):216-27.
- 39) Palma R, Freire A, Freitas J, Morbey A, Costa T, Saraiva F, et al. Esophageal motility disorders in patients with Sjögren's syndrome. *Dig Dis Sci* 1994;39:758.

- 40) Szodoray P, Barta Z, Lakos G, Szakall S, Zeher M. Coeliac disease in Sjogren's syndrome--a study of 111 Hungarian patients. *Rheumatol Intern.* 2004;24 (5):278-82.
- 41) Skopouli FN, Barbatis C, Moutsopoulos HM. Liver involvement in primary Sjogren's syndrome. *British J Rheum.* 1994;33 (8):745-8.
- 42) Tsianos EV, Hoofnagle JH, Fox PC, Alspaugh M, Jones EA, Schafer DF, et al. Sjogren's syndrome in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology*.1990;11 (5):730-4.
- 43) Kogawa H, Migita K, Ito M, Takii Y, Daikoku M, Nakao M, et al. Idiopathic portal hypertension associated with systemic sclerosis and Sjogren's syndrome. *C Rheumatol.* 2005;24 (5):544-7.
- 44) Leppilahti M, Tammela TL, Huhtala H, Kiilholma P, Leppilahti K, Auvinen A. Interstitial cystitis-like urinary symptoms among patients with Sjogren's syndrome: a population-based study in Finland. *Am J Med.* 2003;115 (1):62-5.
- 45) Matsuda M, Hamano H, Yoshida T, Gono T, Uehara T, Kawa S, et al. Seronegative Sjögren syndrome with asymptomatic autoimmune sclerosing pancreatitis. *C Rheum.* 2007;26:117.
- 46) Mori K, Iijima M, Koike H, Hattori N, Tanaka F, Watanabe H, et al. The wide spectrum of clinical manifestations in Sjögren's syndrome-associated neuropathy. *Brain.* 2005;128:2518.
- 47) Alexander EL. Neurologic disease in Sjogren's syndrome: mononuclear inflammatory vasculopathy affecting central/peripheral nervous system and muscle. A clinical review and update of immunopathogenesis. *Rheumatic diseases clinics of North America.* 1993;19 (4):869-908.

- 48) Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, et al. Neurologic manifestations in primary Sjogren syndrome: a study of 82 patients. *Med (Baltimore)*. 2004;83 (5):280-91.
- 49) Tapinos NI, Polihronis M, Moutsopoulos HM. Lymphoma development in Sjogren's syndrome: novel p53 mutations. *Arthritis Rheum*. 1999;42 (7):1466-72.
- 50) Font J, Ramos-Casals M, de la Red G, Pou A, Casanova A, Garcia-Carrasco M, et al. Pure sensory neuropathy in primary Sjögren's syndrome. Longterm prospective followup and review of the literature. *The Journal of rheumatology Supplement*. 2003;30:1552.
- 51) Youinou P. Genetics of the antinuclear antibody production in primary sjögren syndrome. *Rheumatology in Europe*. 1995;24:60-2.
- 53) Afonso AA, Monroy D, Stern ME, Feuer WJ, Tseng SC, Pflugfelder SC. Correlation of tear fluorescein clearance and Schirmer test scores with ocular irritation symptoms. *Ophthalmol*. 1999;106 (4):803-10.
- 54) Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Sjögren's Syndrome. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheum. Spain*: Mosby; 2003. 1431-43 p.
- 55) Whaley K, Alsbaugh MA. The eye and rheumatic disease. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, editors. *Textbook of Rheum*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1993;999-1013.
- 56) Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren syndrome. *Arch Intern Med*. 2004;164 (12):1275-84.

- 57) de Paiva CS, Pflugfelder SC. Tear clearance implications for ocular surface health. *Experimental eye research*. 2004;78 (3):395-7.
- 58) Aung W, Yamada I, Umehara I, Ohbayashi N, Yoshino N, Shibuya H. Sjogren's syndrome: comparison of assessments with quantitative salivary gland scintigraphy and contrast sialography. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Med*. 2000;41 (2):257-62.
- 59) Arrago JP, Rain JD, Brocheriou C, Rocher F. Scintigraphy of the salivary glands in Sjögren's syndrome. *J C Pathol*. 1987;40:1463-67.
- 60) Kalk WW, Vissink A, Spijkervet FK, Moller JM, Roodenburg JL. Morbidity from parotid sialography. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2001;92 (5):572-5.
- 61) Daniels TE, Benn DK. Is sialography effective in diagnosing the salivary component of Sjögren's syndrome? *Advances in dental research*. 1996;10 (25).
- 62) Skopoli FN, Siouna-Fatourou HI, Ziciadis C, Moutsopoulos HM. Evaluation of unstimulated whole saliva flow rate and stimulated parotid flow as confirmatory tests for xerostomia. *Clinical and experimental rheumatology*. 1989;7:127-9.
- 63) Kohler PF, Winter ME. A quantitative test for xerostomia. The Saxon test, an oral equivalent of the Schirmer test. *Arthritis Rheum*. 1985;28 (10):1128-32.
- 64) Eracleous E, Kallis S, Tziakouri C, Bleas S, Gourtsoyiannis N. Sonography, CT, CT sialography, MRI and MRI sialography in investigation of the facial nerve and the differentiation between deep and superficial parotid lesions. *Neuroradiol*. 1997;39 (7):506-11.

- 65) Niemela RK, Takalo R, Paakko E, Suramo I, Paivansalo M, Salo T, et al. Ultrasonography of salivary glands in primary Sjogren's syndrome. A comparison with magnetic resonance imaging and magnetic resonance sialography of parotid glands. *Rheumatol (Oxford)*. 2004;43 (7):875-9.
- 66) Lee M, Rutka JA, Slomovic AR, McComb J, Bailey DJ, Bookman AA. Establishing guidelines for the role of minor salivary gland biopsy in clinical practice for Sjögren's syndrome. *The Journal of rheumatology Supplement*. 1998;25:247.
- 67) Daniels TE, Fox PC. Salivary and oral components of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 1992;18:571.
- 68) Greenspan JS, Daniels TE, Talal N, Sylvester RA. The histopathology of Sjögren's syndrome in labial salivary gland biopsies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1974;37:217.
- 69) Daniels TE, Whitcher JP. Association of patterns of labial salivary gland inflammation with keratoconjunctivitis sicca. Analysis of 618 patients with suspected Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1994;37 (6):869-77.
- 70) Drosos AA, Constantopoulos SH, Psychos D, Stefanou D, Papadimitriou CS, Moutsopoulos HM. The forgotten cause of sicca complex; sarcoidosis. *J Rheum*. 1989;16 (12):1548-51.
- 71) Yamamoto M, Takahashi H, Sugai S, Imai K. Clinical and pathological characteristics of Mikulicz's disease (IgG4-related plasmacytic exocrinopathy). *Autoimmunity reviews*. 2005;4:195-200.

- 72) Itescu S, Brancato LJ, Buxbaum J, Gregersen PK, Rizk CC, Croxson TS, et al. A diffuse infiltrative CD8 lymphocytosis syndrome in human immunodeficiency virus (HIV) infection: a host immune response associated with HLA-DR5. *Ann Med*. 1990;112 (1):3-10.
- 73) Haddad J, Deny P, Munz-Gotheil C, Ambrosini JC, Trinchet JC, Pateron D, et al. Lymphocytic sialadenitis of Sjogren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *Lancet*. 1992;339:321-3.
- 74) Vitali C, Sciuto M, Neri R, Greco F, Mavridis AK, Tsioufas AG, et al. Anti-hepatitis C virus antibodies in primary Sjogren's syndrome: false positive results are related to hyper-gamma-globulinaemia. *Clinical and experimental Rheum*. 1992;10 (1):103-4.
- 75) Bowman SJ. Collaborative research into outcome measures in Sjogren's syndrome. Update on disease assessment. *Scandinavian J Rheum Supp*. 2002;116:23-7.
- 76) Kim D, Uy C, Mandel L. Sialosis of unknown origin. *The New York state dental journal*. 1998;64 (7):38-40.
- 77) Moutsopoulos HM, Vlachoyiannopoulos PG. What would I do if I had Sjögren's syndrome? *Rheumatology international*. 1993;2:17-23.
- 78) Fox RI, Michelson P. Approaches to the treatment of Sjogren's syndrome. *J Rheum Suppl*. 2000;61:15-21.
- 79) Cummins MJ, Papas A, Kammer GM, Fox PC. Treatment of primary Sjogren's syndrome with low-dose human interferon alfa administered by the oromucosal route: combined phase III results. *Arthritis Rheum*. 2003;49 (4):585-93.

- 80) Gunduz K, Ozdemir O. Topical cyclosporin treatment of keratoconjunctivitis sicca in secondary Sjogren's syndrome. *Acta ophthalmol.* 1994;72 (4):438-42.
- 81) Sankar V, Brennan MT, Kok MR, Leakan RA, Smith JA, Manny J, et al. Etanercept in Sjogren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50 (7):2240-5.
- 82) Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, Baron G, Goetz J, Hachulla E, et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjogren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjogren's Syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum.* 2004;50 (4):1270-6.
- 83) Fox RI, Dixon R, Guarrasi V, Krubel S. Treatment of primary Sjogren's syndrome with hydroxychloroquine: a retrospective, open-label study. *Lupus.* 1996;5 (Suppl 1):S31-6.
- 84) Bernstein HN. Ocular safety of hydroxychloroquine. *Ann ophthalmol.* 1991;23 (8):292-6.
- 85) Voulgarelis M, Giannouli S, Anagnostou D, Tzioufas AG. Combined therapy with rituximab plus cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisone (CHOP) for Sjogren's syndrome-associated B-cell aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Rheumatol (Oxford).* 2004;43 (8):1050-3.
- 86) He J, Zhao J, Li Z. Mucosal administration of alpha-fodrin inhibits experimental Sjogren's syndrome autoimmunity. *Arthritis research & therapy.* 2008;10 (2):R44.
- 87) Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003;38:982-984

- 88) Deheragoda MG, Church NI, Rodriguez-Justo M, et al. The use of immunoglobulin g4 immunostaining in diagnosing pancreatic and extrapancreatic involvement in autoimmune pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:1229.
- 89) Okazaki K, Chiba T. Autoimmune related pancreatitis. *Gut* 2002; 51:1.
- 90) Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum* 2012; 64:3061.
- 91) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol* 2012; 22:1
- 92) Khosroshahi A, Stone JH. A clinical overview of IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23:57.
- 93) Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, et al. Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *J Gastroenterol* 2011; 46:277.
- 94) Masaki Y, Dong L, Kurose N, et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1310.
- 95) Zen Y, Nakanuma Y. IgG4-related disease: a cross-sectional study of 114 cases. *Am J Surg Pathol* 2010; 34:1812
- 96) Cheuk W, Chan JK. IgG4-related sclerosing disease: a critical appraisal of an evolving clinicopathologic entity. *Adv Anat Pathol* 2010; 17:303.

- 97) Ota M, Katsuyama Y, Hamano H, et al. Two critical genes (HLA-DRB1 and ABCF1) in the HLA region are associated with the susceptibility to autoimmune pancreatitis. *Immunogenetics* 2007; 59:45
- 98) Deshpande V, Chicano S, Finkelberg D, et al. Autoimmune pancreatitis: a systemic immune complex mediated disease. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:1537.
- 99) Zen Y, Fujii T, Harada K, et al. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology* 2007; 45:1538.
- 100) Miyoshi H, Uchida K, Taniguchi T, et al. Circulating naïve and CD4+CD25high regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2008; 36:133.
- 101) Miyoshi H, Uchida K, Taniguchi T, et al. Circulating naïve and CD4+CD25high regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2008; 36:133.
- 102) Bateman AC, Deheragoda MG. IgG4-related systemic sclerosing disease - an emerging and under-diagnosed condition. *Histopathology* 2009; 55:373.
- 103) Okazaki K, Uchida K, Ohana M, et al. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response. *Gastroenterology* 2000; 118:573.
- 104) Aalberse RC, Stapel SO, Schuurman J, Rispens T. Immunoglobulin G4: an odd antibody. *Clin Exp Allergy* 2009; 39:469.)

- 105) Liu LJ, Chen M, Yu F, et al. IgG subclass distribution, affinity of anti-myeloperoxidase antibodies in sera from patients with Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Nephrology (Carlton)* 2008; 13:629.
- 106) Zen Y, Nakanuma Y. Pathogenesis of IgG4-related disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23:114.
- 107) Jeannin P, Delneste Y, Lecoanet-Henchoz S, et al. Interleukin-7 (IL-7) enhances class switching to IgE and IgG4 in the presence of T cells via IL-9 and sCD23. *Blood* 1998; 91:1355.
- 108) Shiokawa M, Kodama Y, Yoshimura K, et al. Risk of cancer in patients with autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:610.
- 109) Takahashi H, Yamamoto M, Suzuki C, et al. The birthday of a new syndrome: IgG4-related diseases constitute a clinical entity. *Autoimmun Rev* 2010; 9:591.
- 110) Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012; 366:539.
- 111) Sah RP, Chari ST, Pannala R, et al. Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology* 2010; 139:140.
- 112) Hamano H, Arakura N, Muraki T, et al. Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2006; 41:1197.
- 113) Cheuk W, Yuen HK, Chu SY, et al. Lymphadenopathy of IgG4-related sclerosing disease. *Am J Surg Pathol* 2008; 32:671.

- 114) Saegusa H, Momose M, Kawa S, et al. Hilar and pancreatic gallium-67 accumulation is characteristic feature of autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2003; 27:20.
- 115) Sato Y, Kojima M, Takata K, et al. Systemic IgG4-related lymphadenopathy: a clinical and pathologic comparison to multicentric Castleman's disease. *Mod Pathol* 2009; 22:589.
- 116) Sato Y, Kojima M, Takata K, et al. Multicentric Castleman's disease with abundant IgG4-positive cells: a clinical and pathological analysis of six cases. *J Clin Pathol* 2010; 63:1084.
- 117) Sato Y, Inoue D, Asano N, et al. Association between IgG4-related disease and progressively transformed germinal centers of lymph nodes. *Mod Pathol* 2012; 25:956.
- 118) Nishimori I, Tamakoshi A, Otsuki M, Research Committee on Intractable Diseases of the Pancreas, Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. *J Gastroenterol* 2007; 42 Suppl 18:6.
- 119) Shimosegawa T, Kanno A. Autoimmune pancreatitis in Japan: overview and perspective. *J Gastroenterol* 2009; 44:503.
- 120) Ghazale A, Chari ST, Smyrk TC, et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1646.
- 121) Webster GJ, Pereira SP, Chapman RW. Autoimmune pancreatitis/IgG4-associated cholangitis and primary sclerosing cholangitis--overlapping or separate diseases? *J Hepatol* 2009; 51:398.

- 122) Geyer JT, Deshpande V. IgG4-associated sialadenitis. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:95.
- 123) Fragoulis GE, Moutsopoulos HM. IgG4 syndrome: old disease, new perspective. *J Rheumatol* 2010; 37:1369.
- 124) Fragoulis GE, Moutsopoulos HM. IgG4 syndrome: old disease, new perspective. *J Rheumatol* 2010; 37:1369. Fragoulis GE, Moutsopoulos HM. IgG4 syndrome: old disease, new perspective. *J Rheumatol* 2010; 37:1369.
- 125) Masaki Y, Sugai S, Umehara H. IgG4-related diseases including Mikulicz's disease and sclerosing pancreatitis: diagnostic insights. *J Rheumatol* 2010; 37:1380.
- 126) Stone JH, Caruso PA, Deshpande V. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 24-2009. A 26-year-old woman with painful swelling of the neck. *N Engl J Med* 2009; 361:511.
- 127) Khosroshahi A, Stone JH. IgG4-related systemic disease: the age of discovery. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23:72.
- 128) Geyer JT, Ferry JA, Harris NL, et al. Chronic sclerosing sialadenitis (Küttner tumor) is an IgG4-associated disease. *Am J Surg Pathol* 2010; 34:202.
- 129) Kubota K, Wada T, Kato S, et al. Highly active state of autoimmune pancreatitis with mikulicz disease. *Pancreas* 2010; 39:e6.
- 130) Sato Y, Ohshima K, Ichimura K, et al. Ocular adnexal IgG4-related disease has uniform clinicopathology. *Pathol Int* 2008; 58:465.

- 131) Cheuk W, Yuen HK, Chan JK. Chronic sclerosing dacryoadenitis: part of the spectrum of IgG4-related Sclerosing disease? *Am J Surg Pathol* 2007; 31:643.
- 132) Mehta M, Jakobiec F, Fay A. Idiopathic fibroinflammatory disease of the face, eyelids, and periorbital membrane with immunoglobulin G4-positive plasma cells. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133:1251.
- 133) Wallace ZS, Khosroshahi A, Jakobiec FA, et al. IgG4-related systemic disease as a cause of "idiopathic" orbital inflammation, including orbital myositis, and trigeminal nerve involvement. *Surv Ophthalmol* 2012; 57:26.
- 134) Takahashi N, Ghazale AH, Smyrk TC, et al. Possible association between IgG4-associated systemic disease with or without autoimmune pancreatitis and non-Hodgkin lymphoma. *Pancreas* 2009; 38:523.
- 135) Ochoa ER, Harris NL, Pilch BZ. Marginal zone B-cell lymphoma of the salivary gland arising in chronic sclerosing sialadenitis (Küttner tumor). *Am J Surg Pathol* 2001; 25:1546.
- 136) Sato Y, Takata K, Ichimura K, et al. IgG4-producing marginal zone B-cell lymphoma. *Int J Hematol* 2008; 88:428.
- 137) Neild GH, Rodriguez-Justo M, Wall C, Connolly JO. Hyper-IgG4 disease: report and characterisation of a new disease. *BMC Med* 2006; 4:23.
- 138) Zen Y, Onodera M, Inoue D, et al. Retroperitoneal fibrosis: a clinicopathologic study with respect to immunoglobulin G4. *Am J Surg Pathol* 2009; 33:1833
- 139) Hamano H, Kawa S, Ochi Y, et al. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 2002; 359:1403.

- 140) Stone JR. Aortitis, periaortitis, and retroperitoneal fibrosis, as manifestations of IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23:88.
- 141) Khosroshahi A, Carruthers MN, Stone JH, et al. Rethinking Ormond's disease: "idiopathic" retroperitoneal fibrosis in the era of IgG4-related disease. *Medicine (Baltimore)* 2013; 92:82.
- 142) Zen Y, Sawazaki A, Miyayama S, et al. A case of retroperitoneal and mediastinal fibrosis exhibiting elevated levels of IgG4 in the absence of sclerosing pancreatitis (autoimmune pancreatitis). *Hum Pathol* 2006; 37:239.
- 143) Chen TS, Montgomery EA. Are tumefactive lesions classified as sclerosing mesenteritis a subset of IgG4-related sclerosing disorders? *J Clin Pathol* 2008; 61:1093.
- 144) Taniguchi T, Kobayashi H, Fukui S, et al. A case of multifocal fibrosclerosis involving posterior mediastinal fibrosis, retroperitoneal fibrosis, and a left seminal vesicle with elevated serum IgG4. *Hum Pathol* 2006; 37:1237.
- 145) Hamed G, Tsushima K, Yasuo M, et al. Inflammatory lesions of the lung, submandibular gland, bile duct and prostate in a patient with IgG4-associated multifocal systemic fibrosclerosis. *Respirology* 2007; 12:455.
- 146) Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, Stone JR. IgG4-related systemic disease accounts for a significant proportion of thoracic lymphoplasmacytic aortitis cases. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62:316.

- 147) Kasashima S, Zen Y, Kawashima A, et al. A clinicopathologic study of immunoglobulin G4-related sclerosing disease of the thoracic aorta. *J Vasc Surg* 2010; 52:1587.
- 148) Kasashima S, Zen Y, Kawashima A, et al. Inflammatory abdominal aortic aneurysm: close relationship to IgG4-related periaortitis. *Am J Surg Pathol* 2008; 32:197.
- 149) Li Y, Nishihara E, Kakudo K. Hashimoto's thyroiditis: old concepts and new insights. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23; 102.
- 150) Li Y, Nishihara E, Hirokawa M, et al. Distinct clinical, serological, and sonographic characteristics of hashimoto's thyroiditis based with and without IgG4-positive plasma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:1309.
- 151) Taniguchi T, Ko M, Seko S, et al. Interstitial pneumonia associated with autoimmune pancreatitis. *Gut* 2004; 53:770; author reply 770.
- 152) Yamashita K, Haga H, Kobashi Y, et al. Lung involvement in IgG4-related lymphoplasmacytic vasculitis and interstitial fibrosis: report of 3 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2008; 32:1620.
- 153) Shrestha B, Sekiguchi H, Colby TV, et al. Distinctive pulmonary histopathology with increased IgG4-positive plasma cells in patients with autoimmune pancreatitis: report of 6 and 12 cases with similar histopathology. *Am J Surg Pathol* 2009; 33:1450.
- 154) Zen Y, Inoue D, Kitao A, et al. IgG4-related lung and pleural disease: a clinicopathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol* 2009; 33:1886.
- 155) Inoue D, Zen Y, Abo H, et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations. *Radiology* 2009; 251:260.

- 156) Tsushima K, Yokoyama T, Kawa S, et al. Elevated IgG4 levels in patients demonstrating sarcoidosis-like radiologic findings. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90:194.
- 157) Tsushima K, Tanabe T, Yamamoto H, et al. Pulmonary involvement of autoimmune pancreatitis. *Eur J Clin Invest* 2009; 39:714.
- 158) Rudmik L, Trpkov K, Nash C, et al. Autoimmune pancreatitis associated with renal lesions mimicking metastatic tumours. *CMAJ* 2006; 175:367.
- 159) Murashima M, Tomaszewski J, Glickman JD. Chronic tubulointerstitial nephritis presenting as multiple renal nodules and pancreatic insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2007; 49:e7
- 160) Watson SJ, Jenkins DA, Bellamy CO. Nephropathy in IgG4-related systemic disease. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:1472.
- 161) Saeki T, Nishi S, Imai N, et al. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int* 2010; 78:1016.
- 162) Alexander MP, Larsen CP, Gibson IW, et al. Membranous glomerulonephritis is a manifestation of IgG4-related disease. *Kidney Int* 2013; 83:455.
- 163) Stone JH. IgG4: a tantalizing link between causes of membranous glomerulonephritis and systemic disease. *Kidney Int* 2013; 83:348.
- 164) Cheuk W, Lee KC, Chong LY, et al. IgG4-related Sclerosing disease: a potential new etiology of cutaneous pseudolymphoma. *Am J Surg Pathol* 2009; 33:1713.

- 165) Miyagawa-Hayashino A, Matsumura Y, Kawakami F, et al. High ratio of IgG4-positive plasma cell infiltration in cutaneous plasmacytosis--is this a cutaneous manifestation of IgG4-related disease? *Hum Pathol* 2009; 40:1269.
- 166) Ikeda T, Oka M, Shimizu H, et al. IgG4-related skin manifestations in patients with IgG4-related disease. *Eur J Dermatol* 2013; 23:241.
- 167) Umemura T, Zen Y, Hamano H, et al. IgG4 associated autoimmune hepatitis: a differential diagnosis for classical autoimmune hepatitis. *Gut* 2007; 56:1471.
- 168) Zen Y, Fujii T, Sato Y, et al. Pathological classification of hepatic inflammatory pseudotumor with respect to IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2007; 20:884.
- 169) Uehara T, Hamano H, Kawa S, et al. Chronic gastritis in the setting of autoimmune pancreatitis. *Am J Surg Pathol* 2010; 34:1241.
- 170) Cheuk W, Chan AC, Lam WL, et al. IgG4-related sclerosing mastitis: description of a new member of the IgG4-related sclerosing diseases. *Am J Surg Pathol* 2009; 33:1058.
- 171) Zen Y, Kasahara Y, Horita K, et al. Inflammatory pseudotumor of the breast in a patient with a high serum IgG4 level: histologic similarity to sclerosing pancreatitis. *Am J Surg Pathol* 2005; 29:275.
- 172) Shimatsu A, Oki Y, Fujisawa I, Sano T. Pituitary and stalk lesions (infundibulo-hypophysitis) associated with immunoglobulin G4-related systemic disease: an emerging clinical entity. *Endocr J* 2009; 56:1033.

- 173) Haraguchi A, Era A, Yasui J, et al. Putative IgG4-related pituitary disease with hypopituitarism and/or diabetes insipidus accompanied with elevated serum levels of IgG4. *Endocr J* 2010; 57:719.
- 174,175) Chan SK, Cheuk W, Chan KT, Chan JK. IgG4-related sclerosing pachymeningitis: a previously unrecognized form of central nervous system involvement in IgG4-related sclerosing disease. *Am J Surg Pathol* 2009; 33:1249.
- 176) Uehara T, Hamano H, Kawakami M, et al. Autoimmune pancreatitis-associated prostatitis: distinct clinicopathological entity. *Pathol Int* 2008; 58:118.
- 177) Sugimoto T, Morita Y, Isshiki K, et al. Constrictive pericarditis as an emerging manifestation of hyper-IgG4 disease. *Int J Cardiol* 2008; 130:e100.
- 178) Takikita-Suzuki M, Ishida M, Okabe H. Re-evaluation of IgG4 in systemic fibroinflammatory disease with intracardiac involvement. *Hum Pathol* 2010; 41:458.
- 179) Kamisawa T, Okamoto A, Funata N. Clinicopathological features of autoimmune pancreatitis in relation to elevation of serum IgG4. *Pancreas* 2005; 31:28.
- 180) Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012; 25:1181.
- 181) Horger M, Lamprecht HG, Bares R, et al. Systemic IgG4-related sclerosing disease: spectrum of imaging findings and differential diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 199:W276.

- 182) Khosroshahi A, Stone JH. Treatment approaches to IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23:67.
- 183) Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V, Stone JH. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. *Arthritis Rheum* 2010; 62:1755.
- 184) Khosroshahi A, Carruthers MN, Deshpande V, et al. Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: lessons from 10 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91:57.
- 185) Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008; 134:706.
- 186) Stone JH, Khosroshahi A, Hilgenberg A, et al. IgG4-related systemic disease and lymphoplasmacytic aortitis. *Arthritis Rheum* 2009; 60:3139.
- 187) Cheuk W, Yuen HK, Chan AC, et al. Ocular adnexal lymphoma associated with IgG4+ chronic sclerosing dacryoadenitis: a previously undescribed complication of IgG4-related sclerosing disease. *Am J Surg Pathol* 2008; 32:1159.
- 188) Cheuk W, Tam FK, Chan AN, et al. Idiopathic cervical fibrosis--a new member of IgG4-related sclerosing diseases: report of 4 cases, 1 complicated by composite lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2010; 34:1678
- 189) Nakazawa T, Ohara H, Sano H, et al. Cholangiography can discriminate sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis from primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2004; 60:937.

- 190) Nakazawa T, Ohara H, Sano H, et al. Clinical differences between primary sclerosing cholangitis and sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2005; 30:20.
- 191) Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:1010.
- 192) Mollie N Carruthers, Arezou Khosroshahi, Tamara Augustin, et al. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis* doi:10.1136/annrheumdis-2013-204907
- 193) Clio P. Mavragani et al. Elevated IgG4 Serum Levels Among Primary Sjögren's Syndrome Patients: Do They Unmask Underlying IgG4-Related Disease. *Arthritis Care & Research* Vol. 66, No. 5, May 2014, pp 773–777
- 194) Liu Y, Li J. Preferentially immunoglobulin (Ig) subclasses production in primary Sjögren syndrome patients. *Clin Chem Med*. 2011 Oct 28.

## 7. ÖZET

### **Primer Sjögren Sendromu patobiyolojik seyrinde antisentromer antikor varlığı ve IgG4**

Sjögren Sendromu, egzokrin bezlerin lenfositik infiltrasyonu ile karakterize; kseroftalmi ve kserostomi başta olmak üzere birçok ekstraplandüler doku ve organ tutulumlarına bağlı semptomların görüldüğü otoimmün bir hastalıktır. Sjögren Sendromunda görülebilen otoantikorlardan birisi antisentromer antikordur (ACA).ACA pozitif Sjögren Sendromu; ACA negatif SS ile Sistemik Skleroz arasında bir fenotip olduğu ve sistemik skleroz gelişimine hafif eğilim gösterdiği bilinmektedir.

IgG4 ilişkili hastalık; serum IgG4 yüksekliği ve IgG4 pozitif plazma hücrelerinin hedef dokular olan pankreas, böbrek, bilier trakt ve tükürük bezlerinde infiltrasyonu ve fibrozis ile karakterize kortikosteroid tedavisine iyi yanıt veren sistemik bir hastalıktır.

Sjögren Sendromuna histopatolojik benzerlikleri nedeniyle alt tipi olarak bilinen Mikulicz Sendromunda; persistan lakrimal ve tükürük bezi genişlemesi, normal ya da hafif düzeyde tükürük salgısı disfonksiyonu, kortikosteroid tedavisine iyi yanıt, hipergamaglobulinemi ve daha az sıklıktaSS-A/SS-B antikor pozitifliği saptanmaktadır. Hastalık artık IgG4 ilişkili hastalık olarak kabul edilmekte; IgG4 ilişkili dakriyoadenit ve siyaloadenit olarak adlandırılmaktadır.

Bu çalışmada GÜTF Romatoloji polikliniğinde yeni tanı konulan Primer Sjögren Sendromlu hastalar ve takipte olan IgG4 ilişkili hastalığa sahip hastalarda IgG4 düzeyi ve ACA varlığına bakılarak, Sjögren Sendromu ile IgG4 ilişkili hastalıkta IgG4 düzeyi ve ACA varlığı arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Amerika-Avrupa Uzlaş Kriterlerine (AAUK) uyan hastalar çalışmaya alınmıştır. Kontrol grubu hastaneye başvuran hastaların gönüllü olan sağlıklı yakınlarından toplanmıştır. Çalışmaya 50 Primer Sjögren Sendroma sahip hasta, 10 IgG4 ilişkili hasta ve 50 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir.

Yapılan analizler sonucunda, 50 Primer Sjögren Sendromlu hastanın %8'inde (4 hasta) IgG4 yüksekliği görülmüştür. 10 IgG4 ilişkili hastanın 7'sinde (%70) IgG4 düzeyi yüksek saptanmıştır. Kontrol grubunda ise sadece bir hastada (%2) yükseklik saptanmıştır. Yeni tanı konulan primer Sjögren Sendromlu hastalarda antisentromer antikor hastaların ancak %4'ünde pozitif saptanmıştır. IgG4 ilişkili hastalığı olan hastaların birinde (%10) pozitifdir. Kontrol grubunda pozitiflik saptanmamıştır. Sjögren Sendromu ile IgG4 ve ACA arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Sjögren Sendromu ve IgG4 ilişkili hastalık arasındaki ilişki ve Sjögren Sendromunda ACA ve IgG4 düzeyi anlamlılığını açıklayacak daha fazla sayıda hasta içeren ileri çalışmalar gerekmektedir.

## **8. SUMMARY**

### **Anticentromere antibody positivity and IgG4 in the pathobiologic course of Primer Sjögren's Syndrome**

Sjögren's Syndrome is a chronic, systemic inflammatory disorder which affects mainly exocrine glands with focal lymphocytic infiltration leading to dry mouth and dry eyes. Anticentromere antibody (ACA) may be detected in a subgroup of Sjögren's Syndrome patients.

Anticentromere antibody positive Sjögren's Syndrome is an intermediate clinical phenotype between ACA negative SS and Systemic sclerosis and shows little tendency to evolve to Systemic Sclerosis.

IgG4 related disease is a systemic disease characterized by the elevation of serum IgG4, good responsiveness to corticosteroid treatment and infiltration of IgG4-positive plasma cells in multiple target organs, including the pancreas, kidney, biliary tract and salivary glands.

Mikulicz's disease has been considered to be a subtype of SS based on histopathological similarities between the two diseases. However, Mikulicz's disease has a number of differences compared with typical SS including; persistent enlargement of lacrimal and salivary glands, normal or mild salivary secretion dysfunction, good responsiveness to corticosteroid treatment, hypergammaglobulinemia and low frequency of anti-SS-A and anti SS-B antibodies in serological analyses. Mikulicz's disease is generally accepted as an IgG4 related disease and classified as IgG4 related dacryoadenitis and sialoadenitis.

This study is aimed to determine serum IgG4 concentrations and anticentromere antibody positivity in Primer Sjögren's Syndrome and IgG4 related disease patients.

Fifty recent diagnosed Primary Sjögren's Syndrome patients from Gazi University Faculty of Medicine Rheumatology outpatient clinic; 10 IgG4 related disease patients and 50 normal controls were recruited to our study.

Primary Sjögren's Syndrome patients who fulfilled the American-European Consensus criteria for the classification of SS were selected.

After statistical analysis, there was no significant differences between primary Sjögren's Syndrome group and normal controls ( $p>0,05$ ). Elevated IgG4 concentrations was detected in 4 cases of primary SS group (8 %) and 1 case of normal controls. (2 %)

IgG4 concentrations were significantly higher in the IgG4 related disease patients (7 of 10 patients, 70 %).

Anticentromere antibody was positive in two (4 %) of 50 primary SS patients and one (10 %) in IgG4 related disease group. There was no ACA positivity in the normal control group.

Further studies are needed to explain differences and similarities between Sjögren's Syndrome and IgG4 related disease.

## 9. ÖZGEÇMİŞ

**Adı-Soyadı** : Evrim GÜZEL

**Doğum Tarihi** : 12.11.1982

**Doğum Yeri** : Malatya

**Medeni Hali** : Bekâr

**e-posta** : [drevrimg@gmail.com](mailto:drevrimg@gmail.com)

**Eğitim** :

1993-1997 Malatya Yeşilyurt Kolukısa Anadolu Lisesi

1997-2000 Sivas Fen Lisesi

2001-2007 İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

2009-2014 Araştırma Görevlisi

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**Yabancı Dil** : İngilizce

**Katıldığı Bilimsel Faaliyetler :**

Kasım 2012 8. Ulusal Dahili ve Cerrahi Bilimler Yoğun Bakım Kongresi

Mart 2013 Hacettepe ÜTF İç Hastalıkları Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu

Mart 2013 IX. GÜTF İç Hastalıkları Günleri

Mart 2014 X.GÜTF İç Hastalıkları günleri