



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR-ALFA İNHİBİTÖRÜ KULLANAN AKSİYAL SPONDİLOARTRİTLİ OLGULARDA TİROİD NODÜLLERİNİN KLİNİK ÖNEMİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Rana TERLEMEZ

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Hidayet SARI**

İSTANBUL - 2016

ÖNSÖZ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda, eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yanımda olan, bir fizyatrast olarak yetişmemde büyük emeği olan tez danışmanım Prof. Dr. Hidayet SARI'ya saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, özellikle tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen ve büyük emeği olan Prof. Dr. Kenan AKGÜN'e en içten ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgilerinden yararlandığım bana yol gösteren başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Şansın TÜZÜN olmak üzere tüm Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri'ne saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım boyunca destek ve yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Murat ULUDAĞ ve Uzm. Dr. Deniz PALAMAR KADIOĞLU'na sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez süresince yardımlarını esirgemeyen Dr. Sinan Murat BOZ'a, Benim için her türlü maddi ve manevi fedakarlığı yapan anneme ve rahmetli babama,

Tanıştığımızdan beri sevgi ve desteğini esirgemeyen eşime, Uzmanlık eğitim sürem içinde birlikte uyum ve keyif içinde çalıştığım, bana her zaman her konuda yardımcı olan asistan arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Saygılarımla
Dr. Rana TERLEMEZ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR.....	IV
TABLO LİSTESİ.....	V
ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
RESİM LİSTESİ.....	VII
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Aksiyal Spondiloartrit.....	2
2.1.1. Sınıflama.....	2
2.1.2. Sınıflama Kriterleri	2
2.1.3. Etiyoloji	5
2.1.4. Epidemiyoloji.....	5
2.1.5. Klinik belirtiler.....	5
2.1.6. Laboratuvar bulguları.....	8
2.1.7. Radyolojik bulgular.....	8
2.1.8. Değerlendirme ve İzlem	12
2.1.9. Tedavi.....	12

2.2. TİROİD BEZİ	20
2.2.1. Anatomi	20
2.2.2. Histoloji	20
2.2.3. Fizyoloji.....	21
2.2.4. Nodül	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Olguların Seçilmesi	23
3.2. Grupların Değerlendirilmesi	24
3.2.1. BASDAI ölçümü	24
3.2.2. BASFI ölçümü	24
3.2.3. ASDAS-CRP ölçümü	24
3.2.4. Ultrasonografik Değerlendirme	24
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇLAR.....	45
7. KAYNAKLAR	46
8. EKLER.....	57
EK 1.	57
EK 2.	59
EK 3.	60
EK 4.	62

KISALTMALAR

TNF	: Tümör Nekroz Faktör
SpA	: Spondiloartrit
AS	: Ankilozan Spondilit
ASAS	: Assessment of Spondyloarthritis International Society
PsA	: Psöriyatik Artrit
ax-SpA	: Aksiyal SpA
nr-axSpA	: Non-radyografik Aksiyal Spondiloartrit
HLA	: Human (İnsan) Lökosit Antijeni
SOAEİ	: Steroid Olmayan Anti Enflamatuar İlaç
GK	: Glukokortikoid
KMY	: Kemik Mineral Yoğunluğu
DXA	: Dual-energy X-ray Absorbsiyometri
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
USG	: Ultrasonografi
CRP	: C Reaktif Protein
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
BASDAI	: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi
BASFI	: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi
ASDAS	: Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi
ACR	: American College of Rheumatology
ICAM-1	: Intracellular Adhesion Molecule-1
VCAM-1	: Vascular Adhesion Molecule-1
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
T4	: Tiroksin
T3	: Triiodotironin
ATA	: American Thyroid Association
İİAB	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsi

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 2.1.2.1: AS Modifiye New York Kriterleri	3
Tablo 2.1.2.2: Aksiyal SpA İçin ASAS Sınıflama Kriterleri	4
Tablo 2.1.7.1: Modifiye New York Kriterlerine Göre Sakroiliit Evrelemesi	10
Tablo 2.1.9.1: ASAS/EULAR Tedavi Önerilerinin İlk Yenilemesi	13
Tablo 2.1.9.2: Ax-SpA'nın TNF-alfa İnhibitörü Ajanlarla Tedavisinde ASAS Önerileri.....	16
Tablo 4.1: Çalışmaya dahil edilen olguların demografik özellikleri	28
Tablo 4.2: Çalışmaya dahil edilen olguların klinik özellikleri.....	29
Tablo 4.3: TNF-alfa inhibitörü tedavi alan olguların ilaç kullanım özelliklerinin dağılımı.....	29
Tablo 4.4: Çalışmaya dahil edilen olgularda nodül özellikleri.....	30
Tablo 4.5: Gruplara göre demografik özelliklerinin dağılımı	31
Tablo 4.6: Gruplara göre klinik özelliklerinin dağılımı	31
Tablo 4.7: Gruplara göre tiroid dokusunun özelliklerinin dağılımı.....	32
Tablo 4.8: Malignite varlığına göre demografik özelliklerin dağılımı	34
Tablo 4.9: Malignite varlığına göre klinik özelliklerin dağılımı	34
Tablo 4.10: Olguların şu anda almakta olduğu ilaç türüne göre tiroid dokusunun özelliklerinin dağılımı	35
Tablo 4.11: Olguların almakta oldukları TNF-alfa inhibitörü ilaç türüne göre tiroid dokusunun özelliklerinin dağılımı	36
Tablo 4.12: Tiroid dokusunun özelliklerine göre TNF-alfa inhibitörü ilaç kullanım süresinin dağılımı	36
Tablo 4.13: Çalışmaya alınan olguların özelliklerine genel bakış.....	37

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1.2.1: Aksiyal Spondiloartrit Konsepti	4
Şekil 2.1.9.1: 2015 ACR Aktif AS Tedavi Önerileri	18
Şekil 2.1.9.2: 2015 ACR Stabil AS Tedavi Önerileri	19
Şekil 4.1: Gruplarda BASFI ve ASDAS-CRP skorlarının dağılımı	32
Şekil 4.2: Gruplarda malignite gelişiminin dağılımı	33
Şekil 4.3: Nodül bulunan olgularda gruba göre nodül sayısının dağılımı	35

RESİM LİSTESİ

Sayfa No

- Resim 1:** Sırtüstü yatar pozisyonda tiroid bezi ultrasonografik inceleme..... 25
- Resim 2:** Normal tiroid bezi ultrasonografik görüntüsü..... 26
- Resim 3:** Tiroid bezi sol lobun tamamını dolduran kistik dejenere nodül 26



ÖZET

TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR-ALFA İNHİBİTÖRÜ KULLANAN AKSİYAL SPONDİLOARTRİTLİ OLGULARDA TİROİD NODÜLLERİNİN KLİNİK ÖNEMİ

Amaç: Aksiyal spondiloartritli (SpA) hastalarda tiroid nodülü varlığının klinik önemi maliniteyi dışlamaktır. Tümör nekroz faktör (TNF)-alfa inhibitörü kullanan olgularda gelişebilecek potansiyel maligniteler akıllarda önemli bir soru işareti oluşturmaktadır. Bu çalışmanın amacı, TNF-alfa inhibitörü kullanan aksiyal SpA'lı olguları tiroid malignitesi varlığı açısından değerlendirmektir.

Gereç ve yöntemler: Çalışmaya Eylül-Aralık 2015 tarihleri arasında kliniğimize başvuran, ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) kriterlerine göre aksiyal SpA tanısı almış 70 olgu dahil edildi. Bu olgulardan 40'ı TNF-alfa inhibitörü tedavi alan gruptayken; 30'u TNF-alfa inhibitörü tedavi almamış olan olgulardı. Tüm olgulara, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği'nde, klinisyen tarafından ultrasonografi cihazı ile tiroid nodülü taraması yapıldı. Nodül varlığında olgular Radyoloji Kliniği'ne yönlendirildi.

Bulgular: Olguların yaş ortalaması $38 \pm 9,87$ 'di. Olguların % 75,7'si erkekti. Gruplar arasında demografik veriler açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. TNF-alfa inhibitörü tedavi alan gruptaki 40 olgudan 15'inde; TNF-alfa inhibitörü naif gruptaki 30 olgudan 11'inde tiroid nodülüne rastlandı. TNF-alfa inhibitörü tedavi alan gruptaki 4 olguya ince iğne aspirasyon biyopsi yapıldı ve 2 olguda papiller tiroid karsinomuna rastlandı. TNF-alfa inhibitörü naif gruptaki olgularda biyopsi gerektirecek nodüle rastlanmadı. TNF-alfa inhibitörü kullanan kadın olgular için SIR:2,7 (% 95 GA:2,6-24), erkek olgular için SIR:2,03 (% 95 GA:1,9-18) olarak hesaplandı ve her iki cinste de tiroid malignitesi riskinde normal popülasyona göre artış görüldü.

Sonuç: TNF-alfa inhibitörü tedavi alan aksiyal SpA'lı olgularda tiroid malignitesi riskinde hafif bir artış saptadık. TNF-alfa inhibitörü ilaç başlanması planlanan olguları malignite açısından tararken tiroid bezini de ihmal etmemeliyiz.

ABSTRACT

THE CLINICAL IMPORTANCE OF THE THYROID NODULES DURING TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA INHIBITOR THERAPY IN PATIENTS WITH AXIAL SPONDYLOARTHRITIS

Objective: The clinical importance of the thyroid nodules in patients with axial spondyloarthritis (SpA) rests with the need to exclude thyroid malignancy. Potential for developing malignancies with tumor necrosis factor (TNF)-alpha inhibitors is an important question in our minds. The aim of this study is to assess the risk of thyroid malignancy with TNF-alpha inhibitors in patients with axial SpA.

Material and methods: From September 2015 until December 2015, 70 patients diagnosed as axial SpA according to ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) criteria, were included in the research. Forty of the patients were experienced TNF-alpha inhibitor therapy and thirty of the patients were TNF-alpha inhibitor naive. All patients underwent thyroid ultrasound for any nodule(s) by the clinician in Physical Medicine and Rehabilitation clinic. If there was an abnormal finding in the thyroid ultrasound, the patient was referred to a radiologist.

Results: The mean age was $38 \pm 9,87$ years; % 75,7 of the patients were male. Non of the demographic differences were statistically significant between groups. In the groups, 15 of 40 patients who experienced TNF-alpha inhibitor therapy and 11 of 30 patients who were TNF-alpha inhibitor naive had thyroid nodule(s). Four patients of TNF-alpha experienced group underwent fine needle aspiration biopsy and two of them were diagnosed as papillary thyroid carcinom. None of the nodules in TNF-alpha inhibitor naive patients required biopsy. Standardised incidence ratio (SIR) was found that increased for both male (SIR: 2,03 % 95 CI: 1,9 to 18) and female (SIR: 2,7 % 95 CI: 2,6 to 24) when compared to normal population.

Conclusion: We saw a mild increase in thyroid malignancy in axial SpA patients experienced TNF-alpha inhibitor therapy. Consequently we should take attention to thyroid gland while screening patients for malignancy before TNF-alpha inhibitor therapy.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

TNF-alfa inhibitörü kullanan aksiyal SpA'lı olgularda tiroid nodülü varlığının klinik önemi, maligniteyi dışlamaktır. TNF-alfa inhibitörü ilaçların solid kanser riski üzerine olan etkileri tartışmalıdır fakat malignite varlığında kontraendike olmaları kesindir (1).

Aksiyal SpA'nın kendisinin veya tedavide kullanılan TNF-alfa inhibitörü ajanların tiroid bezine etkilerini gösteren çalışmalar sınırlıdır. Mevcut çalışmalar da otoimmün tiroid bezi hastalıklarına yöneliktir (2,3). Literatürde tiroid malignitesi ve TNF-alfa inhibitörü ajanlarla ilgili çalışma bulunmamaktadır. Birkaç adet olgu sunumu mevcuttur (4,5).

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda solid organ kanserlerinin TNF-alfa inhibitörü kullanan SpA'lı olgularda normal popülasyona göre hafif arttığı tespit edilmiştir. Fakat bu artış SpA'ya mı yahut TNF-alfa inhibitörü ajanlara mı bağlı sorusuna yanıt bulunamamıştır (6).

Rutin poliklinik takibimizde TNF-alfa inhibitörü ile tedavi edilmekte olan bir ankilozan spondilitli (AS) olguda boyun ön yüzde şişlik saptanması üzerine yaptığımız ultrasonografik incelemede 'tiroid bezinde kistik büyüme' görüldü. Adalimumab ile kırk aydır tedavi edilmekte olan erkek olguda malignite gelişmiş olabileceği düşünülerek ileri tetkiklere devam edildi. Bu durumun kullanılan TNF-alfa inhibitörü ilaçlarla ilişkisi olabileceği düşünülerek aksiyal SpA'lı olgularda ultrasonografi ile rutin yaptığımız eklem ve entezit incelemesine tiroid bezi ultrasonografisini de ekledik. Buradaki amacımız:

1. TNF-alfa inhibitörleri ile tedavi edilen olgular ile konvansiyonel tedavi alan olgulardaki tiroid nodüllerinin sıklığını karşılaştırmak;
2. TNF-alfa inhibitörleri ile tedavi edilen olgularda tiroid malignitesi varlığını ve tiroid malignitesi riskinin normal popülasyona göre oranını araştırmak;
3. TNF-alfa inhibitörleri ile tedavi edilen olgular ile konvansiyonel tedavi alan olgularda tiroid malignite sıklığını karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKSİYAL SPONDİLOARTRİT

SpA'lar klinik, laboratuvar ve radyolojik açıdan benzer özelliklere sahip hastalıkların oluşturduğu bir gruptur. Bu grup içerisinde AS, psöriatik artrit (PsA), reaktif artrit, enteropatik artrit ve tanımlanmamış SpA'lar gibi hastalıklar yer alır. Klinik bulgular heterojen olup aksiyal omurga tutulumu, entezit ve daktilit gibi bulgular gözlenebilir. Öte yandan akut anterior üveit, psöriyazis ve enflamatuvar bağırsak hastalığı gibi çeşitli eklem dışı tutulumlar da hastalık seyrinde karşımıza çıkabilir (7). SpA'lar baskın klinik bulguların varlığına göre aksiyal (sakroiliak eklemler, omurga ya da her ikisinde birden tutulum) veya periferik tutulumlu (periferik artrit, entezit ve daktilit) olmak üzere iki gruba ayrılırlar (8).

2.1.1. Sınıflama

ASAS grubu 2009 yılında, aksiyal ve periferik SpA için yeni sınıflandırmalar oluşturmuştur (9). ASAS, aksiyal SpA yeni sınıflama kriterleri, öncelikli olarak aksiyal iskelet tutulumuyla birlikte periferik tutulumu olan veya olmayan olgulara odaklanmış kriterlerdir. Bu kriterler, henüz radyografik bulgular oluşmamış olan erken aksiyal SpA'lı olguları da içermektedir. Şüphesiz bu kriterlerin yaygın şekilde kullanılmasıyla pre-radyografik dönemde sakroiliit tanımlanarak ileride klasik AS geliştirebilecek birçok olgunun erkenden fark edilmesi sağlanacaktır. Ayrıca bu sınıflama kriterleri özellikle biyolojik ajanların erken dönemdeki etkinliğinin gösterilebilmesi için gereken çalışmalara zemin hazırlayacaktır (10).

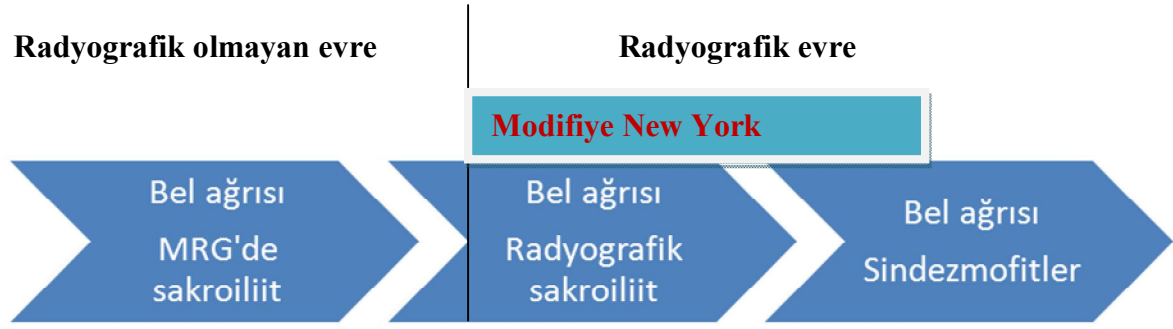
2.1.2. Sınıflama Kriterleri

1961'de ilk AS sınıflama kriterleri olan Roma kriterleri yayınlanmıştır (11). Ancak duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olması nedeniyle 1966'de New York kriterleri geliştirilmiştir (12). 1984 yılında ise halen yaygın olarak kullanılan Modifiye New York kriterleri geliştirilmiştir. Bu yeni kriterlere enflamatuvar bel ağrısı eklenmiştir. Bir klinik kriterin yanında bir de radyolojik bulgu (bilateral evre 2 veya unilateral evre 3 sakroiliit) olması AS tanısı için yeterlidir (13). (Tablo 2.1.2.1)

Tablo 2.1.2.1: AS Modifiye New York Kriterleri

AS Modifiye New York Kriterleri
<u>Klinik Kriterler</u> 1. 3 aydan uzun süren egzersizle düzelen istirahatle dinmeyen bel ağrısı 2. Lomber omurga hareketlerinin hem sagittal hem de frontal planlarda kısıtlanması 3. Yaş ve cinsiyete uygun normal değerlere göre göğüs ekspansiyonunda azalma <u>Radyolojik Kriterler</u> Sakroiliit evre ≥ 2 çift taraflı veya evre $\geq 3-4$ tek taraflı
Radyolojik kriter eşliğinde en az 1 klinik kriter varlığında kesin <u>ankilozan spondilit</u> tanısı konmaktadır

Birçok AS hastası enflamatuvar bel ağrısı başlangıcından tanı alana kadar yaklaşık 6-8 yıl geçmektedir. Bu gecikmenin en önemli nedeni direk grafilerde sakroiliitin nispeten geç tanınmasıdır (14). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tekniğinin gelişmesi ile artık sakroiliit erken dönemde belirlenebilmektedir. MRG’de aktif sakroiliitin saptanması ile zamanla direk grafide de sakroiliit bulgularının ortaya çıktığı gösterilmiştir (15). Enflamatuvar bel ağrısı olan ancak direk grafisi normal olan olgularda MRG’de sakroiliitin görülmesi, hastalığın erken evrede belirlenmesi açısından büyük önem kazanmaktadır. Bu olguların çoğunda zamanla radyografik sakroiliitin belirgin hale geldiği ve Modifiye New York kriterlerini karşıladığı kabul edilmektedir. Ancak bazı olgular sadece bu evrede kalmaktadır. Bu yüzden bu evrenin “erken AS” yerine “pre-radyografik aksiyal SpA” veya “non-radyografik aksiyal SpA (nr-axSpA)” olarak adlandırılması daha doğru bulunmuştur (16). (Şekil 2.1.2.1)



Şekil 2.1.2.1: Aksiyal Spondiloartrit Konsepti

Hem çalışmalarda standardizasyonunu sağlamak hem de günlük pratikte tanıda yardımcı olması açısından ASAS grubu 2009 yılında “Aksiyal SpA için ASAS Sınıflama Kriterlerini” yayımladı. (Tablo 2.1.2.2) Bu yeni klasifikasyonda hem non-radyografik SpA hem de AS (Modifiye New York kriterlerine göre) aksiyal SpA grubu içinde yer almaktadır (17).

Tablo 2.1.2.2: Aksiyal SpA İçin ASAS Sınıflama Kriterleri

ASAS Aksiyal SpA Sınıflama Kriterleri	
Bel ağrısının süresi ≥ 3 ay olan ve başlangıç yaşı < 45 yaş olan olgularda; -Görüntülemelerde sakroiliit ile beraber ≥ 1 SpA bulgusu olması YA DA -HLA B27 pozitifliği ile beraber ≥ 2 SpA bulgusu olması	
<u>SpA Bulguları</u> 1. Enflamatuar bel ağrısı 2. Artrit 3. Entezit 4. Daktilit 5. Psöriazis 6. Crohn / Kolit 7. SOAEİ'lara iyi yanıt 8. SpA için aile öyküsü 9. HLA B27 10. Artmış CRP düzeyi	<u>Görüntülemelerde sakroiliit:</u> 1. MRG'de aktif inflamasyon 2. Modifiye New York kriterlerine göre kesin radyografik sakroiliit

2.1.3. Etyoloji

Aksiyal SpA etyolojisi halen kesin olarak bilinmemektedir. Ancak hastalığın HLA-B27 antijeni ile olan güçlü ilişkisi, genetik yatkınlığı olan kişilerde tetikleyici bazı çevresel faktörlere karşı oluşan immün yanıtlar sonucu meydana geldiğini düşündürmektedir (18). AS'li olgularda HLA-B27 sıklığı % 90- 95 iken, HLA-B27 pozitif beyaz ırkta AS prevalansı % 2-5'tir. HLA-B27 pozitif olan AS'li olguların HLA-B27 pozitif olan birinci derece akrabalarında ise hastalık % 10-30 oranında görülmektedir (19).

2.1.4. Epidemiyoloji

Beyaz nüfustaki SpA prevalansı %1,5-2, AS prevalansı ise %0,5 civarındadır. SpA ve AS sıklığı, toplumdaki HLA-B27 sıklığı ile yakından ilişkilidir (19). HLA-B27 doku tipine dünyanın kuzey bölgelerinde daha fazla rastlanmaktadır. En yüksek sıklık, Haida yerlilerinde bildirilmiştir. Bu toplumdaki AS sıklığı da %6,2 gibi çok yüksek değerlere ulaşmaktadır (20). Avrupa'nın merkezi bölgelerinde %6-9 arasında değişen HLA-B27 sıklığı, Japonya ve Afrika'da %1'in altına düşmekte ve bu bölgelerde SpA sıklığında belirgin düşüşle birliktelik göstermektedir (21). İzmir'in Balçova ve Narlıdere ilçelerinden seçilen 20 yaş ve üzeri 2835 kişide yapılan epidemiyolojik bir çalışmada SpA ve AS prevalansları sırası ile % 1.09 ve % 0,49 olarak bulunmuştur. Türkiye nüfusuna göre yaş ve cinsiyet düzeltmeleri yapıldığında total prevalans değerlerinin çok fazla değişmediği görülmüştür (SpA için %1 ,05 ve AS için % 0,49) (22).

2.1.5. Klinik belirtiler

Bel Ağrısı

AS'nin ilk başlangıç bulgusu çoğunlukla kronik bel ağrısıdır ve genelde 40 yaş öncesinde başlamaktadır. Ağrının karakteristik özelliği enflamatuar tipte bel ağrısı olmasıdır ve sinsi başlangıç göstermesidir. Birçok olgunun tarif ettiği bu bel ve kalça ağrısı genellikle lokalize edilemeyen, derinde hissedilen künt bir ağrıdır. Özellikle gecenin 2. yarısında kötüleşme olması, sabah tutukluğunun 30 dakikadan 1saat'e kadar sürmesi, egzersizle düzelmesi ve steroid olmayan anti enflamatuar ilaçlara (SOAEİ) iyi yanıt göstermesi en önemli özellikleridir (23).

Kalça ve Omuz Eklemi Tutulumu

Kalça ve omuz aksiyal eklemler olarak sayılmaktadır ve diğer distal eklemlerden daha çok etkilenmektedir. Bu iki eklemin %50'den fazla tutulumu söz konusudur. Kalça eklemi tutulumu erişkinlerde ağır hastalık bulgusu olarak kabul edilir. Özellikle juvenil başlangıçlı olgularda daha sık görülmektedir ve bu olgularda erişkin çağda başlayanlara göre kalça artroplasti gereksinimi daha sıktır (24,25). Kalça tutulumu diğer eklemlere göre daha sık bilateral olma eğiliminde ve radyolojik olarak enflamatuvar artritlerde olduğu gibi konsantrik daralma şeklinde gelişmektedir. Omuz eklem aralığında daralma, osteoporoz, humerus başı supralateral kısmında erozyonlar ve rotator kafa tendinit en sık rastlanan bulgulardır (24,26). Periferik tutulumda ise genellikle alt ekstremitelerde asimetrik, monoartiküler veya oligoartiküler tutulum söz konusudur. Hastalığın erken evrelerinde ortaya çıkması agresif hastalık aktivitesi için bir belirteçtir (26).

Göğüs Kafesi ve Akciğer Tutulumu

Kostosternal ve manibriosternal eklemlerde entezit nedeniyle olgular derin nefes alıp vermekle, öksürmekle plöritik ağrıya benzer ağrılar hissetmektedir (26). AS'de göğüs kafesi tutulumuna bağlı ortaya çıkan restriktif bulgular dışında aynı zamanda interstisyel akciğer hastalığı, üst lob fibrozisi, plevral kalınlaşma ve effüzyonlar görülmektedir (27,28).

Entezit

Tendon, fasya, bağlar veya eklem kapsülünün kemiğe yapışma yerlerinde enflamasyonla karakterizedir. Entezitler üst ekstremiteden çok alt ekstremitelerde daha sıktır. Aşil-kalkaneus yapışma bölgesi ve plantar fasya-kalkaneus yapışma bölgesi en çok görüldüğü yerlerdir (27).

Göz Bulguları

Akut anterior üveit AS'nin en tipik göz tutulumudur ve ekstra-artikular komplikasyonlar içerisinde en sık görülenidir. AS olgularında %25-40 arasında ortaya çıkmaktadır ve genellikle tek taraflıdır. Gözde ağrı, kızarıklık, sulanma, fotofobi, bulanık görme en önemli bulgularıdır (29). Öte yandan tekrarlayıcı unilateral üveit geçiren olguların %50'sinde SpA saptanmıştır (30). Göz tutulumu şiddeti ile eklem tutulum şiddeti arasında korelasyon yoktur. Üveit gelişimi uzun hastalık süresi ve HLA-B27 pozitifliği ile ilişkili bulunmuştur. Genellikle üveit atakları birkaç haftada, sekelsiz iyileşebilmekle

birlikte tedavi yetersiz veya geç yapılmış ise anterior veya posterior sineşi, glokom, katarakt gibi sekeller ortaya çıkabilmektedir (29).

Gastrointestinal Bulgular

AS olgularının %50'sinden fazlasında ileokolonoskopide mikroskopik veya makroskopik bağırsak enflamasyonu saptanmıştır (31). Ancak bu olguların az bir kısmında klinik olarak crohn veya ülseratif kolit gibi enflamatuar bağırsak hastalığı gelişir. AS olguların %5-10'unda enflamatuar bağırsak hastalığı gelişmektedir. Enflamatuar bağırsak hastalığı olanların %4-10'nda AS bulguları ortaya çıkmaktadır (30). Bu olguların çoğunda asemptomatik sakroiliit saptanmıştır ancak AS olgularına kıyasla HLA-B27 ile daha düşük ilişkili bulunmuştur (32).

Kardiyak Bulgular

Kardiyak tutulum genellikle hastalığın ileri dönemlerinde ortaya çıkmakta ancak nadiren hastalığa öncülük etmektedir. HLA-B27 (+) olgularda daha sık kardiyak tutulum olabilmektedir. En karakteristik patolojiler aort kapağı, aort ve kalbin ileti sisteminde ortaya çıkmaktadır (33).

Renal Bulgular

Renal tutulum nispeten az olarak bildirilse de non-spesifik glomerulopati, Ig A nefropatisi ve sekonder amiloidozis (AA) görülmektedir. Ayrıca uzun süre steroid olmayan anti enflamatuar ilaç (SOAEİ) kullanıma bağlı nefropati gelişme riski de vardır (34).

Osteoporoz

Kemik mineral yoğunluğunda (KMY) azalma hastalığın erken dönemlerinde ve özellikle de aktif AS'li olgularda görülebilmektedir (35). AS'de özellikle ilerleyen hastalıkla birlikte vertebra kırık riskinin arttığı bilinmektedir (36). Hastalık sindesmotitlerle, ligaman kalsifikasyonlarıyla karakterize olduğundan dual-energy X-ray absorbsiyometri (DXA) ile yanlış yüksek değerler ortaya çıkabilir. İzlemde ve tanıda DXA ölçümlerinde kalça KMY alınması, lateral DXA çekimleri veya semi kantitatif bilgisayarlı tomografiye başvurulması gerekebilir (37).

Nörolojik Bulgular

Nörolojik tutulumlar genellikle omurganın kırılması, dislokasyon gelişmesi, kauda ekuina sendromu veya atlantoaksiyal subluksasyonla ilişkilidir. Semptomatik veya asemptomatik spontan atlantoaksiyal subluksasyon AS olgularında %2 civarlarında görülen

bir komplikasyondur (38). AS'de omurga kırıklarının önemi büyüktür. Vertebra kırıklarının 2. ve 3. dekadlarda pik yaptığı ve hastalık süresi artıka travmasız gelişen kırıkların artığı bildirilmektedir (36). Servikal vertebralarda kırık daha çok C5-C6 ve C6-C7 seviyelerinde görölmekte ancak yaşamı tehdit edici odontoid kırıklar da görölebilmektedir (39,40).

Yorgunluk

Aksiyal SpA'da yorgunluk önemli bir semptomdur ve hastalık aktivitesiyle paralellik gösterir. Yorgunluk genellikle geceleri sertlik ve ağrıdan dolayı uyku düzeninde ve kalitesinde bozukluk ve dinlendirmeyen uyku sonucunda gün boyu süren uyku haliyle ilişkilidir. Uyku bozukluğu AS tanısı olan kadınların %81, erkeklerin %50' sinde görölmektedir (41).

Hamilelikte AS

Aksiyal SpA'ların hamilelik üzerinde herhangi bir yan etkisi saptanmamıştır. Hamilelik esnasında hastalık aktivitesi artabilir, olduğu gibi kalabilir veya azalabilir. Postapartum döneminde olguların %60'ında özellikle periferik eklemlerde alevlenme görölmektedir (42).

2.1.6. Laboratuvar bulguları

Genel olarak rutin biyokimyasal testler aksiyal SpA'da diğer kollajen doku hastalıkları veya vaskülitlerde olduğu kadar yardımcı değildir. Artmış eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) veya C-reaktif protein (CRP) düzeyleri bazı olgularda bildirilmekte iken, normal ESH ve CRP düzeyleri aktif hastalığın varlığını dışlamaz (7). Periferik artriti ve enflamatuvar bağırsak hastalığı olan olgularda akut faz yanıtları (ESH ve CRP), sadece aksiyal tutulumu olan olgulara göre daha yüksek değerlerde saptanmıştır (43). Ayrıca yükselmiş alkalen fosfataz, Ig A düzeyleri ve normokromik mikrositer anemi görölebilir. Romatoid faktör ve diğer antinükleer antikorların pozitiflikleri sağlıklı popülasyondan farklı değildir. Periferik eklem tutulumunda sinoviyal sıvı analizinde elde edilen bulgular diğer enflamatuvar artropatilerden farklılık göstermez. Renal tutulum söz konusu değilse böbrek fonksiyon testleri ve idrar tetkiki normaldir (44).

2.1.7. Radyolojik bulgular

Aksiyal SpA tanısında ve takibinde birçok radyolojik teknik kullanılmaktadır. Bunların içerisinde en çok kullanılan konvansiyonel radyografi ve MRG'dir. Ayrıca kemik

sintigrafisi, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT) de kullanılmaktadır (45). Tipik radyolojik bulgular omurga yapılarında ve sakroiliak eklemlerde görülür.

Direkt Radyografiler

Direkt radyografiler yaygınlığı, ucuz olması, uygulama tekniğinin basitliği ve çabukluğu nedeniyle ilk başvuru radyolojik tetkiktir. Uzmanlara göre aksiyal SpA için anteroposterior pelvis grafisi ile birlikte, lateral torakolomber bileşkeyi de içine alan anteroposterior ve lateral lomber grafiler gerekir (46). Özellikle ilerleyen hastalıkla birlikte meydana gelen yeni kemik oluşumu, entezitlerin neden olduğu periost reaksiyonları ve kortikal düzensizlikler, iyileşme dönemlerinde veya reaktif oluşan subkondral skleroz radyografik yöntemlerle gösterilebilen değişikliklerdir (40). Sakroiliak eklem radyografik olarak ilk değişikliklerin görüldüğü eklemdir ve genellikle hastalığın birinci dekadının sonlarına doğru ortaya çıkarlar (47). Direkt radyografilerde sakroiliak eklem bulguları Modifiye New York kriterlerine göre 0 ile 4 arasında evrelendirilmektedir. (Tablo 2.1.7.1) Modifiye New York kriterlerine göre olguların AS olarak sınıflandırılabilmesi için direkt radyografide sakroiliitin gösterilmesi zorunludur (13). Direkt radyografilerin en büyük eksikliği sakroiliitin erken evrelerinde görülen enflamasyonu ve kemik iliği ödemi gösterememesidir. Sonuç olarak günlük romatoloji pratiğinde özellikle nr-axSpA'lı olgularda bu kriterler düşük duyarlılıkları nedeniyle kullanışlı değildir. Bu yüzden hastalık semptomlarının başlangıcı ile radyografik sakroiliit arasında uzun yıllar geçmekte ve olgular geç tanı almaktadır (47). Enflamatuvar bel ağrısı olup başlangıç sakroiliak eklem grafileri normal olan 88 olgu ile yapılan prospektif bir çalışmada 5 yıl sonra olguların %36'sında, 10 yıl sonra ise %59'unda radyografik sakroiliit geliştiği gösterilmiştir (15). Enflamatuvar bel ağrısı olan bir olguda standart radyografilerde bilateral sakroiliit gösterilmişse AS tanısı için ileri görüntüleme tekniklere gerek yoktur. Ancak AS düşünülen bir olguda rutin radyografiler normal veya şüpheli ise sakroiliak eklemlerin mümkünse MRG, değilse BT veya sintigrafi gibi diğer teknikleri ile değerlendirilmesi önerilmektedir (48).

Tablo 2.1.7.1: Modifiye New York Kriterlerine Göre Sakroiliit Evrelemesi

Modifiye New York Kriterlerine Göre Sakroiliit Evrelemesi	
Evre 0	Normal, eklem yüzeyleri net olarak seçilir
Evre 1	Şüpheli değişiklikler, evre 2 sayılan değişikliklerin olup olmadığı konusunda kararsızlık yaşanabilir
Evre 2	Eklem yüzetleri net seçilemez, küçük erozyonlar ve hafif subkondral skleroz artışı vardır, eklem aralığında daralma görülebilir
Evre 3	Eklem her iki yüzeyinde belirgin skleroz ve daha büyük erozyonlar, eklem aralığında daralma ve yer yer köprüleşme
Evre 4	Total Ankiloz

Bilgisayarlı Tomografi

BT'nin sakroiliit tanısında direkt radyografilerden daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (49). Sakroiliak eklemlerde enflamasyona sekonder gelişen erozyon, subkondral skleroz, eklem aralığında daralma ve yeni kemik oluşumu gibi yapısal kemik değişikliklerini belirlemede oldukça etkili bir tekniktir. BT eklemlerdeki yapısal kemik değişikliklerini belirlemede MRG'den daha başarılı görülmesine rağmen, eklem kıkırdağını, enflamasyonu ve ödemi değerlendirmede yetersizdir (50). BT'nin konvansiyonel radyografilere göre daha fazla radyasyon riski taşıması, maliyetin yüksek olması ve daha uzun zaman alması gibi nedenlerden dolayı; sakroiliit tanısı için ilk başvurulacak görüntüleme yöntemi değildir (51).

Kemik Sintigrafisi

Kemik sintigrafisi sakroiliak patolojilerin değerlendirmesinde yardımcı bir tekniktir. Radyografilerde görülmeyen hiperemi ve enflamasyonu göstermek için kullanılabilir. Bu teknik intravenöz verilen ⁹⁹mTc-metilen difosfatın artmış kan akımı ve kemik döngüsü olan bölgede yoğunlaşması prensibine dayanır. Ancak bu bulgu enflamasyona spesifik değildir. Neoplastik ve metabolik sebeplere bağlı da artış görülebilir. Bulguların spesifik olmaması ve yüksek radyasyon riski nedeniyle günümüzde sakroiliit tanısında kemik sintigrafisi tercih edilmemektedir (52).

Manyetik Rezonans Görüntüleme

1990 yıllarından başından beri MRG'nin sakroiliit tanısında etkinliği geniş olarak araştırılmıştır. Tüm vücut dokularının multiplanar görüntülemesinin sağlanabilmesi, kontrast madde yardımıyla enflame dokuların, komşu oluşumların durumunun açığa konulması ve bazen spektroskopi veya diffüzyon tekniği ile kantitatif değerlerin elde edilebilmesi gibi bir çok avantajları mevcuttur (53). Anatomik yapılar T1 sekanslarda daha iyi seçilirken, suya duyarlı olan sekanslarda (T2 yağ baskılı veya STIR) enflamatuar lezyonlar daha iyi seçilebilmektedir. Aktif enflamatuar lezyonlar olarak tanımlanan değişikliklerin en önemlisi kemik iliği ödemi veya osteittir. Bu değişiklik her ne kadar başka hastalıklarda bulunsa da aktif sakroiliit için oldukça önemli bir bulgudur. Kemik iliği ödemi yapısal hasarlarla (erozyonlar, subkondral skleroz gibi) birlikte olabilmektedir (54). Sakroiliit tanısı koymada MRG'nin konvansiyonel radyografilere, kemik sintigrafisine ve BT'ye üstünlüğü kanıtlanmıştır (55).

Ultrasonografi

Son yıllarda ultrasonografi SpA olgularının tanısında ve takibinde yer almaya başlamıştır. Ultrasonografi ve power doppler ultrasonografi erken yumuşak doku enflamasyonu bulgularını göstermede çok başarılı bir tekniktir. Ucuz, ulaşılabilir olması ve radyasyon içermemesi en önemli avantajlarıdır (56). Sakroiliitte periferik entezite göre sensitivitesi daha yüksek bulunmuştur (57).

Omurganın Görüntülenmesi

AS seyrinde görülen spinal tutulum bölgeleri diskovertebral bileşkeler, faset eklemler, posterior spinal ligamanlar, kostavertebral eklemler ve atlanto-aksiyal eklemler olarak sıralanabilir. Her ne kadar BT ve MRG omurganın ayrıntılı incelemesini sağlarsa da ilk tercih direkt radyografler olmalıdır (48). Spinal kolon tutulumu genellikle lumbosakral veya torakolomber bileşkede başlar ve zamanla bütün spinal kolona yayılır. Ancak kadınlarda spinal tutulum servikal vertebradan da başlayabilir. Spinal tutulumun şiddeti erkeklerde daha ağırdır (58). AS'de radyografik spinal bulgular geç dönemde belirgin hale geldiğinden dolayı AS ve SpA sınıflandırma kriterlerine dahil edilmemiştir. Ancak AS olguların %3-5'inde sakroiliak eklemlerde açık bir patoloji olmaksızın spinal tutulumu ait bulgulara rastlanabilir (50).

2.1.8. Değerlendirme ve İzlem

Hem günlük pratikte hem de bilimsel çalışmalar açısından AS olgularında tedavinin etkinliğini ölçmek açısından hastalık değerlendirme ölçütlerini kullanmak gerekmektedir. Genellikle dört ana parametreye bakılmaktadır (59):

1. Olgunun anamnezinden elde edilen hastalık aktivitesi, fonksiyonel kısıtlılık, hayat kalitesi parametreleri
2. Fizik muayenede enflamasyon, kontraktür, kısıtlanmış eklem hareket açıklığı bulguları
3. Hastalık aktivitesi açısından kan tetkiklerinde enflamasyon parametreleri
4. Görüntüleme ile hastalık aktivitesi ve kemik hasarın gösterilmesi

Bu konuda ASAS çekirdek setler önermiştir. Bu çekirdek set içerisinde geçerliliği oldukça güvenilir bir şekilde değerlendirilmiş ölçüm metodlarından hangilerinin fizik tedavi, hastalık modifiye edici veya semptom kontrol edici ilaçlar veya klinik kayıt tutmada kullanılması gerektiğine dair konsensus bildirilmektedir (60). Tedaviye yanıtın değerlendirmesinde ASAS grubunun ASAS20, ASAS40 ve ASAS56 yanıt kriterleri yaygın olarak çalışmalarda kullanılmıştır (61). Son yıllarda aynı grup tarafından hastalık aktivitesini belirlemek için AS Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS) geliştirilmiştir. İçerisine BASDAI (Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi) de kullanılan klinik sorular dışında akut faz reaktanları da entegre edilmiştir. ASDAS skorlamasının en büyük avantajlarından biri de hastalık aktivitesini inaktif, orta, yüksek ve çok yüksek düzey sınıflandırması ve iyileşme düzeyini göstermesidir (62,63). ASAS çekirdek setleri dışında günlük pratikte ve çalışmalarda uzun senelerdir Bath kriterleri yaygın olarak kullanılmaktadır. BASDAI spinal, periferik eklem ve entezite bağlı ağrı, yorgunluk ve sabah tutukluğun süresini sorgulayan bir değerlendirme ölçütüdür ve hastalık aktivitesini göstermede kullanılmaktadır (63,64). İşlevsel durumunu göstermek için ise Bath AS Fonksiyonel İndeksi (BASFI) geliştirilmiştir (65).

2.1.9. Tedavi

Hastalık aktivitesi yüksek, radyolojik olarak hızlı progresyon gösteren ve hızlı fonksiyon kaybı gelişen olgularda etkin ve erken tedavi çok önemlidir. Tedavide temel amaç ağrının, halsizliğin ve katılığın giderilmesi, yapısal hasarın yavaşlatılması ve mümkünse önlenmesidir (66).

ASAS çalışma grubu ve EULAR (Avrupa Romatoloji Birliği) tedavi basamakları için 2010'da yeni öneriler yayınlamıştır. Bu kılavuzda toplam 11 madde halinde tedavi yaklaşımı belirlenmiştir (66) (Tablo 2.1.9.1).

Tablo 2.1.9.1: ASAS/EULAR Tedavi Önerilerinin İlk Yenilemesi

AS'li olguların temel tedavi prensipleri: *AS değişik klinik tablolarla ortaya çıkabilen potansiyel olarak ciddi bir hastalıktır. Genellikle romatoloji uzmanı tarafından koordine edilen multidisipliner tedaviye ihtiyaç gösterir. *AS'li olgunun temel tedavi hedefi; semptomların ve enflamasyonun kontrolü, ilerleyici yapısal hasarın önlenmesi, fonksiyon ve sosyal katılımın korunması/normale getirilmesidir. *AS'li olguların en uygun tedavisi farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi yöntemlerinin birleşiminden meydana gelir.
1.Genel tedavi Hastalığın tedavisi aşağıdakilere göre uyarlanmalıdır a) Hastalığın prezantasyonu (aksiyal tutulum, periferik eklem tutulumu, entezit varlığı, ekstraartiküler semptom ve bulgular) b) Son semptomların derecesi, klinik bulgular, prognostik belirteçler * Hastalık aktivitesi ve enflamasyon * Ağrı * Fonksiyonel kayıp * Yapısal hasar, kalça tutulumu, spinal deformiteler c) Genel klinik durum (yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıklar, kullanılan diğer ilaçlar)
2. Hastalığı monitörize etmek *AS olgularının izlenmesinde olgunun öyküsü, klinik parametreler, laboratuvar testleri, görüntüleme yöntemleri dikkate alınmalıdır. *İzlenme sıklığına; olgunun semptomlarına, şiddetine ve almakta olduğu tedaviye göre karar verilmelidir.
3. İlaç dışı tedaviler *İlaç dışı tedavinin temel taşı AS'li olgunun eğitimi ve düzenli egzersiz yapmasıdır. *Ev egzersizleri etkilidir. Nitelikli bir gözlemci eşliğinde tek veya grup halinde suda veya karada yapılan fizik tedavi daha etkili olduğu için ev egzersizine tercih edilmelidir. *Olgu ilişkileri ve olgu eğitim grupları faydalı olabilir.
4. Eklem dışı bulgular ve komorbiditeler *Psöriyazis, üveit ve enflamatuvar bağırsak hastalığı gibi eklem dışı bulgular sık olduğu için konuyla ilgili uzmanlarla işbirliği yapılmalıdır. *Romatolog artmış kardiyovasküler hastalık ve osteoporoz riski konusunda uyanık olmalıdır.

Tablo 2.1.9.1: ASAS/EULAR Tedavi Önerilerinin İlk Yenilemesi (Devam)

5. Steroid olmayan anti-enflamatuvar ilaçlar *SOAEİ, AS'nin ağrı ve sabah tutukluğu tedavisinde ilk basamak ilaçlar olarak kullanılması önerilmektedir. *SOAEİ ile sürekli tedavi; persistan olarak hastalığı aktif ve semptomatik olanlarda önerilir. *Kardiyovasküler, gastrointestinal ve renal riskler SOAEİ reçete edilirken göz önünde bulundurulmalıdır.
6. Analjezikler * SOAEİ etkisi yetersiz kalan, kontraendike olan ve/veya zor tolere edilen olgularda ağrı kontrolü için parasetamol ve opioidler gibi analjeziklerin kullanımı önerilmektedir.
7. Glukokortikoidler * Lokal kortikosteroid enjeksiyonu periferik artritte uygulanabilir. *Sistemik kortikosteroid kullanımının aksiyal hastalıkta faydası çalışmalarda gösterilememiştir.
8. Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar *Aksiyal tutulumun tedavisinde, sülfasalazin ve metotreksat da dahil olmak üzere hiç bir hastalık seyrini değiştirici antiromatizmal ilacın (DMARD) etkinliği kanıtlanmamıştır. *Periferik artritte ise sülfasalazin kullanımı düşünülebilir.
9. TNF-alfa inhibitörü tedavi *Konvansiyonel tedaviye rağmen sürekli aktif hastalığı olanlarda TNF-alfa inhibitörü tedavi düşünülebilir. *Aksiyal hastalığı olanlarda DMARD tedavisinin TNF-alfa inhibitörü tedavisi öncesi ya da birlikte kullanımının zorunluluğunu gösteren kanıt yoktur. *Aksiyal ve artiküler/entezal hastalık tablolarında değişik TNF-alfa inhibitörlerinin etkinlikleri arasında fark olduğunu destekleyen kanıt yoktur. Ancak eşlik eden enflamatuvar bağırsak hastalığı varlığında gastrointestinal etkinlikte farklar olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. *Özellikle yanıt kaybının geliştiği olgularda ikinci TNF-alfa inhibitörü değişim faydalı olabilir. *AS'de TNF-alfa inhibitörü dışında diğer biyolojik ajanların kullanımına ilişkin yeterli kanıt bulunmamaktadır.
10. Cerrahi *Total kalça protezi, inatçı ağrısı olan veya sakatlığı olan ve radyolojik olarak yapısal hasarı olan olgularda yaşa bakılmaksızın düşünülmelidir. *Ciddi fonksiyon kaybına neden olan deformiteleri olan olgularda spinal düzeltici osteotomi düşünülebilir. *Akut vertebral kırığı olan olgular spinal cerraha danışılmalıdır.
11. Hastalığın gidişatındaki değişiklikler *Eğer hastalığın gidişatında önemli bir değişiklik olursa enflamasyon haricindeki etmenler (örn: spinal kırık) göz önünde bulundurulmalı ve uygun değerlendirme ve görüntüleme yapılmalıdır.

Biyolojik İlaç Tedavisi

TNF alfa inhibitörleri SpA tedavisi için bir dönüm noktası olmuştur. TNF'nin patogenezdaki rolüne yönelik en önemli çalışmalardan ikisi transgenetik fare modellerinde TNF alfa'nın sakroiliit, kıkırdak hasarı ve erozyonla ilişkisinin gösterilmesi ve infliksimab verilen hayvanlarda bu hasarların azalmasıdır (67,68). Ayrıca kıkırdak ve sakroiliak eklem biyopsilerinde TNF alfa mRNA'nın bol miktarda saptanması bu hastalığın enflamatuvar bir hastalık olduğunu göstermiştir (69). TNF alfa monositlerden, makrofajlardan ve aktive olan T hücrelerden üretilen bir enflamatuvar sitokindir. TNF alfa IL-1, IL-6 gibi diğer enflamatuvar sitokinleri, metalloproteinazları, prostoglandinleri, lenfositleri ve osteoklastogenezisi aktive eder ve artırır. Ayrıca TNF alfa eselectin, intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) ve vascular adhesion molecule-1 (VCAM-1) gibi endotelial adezyon moleküllerinin ekspresyonun artırır. Bu mekanizmalarla TNF alfa enflamasyonda önemli bir rol oynamaktadır (43). Bugün AS tedavisi için Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa Birliği ülkeleri başta olmak üzere dünyanın birçok ülkesinde onaylanmış 4 TNF-alfa inhibitörü ilaç mevcuttur. Türkiye'de de bu 4 ilaç AS tedavisinde ruhsatlandırılmış ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunlardan ilki bir kimerik monoklonal IgG1 antikor (1/4 murin, 3/4 insan kaynaklı) olan infliksimab'dır. Diğer TNF reseptör IgG1 füzyon proteini olan etanercepttir. Diğer TNF-alfa inhibitörü ilaçlarsa tamamen insan kaynaklı monoklonal antikor olan adalimumab ve golimumab'tır (70). TNF alfa inhibitörleri kullanımı esnasında MTX gibi DMARD eklenmesi ek fayda sağlamaz iken yan etki ve maliyeti artırmaktadır (71). İnfliksizimab, etanercept, adalimumab, golimumab ve sertolizumab gibi ilaçları içeren, 2014 yılında yayınlanan bir sistematik meta-analizde bu ilaçların, hastalık aktivitesinde ve fonksiyonel durumda iyileşme sağladığı saptanmıştır (72). Yayınlanan bir başka meta-analizde olan infliksizimab, etanercept ve adalimumab'ın AS tedavisinde birbirine üstünlükleri bulunamamıştır (73). Bu çalışmalar TNF-alfa inhibitörlerinin kendi aralarında karşılaştırmalı çalışmalar değil çoğunlukla plasebo kontrollü çalışmalardır. TNF-alfa inhibitörü ilaçlarla genelde tedaviye yanıt hızlıdır. Olguların %80'inde tedaviye başladıktan sonra 6 hafta içinde %50'den fazla BASDAI'de düzelme saptanır. Çalışmalar tedavinin etkisinin 2. yılda ve 5. yılda da devam ettiğini göstermektedir (74-76). Bir TNF-alfa inhibitörü ilacı tolere edemeyen veya fayda görmeyen olgular başka bir TNF-alfa inhibitörü ilaçtan fayda görebilir (77). Farklı TNF-alfa inhibitörü ilaçlara farklı tedavi yanıtının oluşmasının nedeni halen bilinmemektedir. TNF-alfa inhibitörü ilaçların AS tedavisinde etkinlikleri göz önüne alındığında karşımızdaki en büyük engellerden biri tedavinin maliyetidir (78). Hangi olgulara TNF alfa inhibitör tedavisi

vermeliyiz konusunda yine ASAS grubun geliřtirdiđi ve güncellediđi konsensus nerileri mevcuttur (79,80). (Tablo 2.1.9.2)

1. Olgular modifiye New York tanı kriterlerini veya aksiyal SpA ASAS kriterlerini karşılamalıdır.

2. En az 4 haftadır yüksek hastalık aktivitesi (BASDAI $\geq$ 4) varlığının yanında klinik, akut faz reaktanları ve görüntüleme açısından pozitif bulgulara dayanan uzman görüşü olmalıdır.

3. Aksiyal ağırlıklı tutulumda 4 hafta süreyle en az 2 farklı SOAEİ'ye; periferik tutulum varlığında ise intra-artiküler kortikosteroid enjeksiyonu veya sulfasalazin'e yanıtızlık olmalıdır.

4. Tedavi ncesi risk ve kontraedikasyonların gözden geçirilmelidir.

5. Tedavi yanıtın takibi için BASDAI ve ASAS ekirdek seti ile olgular yakından takip edilmelidir. BASDAI değerinde %50 azalma veya bir önceki değerden 2 birim azalmanın yanında uzman görüşünün varlığı tedaviye yanıt olarak kabul edilmektedir ve tedaviye devam edilmelidir. Tedaviye yanıtızlık diyebilmek için TNF-alfa inhibitörü tedavisine başladıktan 6-12 hafta sonra değerlendirilme yapılmalıdır.

Tablo 2.1.9.2: Ax-SpA'nın TNF-alfa İnhibitörü Ajanlarla Tedavisinde ASAS nerileri

TNF-alfa inhibitörü İlaçlar ile Aksiyal SpA Tedavisinde ASAS nerileri
Tanı: AS için Modifiye New York kriterleri ya da aksiyal SpA için ASAS kriterlerinin karşılanması
<u>Standart tedavide başarıızlık:</u> • 4 hafta süre ile en az 2 SOAEİ kullanımı (ağırlıklı aksiyal bulguları olan hasta) • Uygunsa bir kez lokal steroid uygulaması (ağırlıklı periferik bulguları olan hasta) • Bir DMARD ile, tercihen sülfasalazin, tedavi denenmesi (ağırlıklı periferik bulguları olan hasta) VE Yüksek hastalık aktivitesi BASDAI $\geq$ 4

ARTI

<u>řu parametrelere dayanan uzman görüřü:</u> Pozitif CRP/ESH Pozitif MRG Radyolojik ilerleme Klinik muayene

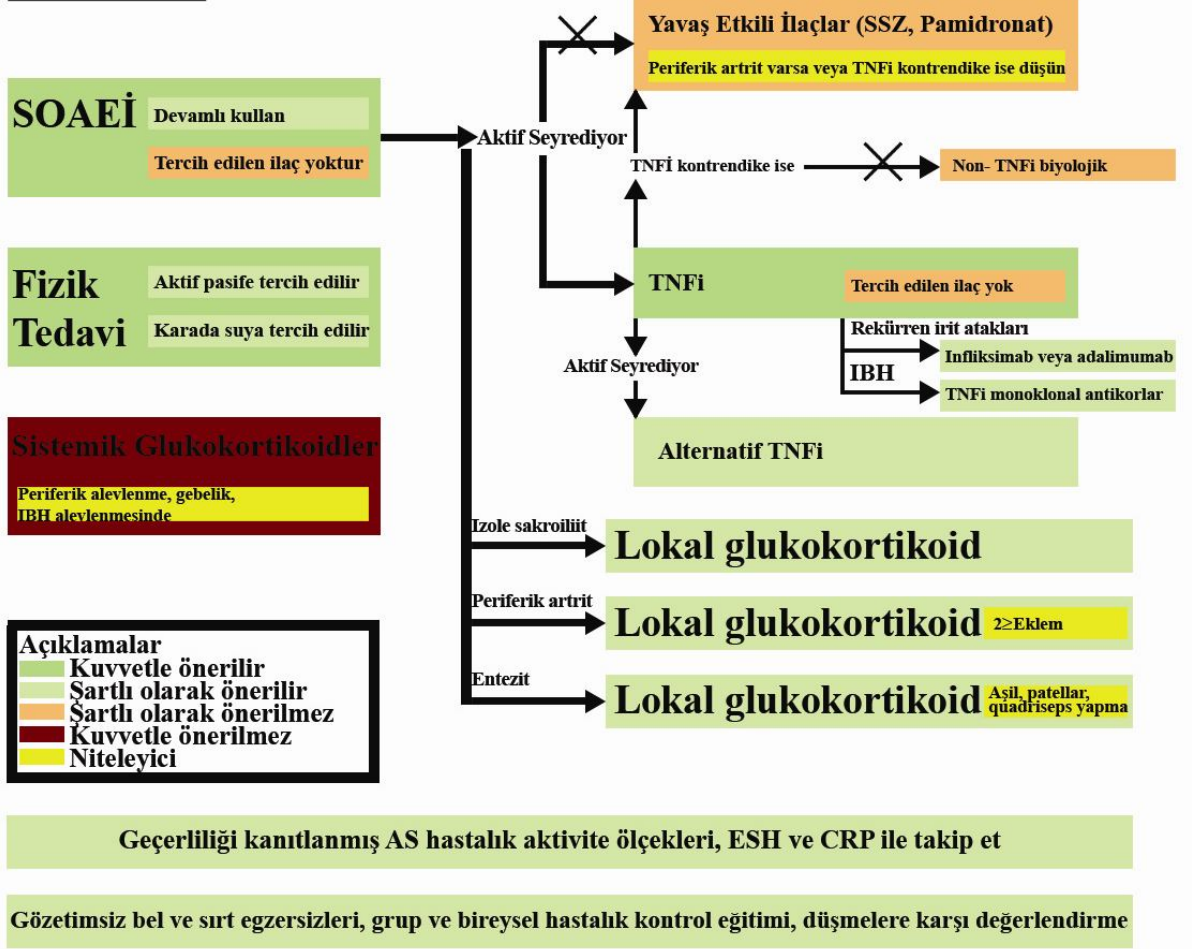
TNF-alfa inhibitörleri kullanımının AS olgularında radyolojik progresyonunu önleyemediği yönünde çalışmalar mevcuttur (81,82). Ancak bu çalışmalarda 2 senelik bir takip söz konusudur. Başka bir çalışma verilerine göre, radyolojik yavaşlama tedaviye erken evrede müdahale edilen olgularda ve ilacı en az 4 senedir kullanan olgularda daha fazla görülmüştür (83). Bu verileri destekleyen başka bir çalışmada infliksimab alan tedavi grubunda ilk 4 yılda TNF-alfa inhibitörü almayan kontrol grubuna göre radyolojik progresyonda fark bulunmazken; 5-8 yıl sonra tedavi alan grupta radyolojik progresyon anlamlı daha az bulunmuştur (84). Genelde TNF-alfa inhibitörü çalışmaları hastalığın orta evresindeki olgularda yapılmıştır. Ancak en iyi remisyon oranları erken evredeki olgularda görülmüştür (85). İleri evredeki olgularda da TNF-alfa inhibitörü tedavi ile fayda sağlanmıştır (86).

ACR (American College of Rheumatology), 2015 yılında aksiyal SpA tedavi öneri kılavuzu yayınlamıştır (87). AS tedavisini aktif ve stabil olarak iki ayrı başlıkta toplamıştır.

Aktif AS’de tedavi önerilerinin özeti şu şekildedir (Şekil 2.1.9.1):

- SOAEİ’lerin devamlı kullanılması kuvvetle önerilmiştir.
- Aktif egzersizler pasif egzersizlere, karada yapılan egzersizler de su içi egzersizlere tercih edilmiştir.
- Devamlı SOAEİ kullanımına rağmen hastalık aktifse TNF-alfa inhibitörü ilaçlara geçilmesi önerilmiştir.
- TNF-alfa inhibitörü kontraendike ise yavaş etkili ilaçlar (sülfasalazin, pamidronat) kullanılabilir.
- Hastalık TNF-alfa inhibitörüne rağmen aktif seyrediyorsa alternatif bir TNF- alfa inhibitörüne geçilmelidir.

Aktif AS



Şekil 2.1.9.1: 2015 ACR Aktif AS Tedavi Önerileri

Stabil AS'de tedavi önerilerinin özeti şu şekildedir (Şekil 2.1.9.2):

- SOAEİ'lerin sadece gerektiği zaman kullanılması önerilmiştir.
- TNF-alfa inhibitörlerinin, SOAEİ'ler ya da yavaş etkili ilaçlarla kombinasyonu önerilmemiştir. Gereken durumlarda TNF-alfa inhibitörleri monoterapi olarak kullanılmalıdır.
- Fizik tedavi her basamakta önerilmektedir.
- Rekürren irit ya da enflamatuvar bağırsak hastalığı varlığında monoklonal antikolar, etanercept'e tercih edilmelidir.

Stabil AS

SOAEİ Gereğinde kullanım

SOAEİ ve TNFi



Tek başına TNFi (monoterapi)

Yavaş etkili ilaçlar ve TNFi



Tek başına TNFi (monoterapi)

Fizik Tedavi

Geçerliliği kanıtlanmış AS hastalık aktivite ölçekleri, ESH ve CRP ile takip et

Gözetimsiz bel ve sırt egzersizleri, grup ve bireysel hastalık kontrol eğitimi, düşmelere karşı değerlendirme

AS ve:

İlerlemiş kalça artriti

Kalça artroplastisi

Şiddetli kifoz

Elektif spinal osteotomi

Uzmanlaşmış merkezlerde

Akut irit

Oftalmolog tarafından tedavi

Rekürren irit

Evde topikal GK
Infliksimab veya adalimumab, etanercepte tercih edilir

IBH

TNFi monoklonaller etanercepte tercih edilir
Tercih edilen bir SOAEİ yoktur

Açıklamalar

- Kuvvetle önerilir
- Şartlı olarak önerilir
- Şartlı olarak önerilmez
- Kuvvetle önerilmez
- Niteleyici

Şekil 2.1.9.2: 2015 ACR Stabil AS Tedavi Önerileri

Tedaviye başlamadan önce etkinlik, maliyet ve yan etkiler göz önünde bulundurulmalı ve yarar/zarar oranına göre karar verilmelidir. Bu ajanların en sık görülen yan etkileri ise enjeksiyon yeri reaksiyonlarıdır. Yanma ve kaşıntı ile seyreden lokalize lezyonlar görülür. Generalize hipersensitivite reaksiyonları nadirdir (88).

Başka bir klinik olarak önemli yan etki ise artmış enfeksiyonlardır. Fungal, bakteriyel, mikobakteriyel tüm enfeksiyon çeşitlerinde artış saptanmıştır. Bunlardan bazıları ciddi sonuçlar doğurabilmektedir (89). Rutin olarak TNF-alfa inhibitörü ajan başlanmadan önce olgular tüberküloz, hepatit B ve C enfeksiyonları yönünden taranmalıdır. Uzun dönem TNF-alfa inhibitörü ajan kullanımının lenfoma ve deri kanseri riskini arttırabildiği bilinmektedir. Solid organ kanserleri üzerine negatif etkisi kanıtlanamamıştır (90). Nadiren olgularda nörolojik komplikasyonlar da görülebilir. Multipl Skleroz gibi demiyelinizan hastalıklarda kontraendikedir (91). Ciddi kalp yetmezliği olan olgularda da TNF-alfa inhibitörü ajan kullanımı kontraendikedir (92).

2.2. TİROİD BEZİ

2.2.1. Anatomi

Tiroid açık kahverengi renkte, sert yapıda ve ortalama 15-20 gr ağırlığında bir bezdir. Krikoid kartilaj inferiorunda isthmusla birleşen, midtiroid kartilaj seviyesine kadar uzanan iki lateral lobdan oluşmuştur. 1. ve 4. trakea halkaları arasında yerleşmiştir. Loblar sağ ve sol olarak ayrılır. Bez 4 cm boyunda, 2 cm genişliğinde, 20- 40 mm kalınlığındadır (93,94). Lateralde karotid kılıfına ve sternokleidomastoid kasa, önde sternohyoid, sternothyroid ve omohyoid üst parçasına komşudur. Üst trakeal halkalar ve larinksin anterolateral parçası ile çevrilidir. Her bir tiroid lobunu trakea ve özofagusla medialden, karotis kılıfı ile posteriordan, sternohyoid, sternokleidomastoid ve sternotiroid kaslarıyla lateral ve anteriordan ayıran bir kat mevcuttur (93). Tiroid trakeye yapışmış ve larinksten ayrılmıştır. Yutkunma sırasında larinksin elevasyonu ile beraber yukarı hareket eder. Tiroid pretrakeal fasyanın ön ve arka yapraklara ayrılmasından oluşan gevşek bir bağ dokusu tarafından sarılır. Gerçek kapsülü tiroide sıkıca yapışık; doku içine psödolobüller oluşturan, septaları uzanan ince fibröz bir tabakadır (94).

2.2.2. Histoloji

Tiroid dokusu foliküllerden oluşmaktadır. Üç milyon kadar folikül içermektedir. Tek bir folikül lümende kolloid ve çevresinde tek katlı küboidal-kolumnar epitelium ile çevrilidir. En dışta bazal membran bulunur. Folikül hücrelerine tiroisit denir. Foliküllerin

arasında parafoliküler C hücreleri bulunmaktadır. Tirositlerde T3-T4, parafoliküler hücrelerde kalsitonin sentezlenir (95,96). Tiroid yapısı tiroid stimulan hormonun (TSH) kontrolü altındadır. TSH uyarısı gelince küboidal hücreler kolumnar hücrelere dönüşür, lümen küçülür. TSH uyarısı arttıkça foliküler hücreler hiperplazi ve hipertrofiye uğrar (96).

2.2.3.Fizyoloji

Tiroid bezinin tiroid hormonu sentezler. Bu hormon büyüme, gelişme ve metabolizmanın düzenlenmesini sağlar. Tiroid hormonunun yapımı TSH ve tiroid bezinin otoregülasyonu ile düzenlenmektedir (97). Tiroid hormonlarından aktif olan triiodotironin (T3) dir. Tiroid hormonları olan tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3), tiroidin içinde tiroglobulinin bir parçasıdır. Bu hormonlar, burada sentez edilir ve depolanırlar. Bağlı ve serbest formları bulunur. Bağlı form prealbumin, albumin, globulinle taşınır. Metabolizma üzerinde sadece serbest formları etkili olmaktadır. Serbest tiroid hormonları hücrelerin içine girerler ve oksijen tüketimini uyarırlar. Vücut sıcaklığını artırır, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasını hızlandırır (98). Tiroid metabolizması hipotalamus-hipofiz-tiroid bez aksı arasında düzenlenir. Hipofizden TSH salınır, bu hormon tiroid hormon yapım ve salınımını artırır (98,99). Tiroid hormonu yapımı için iyot gerekmektedir. Günlük iyot ihtiyacı 150-200 mikrogramdır. Eksikliğinde hipotiroidizm guatr, foliküler karsinom, fazlalığında graves, hashimoto gibi otoimmün hastalıklar ve papiller karsinom riski artar (99,100) .

2.2.4.Nodül

Tiroid nodülleri en sık görülen tiroid hastalığıdır. Yaşın ilerlemesiyle birlikte insidansı artar. Palpabl tiroid nodülü prevelansının kadınlarda %5, erkeklerde %1 olduğu bildirilmiştir (101). Ultrasonografi ile bu prevelans %19-68'e yükselmektedir (102). Otopsi sonuçları bize erişkinlerin %50'sinde tiroid nodülü görüldüğünü ve bunların çoğunluğunun palpabl olmadığını göstermektedir (103). Horlocker ve arkadaşları (104) bu bilgiye paralel bir sonuca ulaşmışlardır; ultrasonografi ile değerlendirdikleri 50 yaşına kadar olan olguların %50'sinde tiroid nodülü saptamışlardır. Tiroid nodüllerinde malign-benign ayırımı yapmak klinisyen için zordur. Klinik muayenede birçok tiroid nodülü tek nodül şeklinde karşımıza çıkmaktadır (105,106). Ultrasonografiyle veya operasyon sırasında değerlendirilen olguların %50'sinde multipl nodüller tespit edilmiştir. Nodüllerin çoğu benignidir (106-

108). Postmortal bilgilere dayanılarak yapılan bir çalışma, okült (gizli) tiroid kanserinin ki bunlar çoğunlukla papiller kanser olarak görülmektedir; prevalansının %6 ile %28 arasında olduğunu göstermektedir (107,108).

Tiroid nodüllerinde malignite ihtimalini arttıran risk faktörleri:

Yaş: 14 yaş altında ve 60 yaş üstünde görülen soliter nodüllerde malignite ihtimali artar. Benignite ihtimali 30-50 yaş arasında yüksektir (109).

Cinsiyet: Erkeklerde görülen nodüllerin malign olma ihtimali kadınlardan yüksektir (110) .

Radyasyon öyküsü: Baş-boyun bölgesine yönelik hikaye riski arttırır.

Nodül özellikleri: Sert, fiske nodüllerde risk yüksektir.

Boyut: 10 mm den küçük fakat ek risk faktörü taşıyan ve 10 mm den büyük nodüllerde, ilerleyici büyüme gösteren nodülde habaset ihtimali yüksektir.

Aile öyküsü: Guatr açısından pozitif aile hikayesi benigniteyi, MEN (multipl endokrin neoplazi) öyküsü, papiller, meduller, hurtle hücreli karsinom maligniteyi arttırır (111).

Diğerleri: Vokal kord paralizisi, palpabl lenf nodu malignite riskini arttırır (112).

Tiroid Nodüllerinde İnce İğne Aspirasyon Biyopsi Endikasyonları

2015’de American Thyroid Association (ATA) , tiroid nodüllerine yaklaşım ile ilgili yeni bir rehber yayınlamıştır. Bu rehberin önerilerine göre ince iğne aspirasyon biyopsi gerektiren nodüller aşağıda belirtilmiştir (113).

1. 1 cm’den büyük nodüller ve yüksek şüpheli sonografik patern (Güçlü öneri)
2. 1 cm’den büyük nodüller ve orta derecede şüpheli sonografik patern (Güçlü öneri)
3. 1,5 cm’den büyük nodüller ve düşük derecede şüpheli sonografik patern (Zayıf öneri)
4. 2cm’den büyük nodüller ve çok düşük derecede şüpheli sonografik patern (Zayıf öneri)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. OLGULARIN SEÇİLMESİ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda 01/09/2015-01/12/2015 tarihleri arasında aksiyal SpA tanısı ile takip edilen 18-60 yaş arası 70 olgu çalışmaya alındı. ATA'nın 18 yaş altı tiroid nodülü olan olgulara farklı yaklaşım önerileri (113) olduğundan; 60 yaş üstü olgulardaki tiroid nodüllerinde ise malignite riski daha fazla olduğundan çalışmaya alınmadılar (109).

Olgular iki grupta incelendi. Birinci grup en az 1 yıldır herhangi bir TNF-alfa inhibitörü (etanercept, infliksimab, adalimumab, golimumab) kullanan aksiyal SpA'lı 40 olgudan; ikinci grup ise hiç TNF-alfa inhibitörü kullanmamış 30 aksiyal SpA'lı olgudan oluştu.

Tüm olguların yaşı, cinsiyeti, boyu ve kilosu, eğitim düzeyi, adres ve telefon bilgilerinin yanı sıra hastalık süresi, daha önce uygulanan tedaviler, şu an kullandığı ilaçlar ve süreleri, aksiyal SpA tanısı ile TNF-alfa inhibitörlerinin başlangıcı arasında geçen süre, HLA B-27 sonuçları sorgulandı. Olguların BASDAI, BASFI ve ASDAS-CRP skorları hesaplandı (Ek 1).

Dışlama Kriterleri:

1. Tanı konmuş tiroid bezi hastalığı
2. Hamilelik
3. Cushing hastalığı
4. Bromokriptin, somatostatin, oral kontraseptif, lityum, interferon gibi tiroid fonksiyonlarını etkileyecek ilaç kullanımı olması
5. Son 1 hafta içinde iyot içeren kontrast madde ile görüntüleme yapılmış olması
6. Geçirilmiş malignite öyküsü

3.2. GRUPLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

3.2.1.BASDAI ölçümü

Olguların geçtiğimiz haftadaki hastalık aktiviteleri ölçüldü. BASDAI; yorgunluk, spinal ağrı, eklem ağrısı/şişliği, lokalize olarak hassas bölgeler ve sabah tutukluğu olmak üzere AS'nin 5 major semptomuyla ilişkili 6 sorudan oluşan bir ankettir. Sabah tutukluğu hem şiddeti hem de süresi bakımından ölçülür. Olgulardan geçen haftaki semptomlarının şiddetini derecelendirmesi istenir. Sorular 10 cm uzunluğundaki bir horizontal numerik skala üzerine işaret konarak yanıtlanır. Sabah tutukluğu üzerine sorulan iki sorunun ortalama skoru hesaplanır ve diğer sorularınkiyle toplanır. BASDAI skoru toplam değer (0-50) 0-10'luk bir skalaya dönüştürülmesiyle elde edilir. Olgu kendi kendine hızlı ve kolay bir şekilde bu anketi uygulayabilir. Geçerlilik ve güvenilirliği ile tekrarlanabilirlik ve değişime duyarlılık özellikleri kanıtlanmıştır (114). (Ek 2)

3.2.2.BASFI ölçümü

Olguların geçen haftaki fonksiyonel kapasitesi ölçüldü. Bu indeks günlük aktivitelerle ilgili 8 soru ve olgunun günlük yaşamla başedebilme yeteneğini değerlendiren 2 sorudan oluşur. Olgular belirtilen işleri yaparken ne derecede zorlandığını 10 cm'lik numerik skala üzerinde işaretler. On sorudan elde edilen skorun ortalamasının alınmasıyla 0-10 arasında değişen toplam skor hesaplanır (115). (Ek 3)

3.2.3.ASDAS-CRP ölçümü

Bu indeks spinal ağrı, eklem ağrısı/şişliği, sabah tutukluğu ve olgunun kendini değerlendirmesi ile ilişkili 4 sorudan oluşan bir ankettir. Sorular 10 cm uzunluğundaki bir numerik skala üzerine işaret konarak yanıtlanır. Ardından olgunun CRP sonucu da eklenerek sonuç mobil hesaplama cihazı ile hesaplanır (62).

3.2.4.Ultrasonografik Değerlendirme

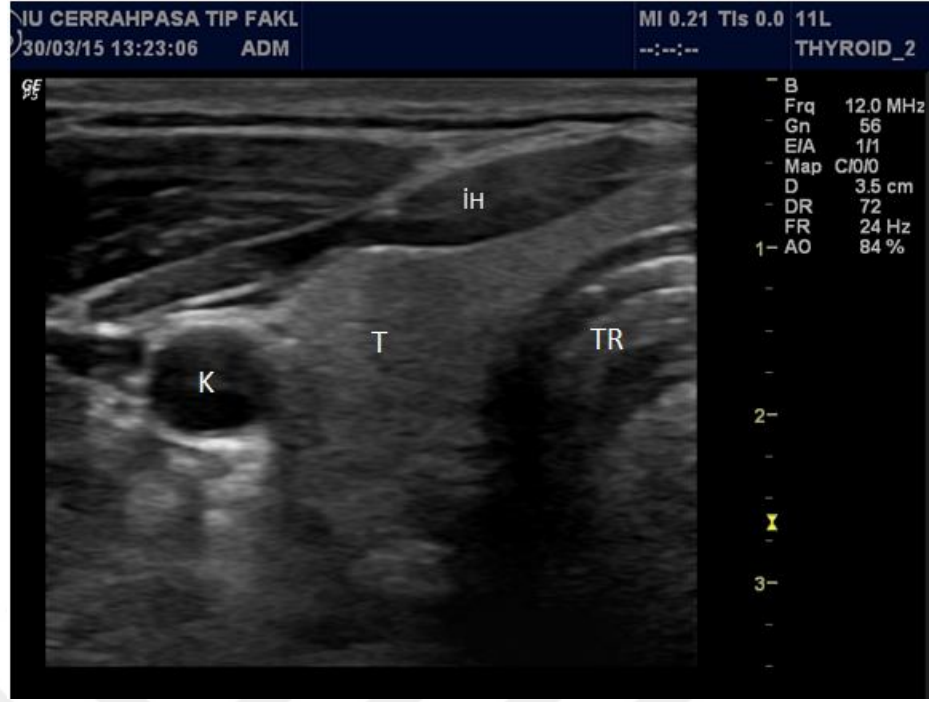
Olguların sırt üstü yatar pozisyonda, servikal bölge ekstansiyonda olacak şekilde, ultrasonografi cihazı (ESAOTE My lab 70) ve 7-12 MHz frekanslı lineer prob kullanılarak, prob tiroid bezine dik olacak şekilde ultrasonografik değerlendirmeleri yapıldı (Resim 1).

Ultrasonografik inceleme; çalışmayı yürüten hekim tarafından, klinik ve ultrasonografi konusunda deneyimli hekim ile birlikte yapıldı. Tiroid bezi nodül varlığı

açısından tarandı. Sağ lob, sol lob ve isthmus için video görüntüler kaydedildi (Resim 2,3). Nodül görülen olgular İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyoloji Ana Bilim Dalı'ndaki bu konuda deneyimli hekime yönlendirildi. Kaydettiğimiz ve normal kabul ettiğimiz görüntüler de daha sonra aynı radyolog tarafından değerlendirildi.

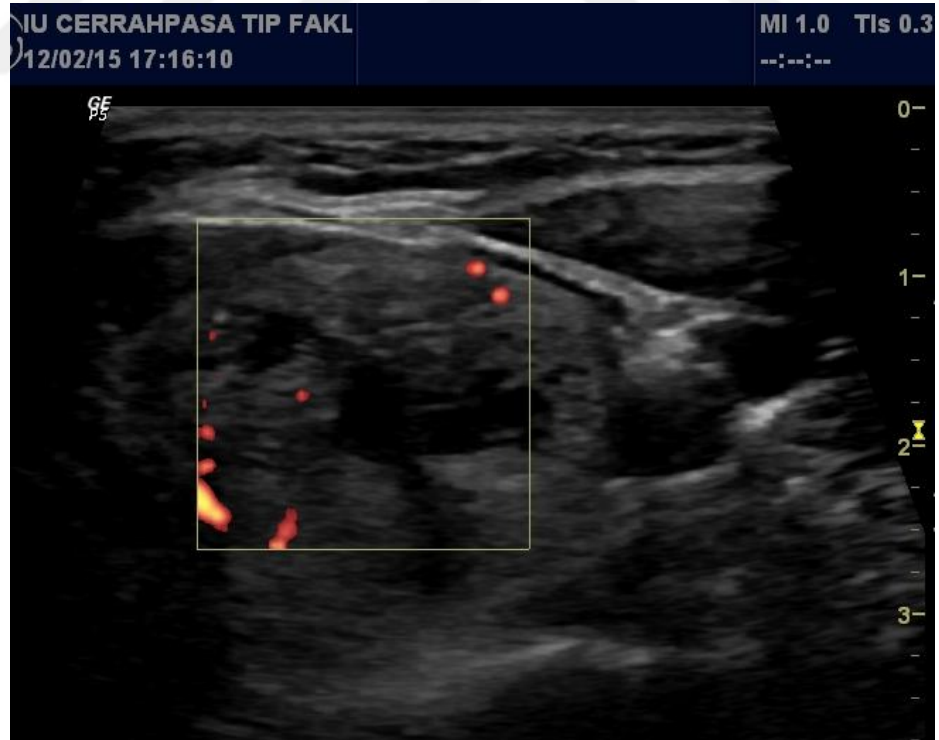


Resim 1: Sırtüstü yatar pozisyonda tiroid bezi ultrasonografik inceleme



Resim 2: Normal tiroid bezi ultrasonografik görüntüsü

TR: Trakea, T: Tiroid bezi (sağ), K: Karotis arter, İH:İnfrahoid kas



Resim 3: Tiroid bezi sol lobun tamamını dolduran kistik dejenere nodül

Etik komite

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurul Komitesi tarafından onaylandı. Tüm olgular bilgilendirilmiş onam formları alınarak çalışmaya dahil edildiler (Ek 4).

İstatistiksel analiz

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for Windows 14.0 istatistik paket programı kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Fisher exact test, Pearson ki-kare testleri kullanıldı. Sayısal veriler ise Student t testi ile karşılaştırıldı. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi. Ayrıca yaşa göre standardize edilmiş kanser insidansı (SIR) çalışma grubunda normal popülasyona göre hesaplandı.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan olguların 40'ı çalışma grubunda, 30'u kontrol grubunda yer almaktadır. Olguların 17'si kadın, 53'ü erkektir. Ortaokul ve altı eğitim düzeyinde 15 olgu var iken lise ve üzeri eğitim düzeyinde 55 olgu bulunmaktadır. Çalışma grubunun yaş ortalaması $38 \pm 9,87$ 'dir. Grubun beden kitle indeksi (BKİ) ortalaması $25,15 \pm 3,18$ bulunmuştur (Tablo4.1).

Tablo 3.2.4.1: Çalışmaya dahil edilen olguların demografik özellikleri

		n	%
Gruplar	Çalışma grubu	40	57,1
	Kontrol grubu	30	42,9
Cinsiyet	Kadın	17	24,3
	Erkek	53	75,7
Eğitim düzeyi	Ortaokul ve altı	15	21,4
	Lise ve üzeri	55	78,6
Yaş ¹		38	9,87
BKİ ¹		25,15	3,18

¹ Parametrik sürekli değişkenlerde ortalama ve standart sapma gösterilmektedir.

Çalışmaya alınan olgulardan 62'sinin tanısı AS, 8'inin tanısı Nr-axSpA'dır. Daha önceden alınan tedaviler incelendiğinde olguların 27'si SOAEİ, 43'ü SOAEİ + sülfasalazin almıştır. Şu anda almakta oldukları tedaviler incelendiğinde ise olguların 40'ı TNF-alfa inhibitörü ilaç, 26'sı SOAEİ ve 4'ü ise SOAEİ + sülfasalazin kombinasyonu almaktadır. Olguların 51'i HLA B27 pozitif iken 19'u HLA B27 negatiftir. Olguların ortanca hastalık süresi 5 yıl (3-9), BASFI skoru 0,80 (0,20-2,00) ve ASDAS-CRP skoru 1,29 (0,93-1,91) bulunmuştur. Ortalama BASDAI skoru ise $2,22 \pm 1,42$ 'dir (Tablo4.2).

Tablo 3.2.4.2: Çalışmaya dahil edilen olguların klinik özellikleri

		n	%
Tanı	AS	62	88,6
	nr-axSpA	8	11,4
Önce kullandığı ilaçlar	SOAEİ	27	38,6
	SOAEİ + Sülfasalazin	43	61,4
Şu an kullandığı ilaçlar	SOAEİ	26	37,1
	SOAEİ + Sülfasalazin	4	5,7
	TNF-alfa inhibitörü	40	57,1
HLA B 27	Pozitif	51	72,9
	Negatif	19	27,1
Hastalık süresi ²		5	3-9
BASDAI skoru ¹		2,22	1,42
BASFI skoru ²		0,80	0,20-2,00
ASDAS-CRP skoru ²		1,29	0,93-1,91

¹ Parametrik sürekli değişkende ortalama ve standart sapma gösterilmektedir.

² Nonparametrik sürekli değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık gösterilmektedir.

TNF-alfa inhibitörü ilaç tedavisi alan olguların aldıkları ilaç türleri incelendiğinde 13 olgunun etanercept, 24 olgunun adalimumab ve 3 olgunun ise golimumab kullandığı bulunmuştur. İlaç kesilme nedenleri incelendiğinde 1 olguda tedaviye yanıtızsızlık, 2 olguda sekonder yanıtızsızlık ve 1 olguda ise yan etki (paradoksal psöriyazis) nedeni ile kullanılan TNF-alfa inhibitörü ilaç kesilmiş ve başka bir TNF-alfa inhibitörü ilaca geçilmiş. Ortanca TNF-alfa inhibitörü ilaç kullanım süresi 32 ay (22-50) iken tanı ile TNF-alfa inhibitörü ilaç kullanımına başlama arasında geçen ortanca süre 3 yıldır (2-7) (Tablo4.3).

Tablo 3.2.4.3: TNF-alfa inhibitörü tedavi alan olguların ilaç kullanım özelliklerinin dağılımı

		n	%
TNF türü	Etanercept	13	32,5
	Adalimumab	24	60,0
	Golimumab	3	7,5
TNF-alfa inhibitörü kesilme nedenleri	Tedaviye yanıtızsızlık	1	25,0
	Sekonder yanıtızsızlık	2	50,0
	Yan etkiler	1	25,0
TNF-alfa inhibitörü kullanım süresi (ay) ¹		32	22-50
Tanı ile TNF-alfa inhibitörü başlangıcı arası süre (yıl) ¹		3	2-7

¹ Nonparametrik sürekli değişkenlerde ortanca ve çeyrekler arası aralık gösterilmektedir.

Çalışmaya alınan olguların 26'sında tiroid bezinde nodül bulunmaktadır. Nodül bulunan olguların 21'inde soliter, 5'inde multipl nodül bulunmaktadır. Nodüllerin 19'u hipoekojen, 5'i izoekojen görünümündedir. Nodüllerin 12'si solid, 3'ü kistik ve 11'i miks yapıdadır. Nodül boyutları 1 cm'den küçük olan 17 olgu, 1-4 cm arasında olan 6 olgu ve 4 cm'den büyük olan 3 olgu bulunmaktadır. Olguların tiroid dokularının radyolojik ve histopatolojik incelenmesi sonucunda 2 olguda malignite saptanırken 68 olguda malignite gelişmediği bulunmuştur (Tablo 4.4).

Tablo 3.2.4.4: Çalışmaya dahil edilen olgularda nodül özellikleri

		n	%
Nodül	Var	26	37,7
	Yok	43	62,3
Sayısı	Soliter	21	80,8
	Multipl	5	19,2
Ekojenite	Hipoekoik	19	79,2
	İzoekoik	5	20,8
Yapısı	Solid	12	46,2
	Kistik	3	11,5
	Miks	11	42,3
Boyutu	1 cm'den küçük	17	65,4
	1-4 cm	6	23,1
	4 cm'den büyük	3	11,5
Malignite	Var	2	2,9
	Yok	68	97,1

Çalışma grubunun demografik özellikleri incelendiğinde çalışma grubu ile kontrol grubunun dağılımının özelliklerinin benzer olduğu görülmektedir (Tablo 4.5).

Tablo 3.2.4.5: Gruplara göre demografik özelliklerinin dağılımı

		Çalışma grubu		Kontrol grubu		p ¹
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	7	17,5	10	33,3	0,126
	Erkek	33	82,5	20	66,7	
Eğitim düzeyi	Ortaokul ve altı	9	22,5	6	20,0	0,801
	Lise ve üzeri	31	77,5	24	80,0	
Yaş		39	10	37	9	0,484 ²
BKİ		25,02	2,82	25,33	3,65	0,691 ²
Sigara	(paket/yıl)	9	8,1	8	6,2	0,793 ²

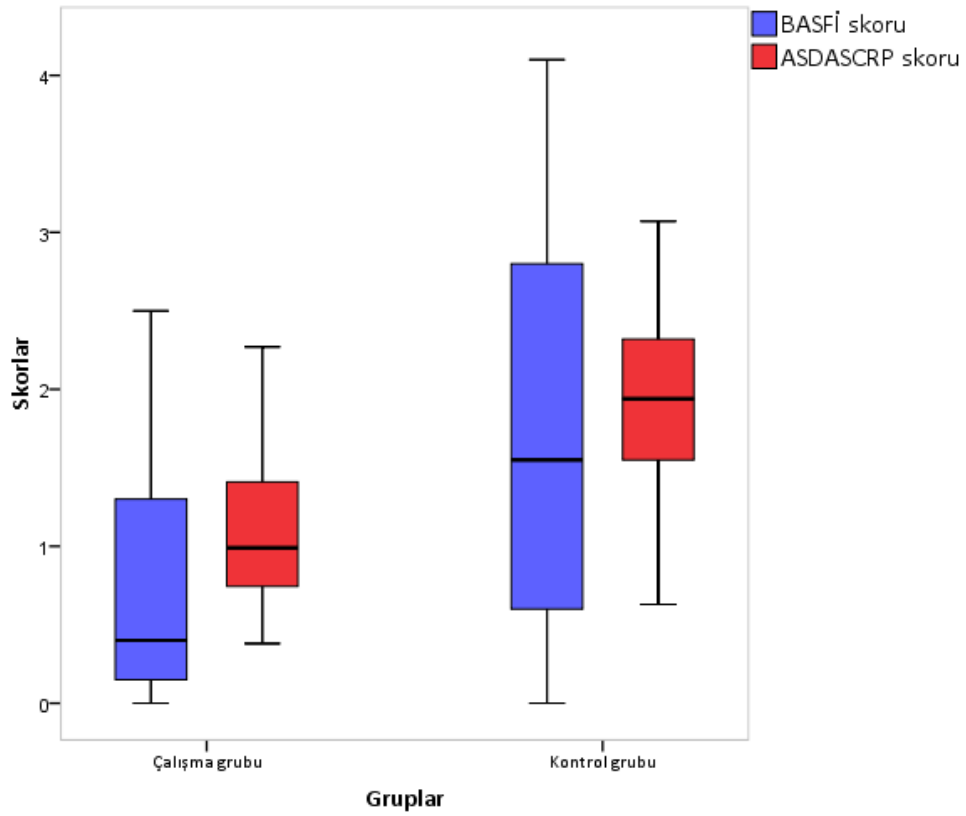
¹ Ki-kare testi² Parametrik sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma gösterilmiş ve t testi kullanılmıştır

Çalışma grubunun klinik özellikleri incelendiğinde çalışma grubu ile kontrol grubunun tanılarının, daha önceki ilaç kullanımlarının dağılımının ve HLA B27 pozitifliğinin benzer olduğu görülmektedir. Çalışma grubunda hastalık süresi daha uzun iken BASDAI, BASFI ve ASDAS-CRP skorları daha düşük bulunmuştur (Tablo 4.6).

Tablo 3.2.4.6: Gruplara göre klinik özelliklerinin dağılımı

		Çalışma grubu		Kontrol grubu		p ¹
		n	%	n	%	
Tanı	AS	38	95	24	80	0,066 ²
	Nr-axSpA	2	5	6	20	
Önce kullandığı ilaçlar	SOAEİ	13	32,5	14	46,7	0,288
	SOAEİ+ Sülfasalazin	27	67,5	16	53,3	
Şu an kullandığı ilaçlar	SOAEİ	0	0	26	100	<0,001 ²
	TNF-alfa inhibitörü	40	100	0	0	
HLA B27	Pozitif	30	75	21	70	0,642
	Negatif	10	25	9	30	
Hastalık süresi		7	4-11	3	2-5	0,003 ³
BASDAI skoru		1,46	0,84	3,21	1,42	<0,001 ⁴
BASFI skoru		0,4	0,1-1,4	1,55	0,6-2,8	0,010 ³
ASDAS-CRP skoru		0,99	0,69-1,42	1,94	1,55-2,32	<0,001 ³

¹ Ki-kare testi² Fisher'in kesin testi³ Nonparametrik sürekli değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık gösterilmiş ve Mann Whitney U testi kullanılmıştır⁴ Parametrik sürekli değişken için ortalama ve standart sapma gösterilmiş ve t testi kullanılmıştır



Şekil 3.2.4.1: Gruplarda BASFI ve ASDAS-CRP skorlarının dağılımı (iki değişken için de $p < 0,05$)

Gruplara göre tiroid dokusunun özellikleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 4.7).

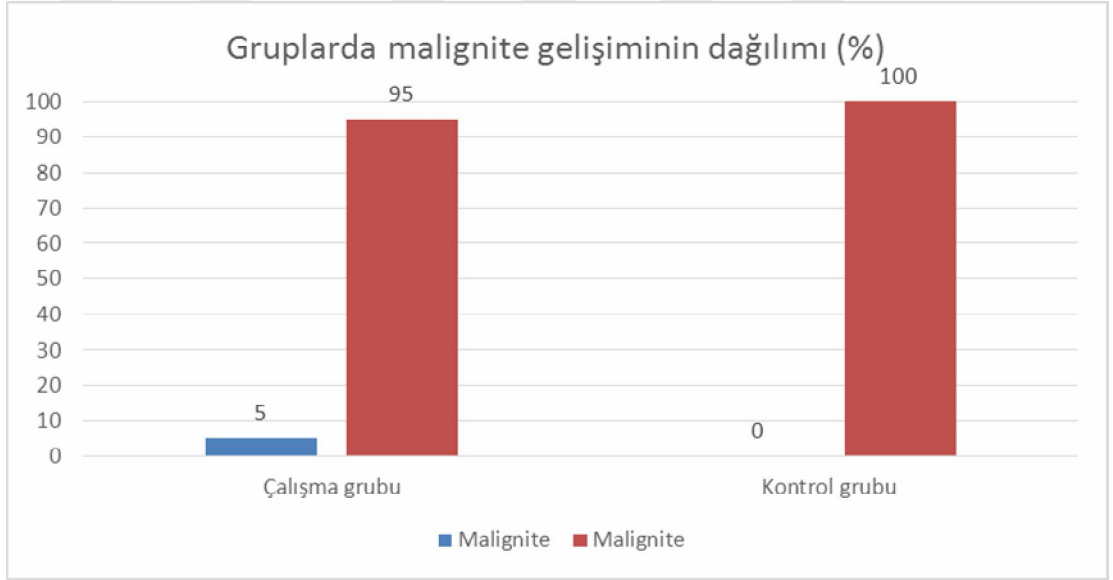
Tablo 3.2.4.7: Gruplara göre tiroid dokusunun özelliklerinin dağılımı

		Çalışma grubu		Kontrol grubu		p ¹
		n	%	n	%	
Nodül	Var	15	38,5	11	36,7	0,879 ²
	Yok	24	61,5	19	63,3	
Sayısı	Soliter	10	66,7	11	100,0	0,053
	Multipl	5	33,3	0	0,0	
Ekojenite	Hipoekoik	12	92,3	7	63,6	0,142
	İzoekoik	1	7,7	4	36,4	
Yapısı	Solid	6	46,2	6	60,0	0,680
	Miks	7	53,8	4	40,0	
Boyutu	1 cm'den küçük	8	53,3	9	81,8	0,217
	1 cm ya da daha büyük	7	46,7	2	18,2	
Malignite	Var	2	5,0	0	0,0	0,503
	Yok	38	95,0	30	100,0	

¹ Fisher'in kesin testi

² Ki-kare testi

Çalışma grubunda yaşa göre standardize edilmiş insidans oranı (SIR) normal popülasyona göre hesaplandı. Türkiye'nin 2012 nüfus popülasyonundan o yaş gruplarında toplam kaç kadın ve erkek olduğu hesapladıktan sonra GLOBACAN 2012 verisinde Türkiye'nin o yaş gruplarına göre olan tiroid malignite insidansı cinsiyetlere göre hesaplandı. Ardından bizim çalışma grubumuza oranlandı. Bunun sonucunda kadın olgular için SIR: 2,7 (% 95 GA: 2,6-24), erkek olgular için SIR: 2,03 (% 95 GA: 1,9-18) olarak bulundu. Her iki sonuçta da güven aralığının alt ucu 1'in üzerindedir. Buna göre çalışma grubumuzda tiroid malignite riski normal popülasyona göre kadın olgularda 2,7 kat; erkek olgularda 2 kat artmış olarak bulundu.



Şekil 3.2.4.2: Gruplarda malignite gelişiminin dağılımı (p>0,05)

Malignite varlığına göre demografik ve klinik özellikler arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 4.8-9).

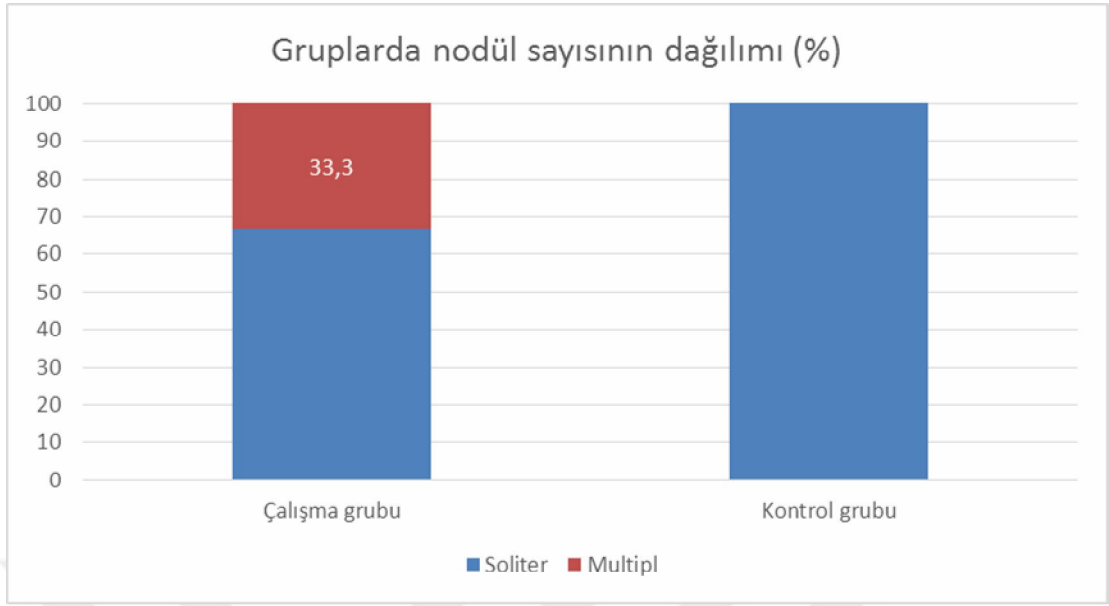
Tablo 3.2.4.8: Malignite varlığına göre demografik özelliklerin dağılımı

Malignite		Var		Yok		p ¹
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	1	50,0	16	23,5	0,429
	Erkek	1	50,0	52	76,5	
Eğitim düzeyi	Ortaokul ve altı	0	0,0	15	22,1	1,000
	Lise ve üzeri	2	100,0	53	77,9	
Yaş		48	41	35	30	0,140 ²
BKİ		25,81	24,77	24,92	22,92	0,769 ²

¹ Fisher'in kesin testi² Parametrik sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma gösterilmiş ve t testi kullanılmıştır**Tablo 3.2.4.9:** Malignite varlığına göre klinik özelliklerin dağılımı

Malignite		Var		Yok		p ¹
		n	%	n	%	
Tanı	AS	2	100,0	60	88,2	1,000
	NRA-SPA	0	0,0	8	11,8	
Önce kullandığı ilaç	SOAEİ	0	0,0	27	39,7	0,519
	SOAEİ+ Sulfasalazin	2	100,0	41	60,3	
Şu an kullandığı ilaç	SOAEİ	0	0,0	26	40,6	0,515
	TNF-alfa inhibitörü	2	100,0	38	59,4	
TNF türü	Etanercept	0	0,0	13	37,1	0,532
	Adalimumab	2	100,0	22	62,9	
HLA B27	Pozitif	2	100,0	49	72,1	1,000
	Negatif	0	0,0	19	27,9	
Hastalık süresi		10	9-10	5	3-9	0,239 ²
Tanı ile TNF-alfa inhibitörü başlangıcı arası süre(yıl)		5	3-7	3	1-7	0,503 ²
Anti- TNF kullanım süresi		56	26-85	32	20-50	0,503 ²
BASDAI skoru		1,67	0,94	2,23	1,43	0,580 ³
BASFI skoru		1,40	0,50-2,30	0,80	0,20-2,00	0,645 ²
ASDASCRP skoru		1,27	0,98-1,56	1,29	0,88-1,97	0,819 ²

¹ Fisher'in kesin testi² Nonparametrik sürekli değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık gösterilmiş ve Mann Whitney U testi kullanılmıştır³ Parametrik sürekli değişken için ortalama ve standart sapma gösterilmiş ve t testi kullanılmıştır



Şekil 3.2.4.3: Nodül bulunan olgularda gruba göre nodül sayısının dağılımı ($p>0,05$)

Olguların şu anda almakta olduğu ilaç türüne göre tiroid dokusunun özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 4.10).

Tablo 3.2.4.10: Olguların şu anda almakta olduğu ilaç türüne göre tiroid dokusunun özelliklerinin dağılımı

Şu an kullandığı ilaç		SOAEİ		TNF-alfa inhibitörü		p ¹
		n	%	n	%	
Nodül	Var	11	42,3	15	38,5	0,756 ²
	Yok	15	57,7	24	61,5	
Sayısı	Soliter	11	100,0	10	66,7	0,053
	Multipl	0	0,0	5	33,3	
Ekojenite	Hipoekoik	7	63,6	12	92,3	0,142
	İzoekoik	4	36,4	1	7,7	
Yapısı	Solid	6	60,0	6	46,2	0,680
	Miks	4	40,0	7	53,8	
Boyutu	1 cm'den küçük	9	81,8	8	53,3	0,217
	1 cm ya da daha büyük	2	18,2	7	46,7	

¹ Fisher'in kesin testi

² Ki-kare testi

Olguların almakta oldukları TNF-alfa inhibitörü ilaç türüne göre tiroid dokusunun özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 4.11).

Tablo 3.2.4.11: Olguların almakta oldukları TNF-alfa inhibitörü ilaç türüne göre tiroid dokusunun özelliklerinin dağılımı

TNF-alfa inhibitörü türü		Etanercept		Adalimumab		p ¹
		n	%	n	%	
Nodül	Var	4	33,3	11	45,8	0,473 ²
	Yok	8	66,7	13	54,2	
Sayısı	Soliter	3	75,0	7	63,6	1,000
	Multipl	1	25,0	4	36,4	
Ekojenite	Hipoekoik	3	100,0	9	90,0	1,000
	İzoekoik	0	0,0	1	10,0	
Yapısı	Solid	2	50,0	4	44,4	1,000
	Miks	2	50,0	5	55,6	
Boyutu	1 cm'den küçük	3	75,0	5	45,5	0,569
	1 cm ya da daha büyük	1	25,0	6	54,5	

¹ Fisher'in kesin testi

² Ki-kare testi

Tiroid dokusunun özelliklerine göre TNF-alfa inhibitörü ilaç kullanım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 4.12).

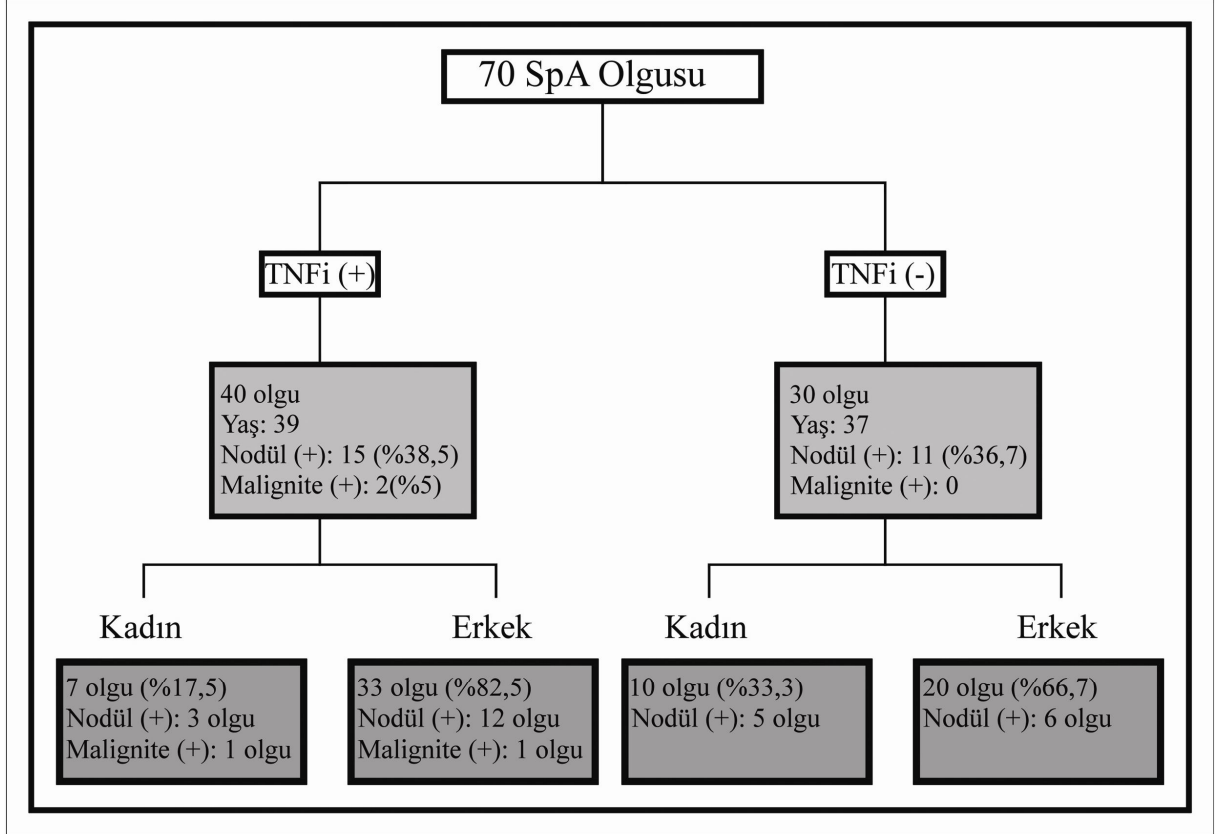
Tablo 3.2.4.12: Tiroid dokusunun özelliklerine göre TNF-alfa inhibitörü ilaç kullanım süresinin dağılımı

		TNF-alfa inhibitörü kullanım süresi (ay)			p ¹
		Ortanca	25 persantil	75 persantil	
Nodül	Var	31	16	40	0,361
	Yok	33	26	50	
Sayısı	Soliter	32	18	40	0,859
	Multipl	23	16	40	
Ekojenite	Hipoekoik	34	21	40	0,154
	İzoekoik	12	12	12	
Yapısı	Solid	34	18	40	0,731
	Miks	26	13	40	
Boyutu	1 cm'den küçük	21	15	36	0,232
	1 cm ya da daha büyük	36	26	40	

¹ Mann-Whitney U testi

Çalışmaya alınan olguların genel özellikleri, nodül sayıları gruplarına göre aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 4.13).

Tablo 3.2.4.13: Çalışmaya alınan olguların özelliklerine genel bakış



5. TARTIŞMA

TNF-alfa inhibitörlerinin tiroid nodülleri üzerine etkisini araştırdığımız çalışmamızda, TNF-alfa inhibitörü kullanmakta olan çalışma grubundaki 40 olgudan 15'inde (% 38,5), TNF-alfa inhibitörü kullanmayan kontrol grubundaki 30 olgudan 11'inde (% 36,7) tiroid nodülü tespit edildi. İki grup arasında tiroid nodül sayısı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Fakat TNF-alfa inhibitörü kullanmakta olan 40 olgudan 4 tanesine biyopsi endikasyonu kondu. Üç olguya nodül boyutu 4 cm'in üzerinde olduğundan; 1 olguya ise nodülün yapısal özelliklerinden dolayı biyopsi endikasyonu kondu. Bu olgulardan 2'sinde papiller karsinom, 1'inde multinodüler guatr, 1'inde de adenom saptandı. TNF-alfa inhibitörü kullanmayan gruptaki 30 olguda ise biyopsi gerektirecek nodüle rastlanmadı. Tiroid kanseri insidansının 11,5/100.000 olduğu ülkemizde TNF-alfa inhibitörü kullanan gruptaki 40 olgudan 2'sinde (% 5) tiroid kanserine rastlandı (116). Kadın olgular için SIR:2,7 (% 95 GA:2,6-24), erkek olgular için SIR:2,03 (% 95 GA:1,9-18) olarak hesaplandı. Bu sonuç TNF-alfa inhibitörü kullanan grupta normal popülasyona göre kadınlarda 2,7 kat, erkeklerde 2 kat artmış tiroid malignitesi riski anlamına gelmektedir.

Çalışmamızda çalışma grubu ile kontrol grubunun demografik özellikleri benzerdi. Çalışma grubunun yaş ortalaması 39, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 37 idi. Çalışma grubunda 40 olgudan 7'si (% 17,5) kadın, 33'ü (% 82,5) erkekti. Kontrol grubunda ise 30 olgudan 10'u (% 33,3) kadın, 20'si (% 66,7) erkekti. Palpabl tiroid nodülü prevelansının kadınlarda % 5, erkeklerde % 1 olduğu bildirilmiştir (101). Bizim çalışma grubumuzda kadın olguların oranı, kontrol grubuna göre daha azdı fakat tiroid nodül sayıları açısından iki grup benzer bulundu. TNF-alfa inhibitörü kullanan olguların BKİ'lerinin artmış olabileceğini bildiren çalışmalar vardır (117,118). Fakat bizim çalışmamızda iki grup arasında BKİ açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Çalışma grubunda ortalama BKİ 25,02 iken kontrol grubunda 25,33 olarak bulundu. Bu durum kontrol grubunda kadın olgu oranının daha fazla olmasına bağlı olabilir.

Tiroid kanseri en sık rastlanan endokrin malignitedir. En sık görülen tipi ise papiller

karsinomdur. Son yıllarda insidansı en hızlı artan kanserlerdendir. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu 2009 yılı verilerine göre tiroid kanseri kadınlarda meme kanserinden sonra en sık görülen 2. kanserdir. Kadınlarda insidans 18,6/100.000 iken erkeklerde 4,5/100.000'dir (116). Amerika Birleşik Devletleri'nde ise 2019 yılında kadınlarda en sık görülen 3. malignite olacağı düşünülmektedir (119). ACR, TNF-alfa inhibitörleri ile tedaviye başlamadan evvel yaşa uygun malignite tarama testlerinin yapılmasını önermekte iken, insidansı giderek artan papiller tiroid karsinomu için bir öneri bulunmamaktadır. Öte yandan ATA, risk faktörü olan olgularda tiroid ultrasonografisinin tarama testi olarak yapılmasını önermektedir (113).

Tiroid kanseri açısından ATA'nın belirlediği en önemli 2 risk faktörü:

1. Birinci derece akrabada tiroid kanseri öyküsü
2. Boyun bölgesine radyasyon almış olmasıdır.

Bizim çalışmamızda papiller tiroid kanseri saptanan 2 olgunun da ailesinde tiroid kanseri öyküsü yoktu. Öte yandan 2 olguya da SpA'ları nedeni ile birkaç kez servikal radyografik görüntüleme yapılmıştı. Ayrıca TNF-alfa inhibitörü kullanan olguların rutin olarak akciğer grafileri de çekilmektedir.

Feltelius ve ark.'larının (120) yaptığı AS'li olgularda kanser insidansını araştıran kohort çalışmasında normal popülasyona göre kanser insidansında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmamıştır. Fakat bazı kanser sıklıklarında normal popülasyona göre farklılıklar görülmüştür. Rektum kanseri daha az saptanmış ve bu SOAEİ kullanımına bağlanmış; diğer yandan ise renal karsinom sıklığının daha fazla olduğu saptanmış. Bunun ise pelvik radyografik görüntülemelerin sonucu olabileceği düşünülmüştür. Tiroid kanserinde de boyun bölgesine alınan radyasyon öyküsü en önemli risk faktörlerindendir. Hershman ve ark.'ları (121) dental bölgeyi görüntüleme için çekilen panoramik grafilerin tiroid bezini radyasyona maruz bıraktığını ve tiroid karsinom riskini arttırabileceğini bildirmişlerdir.

Radyasyon dozu olarak incelendiğinde 4 yönlü çekilmiş bir servikal spinal radyografik incelemede ortalama tiroid dozu 5,5 mGy, panoramik radyografide 74 mGy'dir. Servikal grafi çekiminde tiroid bezi çekim alanının tam ortasında kalmaktadır. Servikal tomografi çekiminin de tiroid bezini radyasyona maruz bıraktığı gösterilmiştir

(122). Sonuç olarak, panoramik radyografide maruz kalınan tiroid radyasyon dozu, 4 yönlü çekilmiş servikal spinal incelemelerden çok daha azdır. Bu nedenle SpA olgularında servikal spinal radyolojik görüntülemelerin tiroid karsinomu açısından risk faktörü olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamıza alınan olguların 62'sinin tanısı AS, 8'inin tanısı nr-axSpA idi. Nr-axSpA olgularından 2 tanesi TNF-alfa inhibitör alan gruptaydı. Olguların önceden kullandığı ilaçlar incelendiğinde 27'si sadece SOAEİ kullanmışken; 43'ü sülfasalazin ve SOAEİ kombinasyonu kullanmıştı. Şu anda almakta oldukları ilaçlar incelendiğinde 40 olgu TNF-alfa inhibitörü kullanmaktaydı. Kalan grupta 26 olgu SOAEİ ve 4 olgu da sülfasalazinle birlikte SOAEİ kullanmaktaydı. Aksiyal SpA tedavisinde sülfasalazin etkinliği olmadığına dair öneriler ile birlikte, bizim çalışmamızdaki olgularda da sülfasalazin kullanımının belirgin azalmış olduğu görüldü (66).

Fantò ve ark.'larının yaptığı (123) TNF-alfa inhibitörü kullanan RA, PsA, AS olgularında ortaya çıkan maligniteleri inceleyen bir çalışmada sadece RA olgularında artmış malignite riski tanımlanmıştır. Literatürde RA'lı olgularda normal popülasyona göre artmış kanser insidansını bildiren çalışmalar vardır fakat AS'li olgularda normal popülasyona göre risk artışı bildirilmemiştir (120,124).

TNF alfa inhibitörleri ve tiroid bezi ile ilişkili çalışmalar genelde otoimmün tiroid hastalıklarına yöneliktir. Bu ajanların tiroiditleri baskıladığına dair yayınlar bulunmaktadır (2, 3, 125). Literatürde infliksimab kullanan SpA'lı bir olguda ve etanercept kullanan PsA'lı bir olguda gelişmiş olan papiller karsinom olgu sunumları mevcuttur (4, 5). Bizim çalışmamız TNF alfa inhibitörlerini kullanan olgularda tiroid malignitesi varlığını araştıran ilk çalışmadır.

Çalışmamızda çalışma grubu ile kontrol grubunun klinik özellikleri incelendiğinde tanıların (AS, nr-axSpA), daha önceki ilaç kullanımlarının, HLA B27 pozitifliklerinin benzer olduğu görüldü. Toplamda 51 olgu (% 72,9) HLA B27 pozitifti. Farklı olarak TNF-alfa inhibitörü alan çalışma grubunda ortalama hastalık süresi daha uzun; BASDAI, BASFI, ASDAS CRP skorları daha düşüktü. Bu ilaçların hastalık aktivite belirteçlerini azaltıcı etkisi diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da görüldü (72-76). Yapılan çalışmalarda TNF-alfa inhibitörleri ile tedavide en iyi remisyon oranları erken evredeki olgularda görülmüştür (84, 85). Bu bilgiler ışığında TNF-alfa inhibitörleri günümüzde

erken evrede de yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu durumdan dolayı TNF-alfa inhibitörü kullanmayan kontrol grubunda ortalama hastalık süresi daha kısa bulundu. Hatta çalışmamızdaki TNF-alfa inhibitörü almayan kontrol grubundaki 30 olgunun 11'ine çalışmadan sonra yüksek hastalık aktiviteleri nedeni ile TNF-alfa inhibitörü başlandı.

Çalışmamızda TNF-alfa inhibitörü kullanan olguların aldıkları ilaç türleri incelendiğinde 24 olgunun adalimumab, 13 olgunun etanersept ve 3 olgunun da golimumab kullanmakta olduğu görüldü. İki malignite olgusu da çalışma grubunda en sık kullanılmakta olan ilaç türü olan adalimumabı kullanmaktaydı. Çalışma grubunda ortalama TNF-alfa inhibitörü kullanma süresi 37 (12-93) ay olarak bulundu. Bu süre TNF-alfa inhibitörleri ile malignite arasındaki ilişkiyi inceleyen diğer çalışmalara göre uygun bir süre olarak düşünüldü (2, 123). Aksiyal SpA tanısı ile TNF-alfa inhibitörü başlangıcı arasında geçen ortalama süre 4,9 yıl (0,5-25) olarak bulundu. TNF-alfa inhibitörlerinin literatürdeki çoğu çalışma gibi bizim çalışmamızda da daha çok orta evredeki olgulara başlandığı görüldü (82,86).

Çalışmaya alınan olguların 26'sında tiroid bezinde nodül bulundu. Nodül bulunan olguların 21'inde soliter, 5'inde multipl nodül olduğu görüldü. Nodüllerin 12'si solid, 3'ü kistik ve 11'i miks yapıda idi. Nodül boyutları 1 cm'den küçük olan 17 olgu, 1-4 cm arasında olan 6 olgu ve 4 cm'den büyük olan 3 olgu bulundu. Nodülü 4 cm'den büyük olguların hepsi TNF-alfa inhibitörü kullanan gruptaydı. TNF-alfa inhibitörü kullanmayan kontrol grubundaki olguların %81,1'inin nodülü 1 cm'den küçük bulundu. Boyutu 1-4 cm arasında olan nodüller ise saf kistik yapıda olduklarından biyopsi endikasyonu konmadı. Biyopsi yapılan olguların histopatolojik incelemesi sonucunda 2 olguda malignite saptandı.

Çalışmamızda malignite varlığına göre demografik ve klinik özellikler arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Malignite çıkan olgularımızın yaş ortalaması 48'di, her iki olgu da HLA B27 pozitif. İlacı kullanım süreleri ise kadın olguda 2 yıl, erkek olguda 6 yıl olmak üzere ortalama 4 yıldır. Nannini ve ark.'ları (126) malignite olgularının çoğunun TNF-alfa inhibitörü ile tedavi başlangıcından itibaren ilk 12 haftada ortaya çıktığını bildirmişler. Fakat malignite gelişimi açısından 12 hafta çok da akla yatkın bir süre olarak düşünülmemiştir. Westhovens ve ark'larının (2) yaptığı çalışmada ise malignite tanısı alan olguların ilacı kullanım süresi bizim çalışmamızdaki gibi minimum 2 yıldır.

TNF-alfa inhibitörü ile tedavi sonrasında izlenen lenfoma vakaları, 'Bu ilaçlar ve

kanser arasında ilişki var mı?’ sorusunu doğurmuştur (127). Bu konu ile ilgili yayınlanmış meta-analizlerden en önemlisi romatoid artritli (RA) olgularda TNF-alfa inhibitörlerinin ciddi enfeksiyon ve malignite riskini değerlendiren Bongartz ve ark.’larının (124) 9 çalışmayı irdeleyen meta-analizleridir. İnfliksımab ve adalimumab ile tedavi edilen 3493 RA’lı olgu ile, 1512 plasebo verilen olgunun sonuçları karşılaştırılmıştır. İlk grupta 29 olguda, 2. Grupta ise 1 olguda malignite görülmüş ve bu riskin doz bağımlı olduğu bildirilmiştir. TNF ailesi TNF-alfa, Fas ligand (FasL), TNF ile ilişkili apoptoz indükleyen ligand (TRAIL) gibi duyarlı hücre yüzey reseptörüne sahip hücrelerde apoptozisi tetikleyen ligandlardan oluşur. TNF-alfa kanserli hücrede hem apoptozisi tetikleyen hem de engelleyebilen pluripotent bir sitokindir. TRAIL ise selektif bir şekilde kanserli hücrelerin yok edilmesini sağlar. TRAIL, tiroid hücrelerinde anti kanser etkinliği kanıtlanmış bir ligandır (128). Hatta geçmişte rekombinant TNF ‘lerin kanser tedavisinde kullanılabileceği düşünülmüş fakat ciddi toksik etkilerinden dolayı kullanılamamıştır (129). Kanser immünolojisinde bu kadar önemli bir sitokini baskılayan TNF-alfa inhibitörü ilaçların malignitede kontraendike olmaları kaçınılmazdır. Öte yandan okült kanserleri tetikleyebileceğine dair görüşler de vardır (128).

Tiroid kanserlerinin yavaş seyrinden dolayı otopsi serilerinde yapılmış çalışmalarda okült tiroid kanseri sıklığını artmış bulan çalışmalar vardır (94, 95). Türkiye’den Tanrıöver ve ark.’ları (130) 93 erkek, 15 kadın kadavra ile yaptıkları otopsi çalışmasında okült tiroid kanseri prevalansını % 3,7 olarak bildirmişlerdir. Bu oran diğer ülke otopsi çalışmalarına göre daha düşük bir prevalanstır. Bu durum kadın kadavra sayısının az olmasına bağlanabilir.

TNF-alfa inhibitörleri ilaçlar olgulardaki okült tiroid kanserlerini tetikleyebileceğinden risk faktörü olan olgularda bu ilaçları başlamadan evvel yaptığımız tarama testlerine tiroid ultrasonografisini de ekleyebiliriz. SpA olgularının pek çoğuna servikal spinal grafi çekildiğini düşünürsek olgular en önemli risk faktörlerinden birine maruz kalmaktadırlar. Günümüzde neredeyse tüm romatoloji kliniklerinde ultrasonografi cihazı bulunmaktadır. Tiroid bezi gibi major patolojilerin rahatlıkla ayrılabilirdiği bir endokrin organın görüntülenmesi; TNF-alfa inhibitörü başlayacağımız olgulara birkaç dakika içinde yapılabilir.

Toplumda sık görülen tiroid bezi malignitelerinin olgularımızda görülmesi halinde tedavinin derhal kesilmesi gerektiğinden, erken tanı önem kazanmaktadır. Çünkü aksiyal SpA olgularında deformiteleri önlemek için hastalığın ilk yıllarında agresif tedavi önemlidir. Mevcut bir malignitede bu şanslı pencere dönemi kaçırılmış olmaktadır. Mevcut rehberler solid organ kanserlerinde kür üzerinden 5 yıl geçtikten sonra TNF-alfa inhibitörü başlanabileceğini önermektedir. Eğer erken tanı ile kür üzerinden 5 yıl geçerse tekrar TNF alfa inhibitörleri ile tedavi şansı yakalanabilir.

Bizim çalışmamızda papiller karsinom tanısı alan olguların kullanmakta oldukları adalimumab tedavisi hemen kesildi. Olgular SOAEİ ile takip edilmeye başlandı. Fakat her iki olgu da hastalık aktivitelerindeki artıştan dolayı adalimumab tedavisine her türlü risk anlatılmasına rağmen geri dönmek istediler. Westhovens ve ark.'larının (2) yaptığı çalışmada malignite saptanan ve tedaviye devam etmek isteyen olgulara kar-zarar hesabı yapılarak durum anlatıldıktan sonra 6 olgudan 3'ü tedaviye devam etmek istemiş. Takiplerde 1 olguda nüks olduğu görülmüş. Golmia'nın (5) yaptığı olgu sunumunda da, infliksimab tedavisinin 2. yılında papiller tiroid karsinomu tanısı alan olguya, kür sağlandıktan 4 ay sonra SpA ile ilgili şikayetlerinin SOAEİ ile gerilememesinden dolayı infliksimab tedavisi tekrar başlanmış. Biz, malignite çıkan olgularımız TNF-alfa inhibitörüne devam etmek istemesine rağmen tedaviyi kestik. İki olgumuzda da şu an total tiroidektomi ve radyoaktif iyot tedavisi ile kür sağlandı. Papiller tiroid karsinomu gibi sık ve mükemmel prognoza sahip bir malignitede kür sağlandıktan sonra 5 yıl gibi uzun bir süre beklemek konusunda şüphelerimiz bulunmaktadır.

TNF alfa inhibitörleri ile tedavinin SpA'lı olgularda solid organ kanserlerinde, normal popülasyona göre hafif bir artış yaptığını gösteren bir çalışmada bu artışın SpA'dan mı yoksa TNF alfa inhibitörlerinden mi kaynaklandığı açıklığa kavuşamamıştır(2). Bizim çalışmamızda kontrol grubunun da aksiyal SpA'lı olgulardan oluşması bu açıdan bir avantajdı. Fakat muhtemelen olgu sayısının az olmasından ya da 'malignite' insidansı düşük olan bir problem olduğundan iki grup arasında malignite açısından istatistiksel anlamlı fark çıkmadı. Çalışma grubu ile normal popülasyon oranları karşılaştırıldığında anlamlı risk artışı bulundu.

TNF-alfa inhibitörü kullanan olgularda kanser insidansının çok küçük olması nedeniyle epidemiyolojik çalışmalarda böyle bir ilişki kanıtlanamamıştır. TNF-alfa

inhibitörü ile tedavide şu an kanser hakkındaki ana endişeler lenfoma ve non-melanom deri kanserleri ile ilgilidir. Fakat malignitelere ilişkin risk faktörlerine ve olguların hastalıklarının ciddiyetine odaklı ileri araştırmalara ihtiyaç vardır (90). Bizim bulgularımız da TNF-alfa inhibitörlerinin solid organ kanserini arttırdığına dair şüpheleri destekler yöndedir. Fakat insidansı bu kadar düşük olan bir problemin, artışını kanıtlamak istatistiki olarak zor görünmektedir.

TNF-alfa inhibitörleri ve kanser arasındaki pozitif ilişki olduğunu ortaya koyan çalışmalar dışında böyle bir riskin olmadığını gösteren çalışmalar da vardır. Askling ve ark.'ları (131) TNF-alfa inhibitörü kullanan 6366 olgunun uzun dönem takiplerinde 240 olgunun kanser tanısı aldığını bildirmişler ve artmış bir kanser riski olmadığı sonucuna varmışlardır. Bu konu ile ilgili çalışmaların sıkıntılı tarafları olguların TNF-alfa inhibitörü dışında da bir çok ilaç kullanmış ya da kullanıyor olmaları, kronik enflamatuvar sürecin karsinogenez üzerine etkisinin olabilmesi ve TNF-alfa inhibitörü ilaç kullanım sürelerinin çok heterojen olmalarıdır.

Bu ilaçlarla tedavi sürecinde kanser görülmesinde kullanılan tedavinin etkisi mi olduğu, hastalığın doğal seyrine mi bağlı olduğu, yoksa tamamen tesadüfi olarak mı ortaya çıktıkları henüz açıklığa kavuşmuş değildir. TNF-alfa inhibitörü kullanan olgularda kanser riskinin değerlendirilmesi için iyi dizayn edilmiş vaka kontrol veya kohort çalışmalarının devamı gereklidir.

6. SONUÇLAR

TNF-alfa inhibitörlerinin tiroid nodülleri üzerine etkisini araştırdığımız çalışmada, iki grup arasında tiroid nodül sayısı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Fakat TNF-alfa inhibitörü kullanmakta olan 40 olgudan 2'sinde papiller tiroid karsinomu saptandı.

Çalışma grubundaki olguların malignite sayısının normal populasyon ile karşılaştırılması, standardize edilmiş insidans hesaplamaları ile yapıldı. Kadın olgular için SIR:2,7 (% 95 GA:2,6-24), erkek olgular için SIR:2,03 (% 95 GA:1,9-18) olarak hesaplandı. Bu sonuç TNF-alfa inhibitörü kullanan grupta normal populasyona göre kadınlarda 2,7 kat, erkeklerde 2 kat artmış tiroid malignite riski anlamına gelmektedir.

Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında malignite sayısı bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Bu durum olgu sayısının az olmasından ya da malignitenin insidansı düşük olan bir problem olmasından kaynaklanmış olabilir. TNF-alfa inhibitörü kullanan olgularda kanser insidansının çok küçük olması nedeniyle epidemiyolojik çalışmalarda da böyle bir ilişki kanıtlanamamıştır.

Tiroid kanserinin Türkiye'de kadınlarda en sık görülen 2. kanser olması ve SpA'lı olguların çoğuna servikal spinal radyografi çekilmiş olmasından dolayı; TNF-alfa inhibitörü başlanacak olgulara tiroid ultrasonografisi ile tarama yapılarak tiroid kanserleri erken evrede yakalanıp tedavi edilebilir. Erken tanı ile hem kanserin kürü daha rahat sağlanırken hem de olguların ileri dönemde tedavilerinin kesilmesinden dolayı yaşanabilecek olan ilaca karşı sekonder yanıtızlık sorununun da önüne geçilebilir.

Tiroid papiller karsinom tanı ve tedavisinin ardından 'TNF-alfa inhibitörünü başlamak için 5 yıl beklemeli miyiz?' sorusuna yanıt bulabilmek için iyi dizayn edilmiş vaka kontrol veya kohort çalışmalarının devamı gereklidir. Öte yandan TNF-alfa inhibitörleri ve kanser ilişkisi ile ilgili yapılmış çalışmaların çoğu RA olgularında yapılmıştır. SpA'lı olgularda yapılmış çalışma sayısı çok azdır.

Sonuç olarak, TNF-alfa inhibitörü kullanan SpA'lı olgularda papiller tiroid karsinom insidansının normal populasyona göre arttığını saptadık. Bu nedenle TNF-alfa inhibitörü ilaç başlanması planlanan olguları, malignite açısından değerlendirirken tiroid bezinin de önemsenmesi gerektiği düşüncesindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Kane, Sunanda V. "Preparing for biologic or immunosuppressant therapy. 'Gastroenterology & hepatology' 2011;7: 544-6.
2. Tarhan, Figen, et al. "Thyroid involvement in ankylosing spondylitis and relationship of thyroid dysfunction with anti-TNF α treatment." Rheumatology international 2013;33: 853-7.
3. Emmungil, Hakan, et al. "Autoimmune thyroid disease in ankylosing spondylitis." Clinical rheumatology 2014;33: 955-61.
4. Ilhanli, Ilker, and Necip Guder. "Papillary Thyroid Carcinoma During Etanercept Therapy in a Patient with Psoriatic Arthritis." Science 2015;4: 93-5.
5. Golmia, Ricardo, and Morton Scheinberg. "Infliximab use and sequential occurrence of autoantibodies and neoplasia in a patient with spondyloarthritis." Revista brasileira de reumatologia 2010;50:723-6.
6. Westhovens, Ine, et al. "Anti-TNF therapy and malignancy in spondyloarthritis in the Leuven spondyloarthritis biologics cohort (BIOSPAR)." Clinical and experimental rheumatology 2013;32:71-6.
7. Khan MA. Update on spondyloarthropathies. Ann Int Med 2002;136:896-907.
8. Rudwaleit M. New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis. Curr Opin Rheumatol 2010;22:375-80
9. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. Ann Rheum Dis 2011;70:25-31.
10. Calis M, Ozgocmen S. Classification Criteria for Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis Turkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics 2011;4:16-22
11. Kellgren JH. Diagnostic criteria for population studies. Bulletin on the Rheumatic Disease 1962;13:291-2
12. Gofton JP, Lawrence JS, Bennett PH, Burch TA. Sacro-ilitis in eight populations. Ann Rheum Dis. 1966;25:528-33.

13. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27:361-8.
14. Mau W, Zeidler H, Mau R, et al. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year followup. *J Rheumatol.* 1988;15:1109-14.
15. Oostveen J, Prevo R, den Boer J, et al. Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent development of sacroiliitis on plain radiography. A prospective, longitudinal study. *J Rheumatol.* 1999;26:1953-8.
16. Rudwaleit M. Classification and epidemiology of spondyloarthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. Fifth Edition *Rheumatology* vol.2. Philadelphia: Mosby, Elsevier; 2011;5:1123-27
17. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:777-83.
18. Arasıl T. Ankilozan spondilit. In: Beyazova M, Gökçe Kutsal Y, edt. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon.* Güneş Kitabevi, Ankara, 2000: 1577-91
19. van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum.* 1984;27:241-9.
20. Gofton, J. P., et al. "HL-A27 and ankylosing spondylitis in BC Indians." *The Journal of rheumatology* 1975;23: 314-8.
21. Dean, Linda E., et al. "Global prevalence of ankylosing spondylitis." *Rheumatology* (2013): ket387.
22. Onen, Fatos, et al. "Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey." *The Journal of rheumatology* 2008;35: 305-9.
23. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, Brandt J, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis.* 2009;68:784-8.
24. Gensler LS, Ward MM, Reveille JD, Learch TJ, Weisman MH, Davis JC Jr. Clinical, radiographic and functional differences between juvenile- 51 onset and adult-onset ankylosing spondylitis: results from the PSOAS cohort. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:233-7.

25. Gladman DD. Clinical aspects of the spondyloarthropathies. *Am J Med Sci.* 1998;316:234-8.
26. Rosenow E, Strimlan CV, Muhm JR, Ferguson RH. Pleuropulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Mayo Clin Proc.* 1977;52:641- 9.
27. Quismorio FP Jr. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Pulm Med.* 2006 Sep;12:342-5.
28. François RJ1, Braun J, Khan MA. Entheses and enthesitis: a histopathologic review and relevance to spondyloarthritides. *Curr Opin Rheumatol.* 2001;13:255-64.
29. Muñoz-Fernández S, Martín-Mola E. Uveitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20:487-91
30. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2013;74:65-73.
31. Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S, et al. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1994;37:23-8
32. Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:451-71
33. Bergfeldt L. HLA-B27-associated cardiac disease. *Ann Intern Med.* 1997;127:621-9
34. Lee SH, Lee EJ, Chung SW, et al. Renal involvement in ankylosing spondylitis: prevalence, pathology, response to TNF- α blocker. *Rheumatol Int* 2013;33:1689-92
35. Gratacós J, Collado A, Pons F, et al. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: a followup study. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2319-24.
36. Feldtkeller E, Vosse D, Geusens P, van der Linden S. Prevalence and annual incidence of vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2006 ;26:234-9
37. Bessant R, Keat A. How should clinicians manage osteoporosis in ankylosing spondylitis? *J Rheumatol.* 2002;29:1511-9.
38. Pedrosa I, Jorquera M, Mendez R, Cabeza B: Cervical spine fractures in ankylosing spondylitis: MR findings. *Emerg Radiol* 2002;9:38-42.
39. Taggard DA, Traynelis VC. Management of cervical spinal fractures in ankylosing spondylitis with posterior fixation. *Spine.* 2000;25:2035-9.
40. Ozgocmen S, Ardicoglu O. Odontoid fracture complicating ankylosing spondylitis. *Spinal Cord.* 2000;38:117-9

41. Hultgren S, Broman JE, Gudbjornsson B, Hetta J, Lindqvist U: Sleep disturbances in outpatients with ankylosing spondylitis: a questionnaire study with gender implications. *Scand J Rheumatol* 2000;29:365-9.
42. Ostensen M, Ostensen H. Ankylosing spondylitis--the female aspect. *J Rheumatol* 1998;25:120-4.
43. Ozgocmen S, Godekmerdan A, Ozkurt-Zengin F. Acute-phase response, clinical measures and disease activity in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2007;74:249-53.
44. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, et al: Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* 2002;61:8-18.
45. Salonen DC, Brower AC. Seronegative spondyloarthropathies: Imaging. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. Fifth Edition *Rheumatology*;2011;2:1145-551
46. Ulusoy H, Özgöçmen S. Spondiloartropatilerde görüntüleme. Ataman Ş, Yalçın P .*Romatoloji*.; 2012;1: 555-74
47. Moll JM, Wright V. New York clinical criteria for ankylosing spondylitis. A statistical evaluation. *Ann Rheum Dis*. 1973;32:354-63.
48. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:535-43
49. Yu W, Feng F, Dion E, Yang H, Jiang M, Genant HK. Comparison of radiography, computed tomography and magnetic resonance imaging in the detection of sacroiliitis accompanying ankylosing spondylitis. *Skeletal Radiol*. 1998;27:311-20.
50. Braun J, Bollow M, Sieper J. Radiologic diagnosis and pathology of the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am*. 1998;24:697-735.
51. Guglielmi G, Scalzo G, Cascavilla A, Carotti M, Salaffi F, Grassi W. Imaging of the sacroiliac joint involvement in seronegative spondylarthropathies. *Clin Rheumatol*. 2009;28:1007-19.
52. Song IH, Carrasco-Fernández J, Rudwaleit M, Sieper J. The diagnostic value of scintigraphy in assessing sacroiliitis in ankylosing spondylitis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1535-40
53. Braun, Jürgen, et al. "Use of dynamic magnetic resonance imaging with fast imaging in the detection of early and advanced sacroiliitis in spondylarthropathy patients." *Arthritis & Rheumatism* 1994;37: 1039-45.
54. Blum, U., et al. "Magnetic resonance imaging (MRI) for detection of active sacroiliitis--a prospective study comparing conventional radiography, scintigraphy, and contrast enhanced MRI." *The Journal of rheumatology* 1996;23:2107-15.

55. Battafarano DF, Sterling GW, Rak KM, et al: Magnetic resonance imaging in the diagnosis of active sacroiliitis. *Semin Arthritis Rheum* 1993;23:161-76
56. Unlü, Ercüment, Omer Nuri Pamuk, and Necati Cakir. "Color and duplex Doppler sonography to detect sacroiliitis and spinal inflammation in ankylosing spondylitis. Can this method reveal response to anti-tumor necrosis factor therapy?." *The Journal of rheumatology* 2007;34:110-6.
57. Hu Y, Zhu J, Xue Q, Wang N, Hu B. Scanning of the sacroiliac joint and entheses by color Doppler ultrasonography in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2011;38:1651-5.
58. Lee W, Reveille JD, Davis JC Jr, Learch TJ, Ward MM, Weisman MH. Are there gender differences in severity of ankylosing spondylitis? Results from the PSOAS cohort. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:633-8.
59. Yu DT. Assessment and treatment of ankylosing spondylitis in adults. *Ann Rheum Disease* 2000; 59:428-32.
60. van der Heijde D, Calin A, Dougados M, et al. Selection of instruments in the core set for DC-ART, SMARD, physical therapy, and clinical record keeping in ankylosing spondylitis. Progress report of the ASAS Working Group. Assessments in Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol*. 1999;26:951-4.
61. Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, Felson DT, Dougados M. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1876-86.
62. van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, et al: ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1811-18.
63. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994;21:2286-91.
64. Calin A, Nakache JP, Gueguen A, et al. Defining disease activity in ankylosing spondylitis: is a combination of variables (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) an appropriate instrument? *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:878-82.
65. Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al: A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994; 21:2281- 85.

66. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, Dagfinrud H, Dijkmans B, Dougados M, Emery P, Geher P, Hammoudeh M, Inman RD, Jongkees M, Khan MA, Kiltz U, Kvien T, Leirisalo-Repo M, Maksymowych WP, Olivieri I, Pavelka K, Sieper J, Stanislawska-Biernat E, Wendling D, Ozgocmen S, van Drogen C, van Royen B, van Der Heijde D. 2010 update of ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 70:896- 904, 2011.
67. Crew MD, Effros RB, Walford RL, et al. Transgenic mice expressing a truncated *Peromyscus leucopus* TNF- α gene manifest an arthritis resembling ankylosing spondylitis. *J Interferon Cytokine Res.* 1998;18:219-25.
68. Redlich K, Görtz B, Hayer S et al: Overexpression of tumor necrosis factor causes bilateral sacroiliitis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1001-5
69. Braun J, Bollow M, Neure L et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1995;38:499-505.
70. Inman RD, Davis Jr JC, van der Heijde D, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58:3402-12.
71. Sieper J. Developments in the scientific and clinical understanding of the spondyloarthritides. *Arthritis Res Ther* 2009; 11:208-14.
72. Callhoff J, Sieper J, Weiß A, et al. Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2014;74:1241-8.
73. McLeod C, Bagust A, Boland A, et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007;11:1-158.
74. Baraliakos X, Brandt J, Listing J, et al. Outcome of patients with active ankylosing spondylitis after two years of therapy with etanercept: clinical and magnetic resonance imaging data. *Arthritis Rheum* 2005; 53:856-61.
75. van der Heijde D, Schiff MH, Sieper J, et al. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:922-9.
76. Braun J, Baraliakos X, Listing J, et al. Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor alpha therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years: *Ann Rheum Dis.* 2008;67:340-5
77. Cantini F, Niccoli L, Benucci M, et al. Switching from infliximab to once-weekly administration of 50 mg etanercept in resistant or intolerant patients with ankylosing spondylitis: results of a fifty-four-week study. *Arthritis Rheum* 2006;55:812-9.

78. Jois RN, Gaffney K, Keat A. Anti-tumour necrosis factor therapy for ankylosing spondylitis--unresolved issues. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:899-94.
79. Braun J, Pham T, Sieper J, et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:817-24.
80. Braun J, Davis J, Dougados M, et al. First update of the international ASAS consensus statement for the use of Anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:316-20.
81. van der Heijde D, Landewé R, Baraliakos X, et al. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2008;58:3063-70.
82. van der Heijde D, Landewé R, Einstein S, et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum* 2008;58:1324-31.
83. Haroon N, Inman RD, Leach TJ, et al. The impact of tumor necrosis factor α inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2013;65:2645-54.
84. Baraliakos X, Haibel H, Listing J, et al. Continuous long-term Anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:710-5.
85. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum* 2008;58:1981-8.
86. Dougados M, Braun J, Szanto S, et al. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). *Ann Rheum Dis* 2011;70:799-804.
87. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, Lui A, Ermann J, Gensler LS, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015;68:282-98.
88. Hetherington, Seth, et al. "Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir." *Clinical therapeutics* 2001;23: 1603-14.
89. Kroesen, S., et al. "Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti - TNF - α therapy." *Rheumatology* 2003;42:617-21.

90. Carmona, Loreto. "Anti-TNF therapy and cancer." *Reumatología Clínica* (English Edition) 2010;6:102-5.
91. Wolfe, Frederick, and Kaleb Michaud. "Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy." *The American journal of medicine* 2004;116:305-11.
92. Selmaj, K., C. S. Raine, and A. H. Cross. "Anti—tumor necrosis factor therapy abrogates autoimmune demyelination." *Annals of neurology* 1991;30:694-700.
93. Hilger AW, Thompson SD et al. Papillary carcinoma arising in athyroglossal duct cyst: A case report and literature review. *J Laryngol Otol*, 1995;109:1124.
94. Livolsi VA. Developmental biology and anatomy of the thyroid, including the aberrant thyroid. In *Surgical Pathology of the Thyroid*. Philadelphia: WB Saunders; 1990.
95. Many MC, Denef JF, Haumont S, et al. Morphological and Functional changes during thyroid hyperplasia and involution in C3H effects of iodine and 3.5.3-triiodothyronine during involution. *Endocrinology* 1985;116:798-802.
96. Vassard G, Dumont J. Identification of polysomes synthesizing thyroglobulin. *eur J. Biochem.* 1973;32:332-8.
97. Kaye TB. Thyroid function tests. Application of newer methods. *Postgrad med.* 1993; 94:87-90.
98. Marley JE. Neuroendocrine control of thyrotropin secretion. *Endocrinol Rev* 1981; 2;396-401.
99. Urgancıoğlu İ, Hatemi H. Türkiye'de Endemik Guatr. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı yayını: 1989; 14
100. Magner JA. Thyroid stimulating hormone: Biosynthesis. Cell biology and bioactivity. *Endocrinol Rev* 1990; 11:354-8.
101. Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol.* 1955;15:1270-80.
102. Helwig CA. Thyroid gland in Kansas. *Am J Clin Pathol.* 1935;5:103-8
103. Perlmutter M, Slater SL. Which nodular goiter should be removed? A physiological plan for the diagnosis and treatment of nodular goiter. *N Engl J Med.* 1956;255:65-71.
104. Horlocker TT, Hay ID, James EM, et al. Prevalence of incidental nodular thyroid disease detected during high resolution parathyroid ultrasonography. In Medeiros Neto G, Gaitan E eds. *Frontiers of thyroidology.* 1986;2:1309-12.

105. Thompson NW, Nisiyama RH, Harness JK. Thyroid Carcinoma. Current controversies. *Curr Prob Surg*,1978;15:1-5.
106. Reeve TS. Operations for non medullary cancers of the thyroid gland. In: Kaplan EL eds. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. London: Churchill, Livingstone;1983;2:63-74.
107. Fukunaga FH, Yatani R. Geographic pathology of occult thyroid carcinoma. *Cancer*. 1975;36:1095-9.
108. Nishiyama RH, Ludwig GK, Thompson NW. The prevalence of small papillary thyroid carcinomas in 100 consecutive necropsies in an American population. In De Groot LJ eds. *Radiation associated thyroid carcinoma*. New York: Grune and Stratton;1977; 3:122-35.
109. Giroux M,Saint Vil D,Desjardins JG. Surgical treatment of the thyroid disease of children. *Ann chir*, 1997;51:835 .
110. Ridgway Ec; Clinical evaluation of solitary thyroid nodules. *Thyroid*. 7 th Ed: Braverman LE, Utiger DR, Philadelphia,Lippincott-raven ,publishers,pp: 1996; 966-72
111. Giuffrida D;Gharib H;Controversies in the management of cold, hot occult thyroid nodules. *Am J Med* 99, 1995; 642-50.
112. From GLA, Lawson WG. Solitary thyroid nodule. Concepts in diagnosisand treatment. In *thyroid disease* 2 nd Ed: Falk SA, Philadelphiai WB Saunders Company. 1997; 69-74 .
113. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty G, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015;26:1-133.
114. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in AS: The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity index. *J Rheumatol* 1994 ;21:2286-91.
115. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'hea J, Mallorie P, Jenkinson T. A new approach to defining functional ability in AS: The development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994;21:2281-5
116. Türkiye Kanser İstatistikleri. 2014
117. Esposito, M., et al. "Influence and variation of the body mass index in patients treated with etanercept for plaque-type psoriasis." *International journal of immunopathology and pharmacology* 2009;22:219-25.

118. Tan, Eugene, Christopher Baker, and Peter Foley. "Weight gain and tumour necrosis factor - alpha inhibitors in patients with psoriasis." *Australasian Journal of Dermatology* 2013;54:259-63
119. Aschebrook-Kilfoy, Briseis, et al. "The clinical and economic burden of a sustained increase in thyroid cancer incidence." *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2013;22:1252-9.
120. Feltelius, N., A. Ekbom, and P. Blomqvist. "Cancer incidence among patients with ankylosing spondylitis in Sweden 1965–95: a population based cohort study." *Annals of the rheumatic diseases* 62.12 (2003): 1185-8.
121. Hershman JM, Neta G, Rajaraman P, A BDG, Mm D, Bh A, et al. Repeated Dental X-Rays Without Neck Shielding Predispose to Thyroid Cancer. 2013;25:201–2.
122. Rybicki, Frank, et al. "Skin and thyroid dosimetry in cervical spine screening: two methods for evaluation and a comparison between a helical CT and radiographic trauma series." *American Journal of Roentgenology* 2002;179:933-7.
123. Fantò, Marta, et al. "Risk of malignancy in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis under immunosuppressive therapy: a single-center experience." *Internal and emergency medicine* (2015): 1-10.
124. Bongartz, Tim, et al. "Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials." *Jama* 2006;295(19):2275-85
125. Pascart, Tristan, et al. "Autoimmune thyroid disorders during anti-TNF alpha therapy: Coincidence, paradoxical event or marker of immunogenicity?." *Joint Bone Spine* 2014;81: 369-70.
126. Nannini, Carlotta, et al. "Single - center series and systematic review of randomized controlled trials of malignancies in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis receiving anti-tumor necrosis factor α therapy: Is there a need for more comprehensive screening procedures?." *Arthritis Care & Research* 2009;61: 801-12.
127. Brown, S. Lori, et al. "Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: twenty - six cases reported to the Food and Drug Administration." *Arthritis & Rheumatism* 2002;46:3151-8.
128. Mitsiades, C. S., V. Poulaki, and N. Mitsiades. "The role of apoptosis-inducing receptors of the tumor necrosis factor family in thyroid cancer." *Journal of endocrinology* 2003;178: 205-16
129. Balkwill, Frances. "Tumour necrosis factor and cancer." *Nature Reviews Cancer* 2009;9:361-71.

130. Tanriover, Ozlem, et al. "Occult papillary thyroid carcinoma: prevalence at autopsy in Turkish people." *European Journal of Cancer Prevention* 2011;20:308-12.
131. Askling, Johan, et al. "Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists." *Annals of the rheumatic diseases* 2005;64:1421-6.



8. EKLER

EK 1.

İ.Ü. CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİMDALI
ANTİ-TNF TEDAVİ ALAN AKSİYAL SPONDİLOARTRİTLİ OLGULARDA
TİROİD NODÜLLERİNİN KLİNİK ÖNEMİ

AD SOYAD:

PROTOKOL NO:

YAŞ:

TELEFON NO:

CİNSİYET:

ADRES:

BOY:

KİLO:

ÖĞRENİM DURUMU: 1.Okuma-yazma yok 2.Okur-yazar 3.İlkokul

4. Orta okul

5.Lise

6.Üniversite

TANI:

HASTALIK SÜRESİ:

EK HASTALIKLAR:

KULLANDIĞI İLAÇLAR:

TANI İLE ANTİ TNF TEDAVİ BAŞLANGICI ARASINDAKİ SÜRE:

(KAÇINCI ANTİ TNF?)

(ANTİ-TNF KAÇ AY ALDI?)

ALDIĞI TEDAVİLER, TEDAVİDE KALIŞ SÜRELERİ VE İLAÇ BIRAKMA
NEDENLERİ:

1.SOAEİ

2.Salazopirin

5.TNF-ALFA İNHİBİTÖRÜ

Etanercept	
İnfliksımab	
Adalimumab	
Golimumab	

Tedavi Bırakma Nedenleri:

1)Tedaviye yanıtıslık(no response)

2)Sekonder yanıtıslık(escape phenomen)

3)Yan Etkiler

Otoimmun - İlacı karşı

-İlacı bağılı lupus

Malignite

Konjestif kalp yetmezliğı

Hematolojik (Pansitopeni, aplastik anemi)

Demiyelinizan hastalık

Paradoksal - Vaskülit

-Psöriyazis

-Üveit

-Glomerulonefrit

4) Enfeksiyon

-Hastaneye yatma gereksinimi oldu mu? (Deri (herpes..) , Tüberküloz, Hepatit , Fungal , Periprostetik)

TİROİD ULTRASONOGRAFİSİ:

NODÜL YOK

NODÜL VAR

(VARSA ÖZELLİKLERİ) :

EK 2.

BATH ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALIK AKTİVİTE İNDEKSİ (BASDAI)

Geçtiğimiz hafta ile ilgili olarak aşağıdaki her soruya yanıtınızı göstermek için , her bir çizgi üzerine işaret koyunuz.

1.Halsizlik / yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız?

YOK 0 _____ 10 ÇOK ŞİDDETLİ

2. Ankilozan spondilite bağlı boyun , sırt, bel veya kalça ağrılarınızın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?

YOK 0 _____ 10 ÇOK ŞİDDETLİ

3.Boyun,sırt, bel ve kalçalarınız dışındaki diğer eklemlerinizdeki ağrı/şişliğin düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?

YOK 0 _____ 10 ÇOK ŞİDDETLİ

4.Dokunmaya veya basıya karşı hassas olan bölgelerinizde duyduğunuz rahatsızlığın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?

YOK 0 _____ 10 ÇOK ŞİDDETLİ

5.Uyandıktan sonra sabah tutukluğunuzun düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?

YOK 0 _____ 10 ÇOK ŞİDDETLİ

6.Uyandıktan sonra sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?

0
 $\frac{1}{2}$ saat
1 saat
1,5 saat
2 saat

0 5 10

BASDAI SKOR: 5-6.sorular için ortalama skor, ilk dört skorla toplanır ve toplam skor beşe bölünür.

EK 3.

BATH ANKİLOZAN SPONDİLİT FONKSİYONEL İNDEKS (BASFI)

Aşağıdaki aktiviteleri ne ölçüde ne ölçüde yapabileceğinizi göstermek için lütfen aşağıdaki çizgiler üzerinde işaret koyunuz.(son bir hafta için)

1. Çoraplarınızı (ya da külotlu çoraplarınızı) bir başkasının yardımı olmadan giyebiliyor musunuz ? KOLAY 0 _____ 10 İMKANSIZ

2.Yardımcı bir araç olmadan yerde duran bir kalemi almak için belinizden aşağı doğru eğilebiliyor musunuz?

KOLAY 0 _____ 10 İMKANSIZ

3.Yüksek bir rafa başkasından yardım almadan ya da yardımcı bir araç olmadan uzanabiliyor musunuz?

KOLAY 0 _____ 10 İMKANSIZ

4.İskemleden ellerinizi kullanmadan veya yardım almadan kalkabiliyor musunuz?

KOLAY 0 _____ 10 İMKANSIZ

5.Yerde sırustü yatarken yardım almadan kalkabiliyor musunuz?

KOLAY 0 _____ 10 İMKANSIZ

6.Rahatsız olmadan ayakta 10 dakika desteksiz durabiliyor musunuz?

KOLAY 0 _____ 10 İMKANSIZ

7.Her basamağa bir adım atarak , merdiven trabzanı veya baston kullanmadan 12-15 basamak çıkabiliyor musunuz?

KOLAY 0 _____ 10 İMKANSIZ

8.Vücudunuzu döndürmeden omzunuzun üzerinden bakabiliyor musunuz ?

KOLAY 0 _____ 10 İMKANSIZ

9.Fizik tedavi egzersizleri, bahçe işleri , spor yababiliyor musunuz?

KOLAY 0 _____ 10 İMKANSIZ

10.Evde ya da iş yerinde , bir gün içindeki tüm aktivitelerinizi yapabiliyor musunuz?

KOLAY 0 _____ 10 İMKANSIZ

TOPLAM 100

TOPLAM /10 (BASFI SKOR)



EK 4.

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu, adı " TNF- α İnhibitörü Tedavi Alan Aksiyal Spondiloartritli Olgularda Tiroid Nodüllerinin Klinik Önemi " olan bir çalışma için alınmaktadır. Bu çalışma klinik bir araştırmadır.

Çalışma formunda belirtilen dışlama ve katılma kriterlerini karşıladığınız durumunda onayınız olursa çalışma kapsamına alınabileceksiniz. Çalışmaya toplamda 70 hasta alınacaktır.

Rutin poliklinik hasta izlemi dışında, kliniğimizde tarafınıza tiroid ultrasonografisi yapılacak, ek laboratuvar ve diğer tetkikler istenmeyecektir. Eğer tiroid ultrasonografisinde sorun saptanırsa ileri tetkik ve tedavi için ilgili kliniklere yönlendirileceksiniz. Çalışma formu doktorunuz tarafından sözlü ve klinik muayeneleri doldurulacak ve ayrıntıları anlatılan, uygulama sırasında herhangi bir tehlike ya da komplikasyon olabileceği düşünülmeyen klinik ve ultrasonografik değerlendirme yapılacaktır. **Yapılan uygulamalar için bağlı bulunduğunuz sağlık kuruluşundan ya da sizden herhangi bir ek ücret alınmayacaktır. Çalışmadan ayrılmak istediğiniz takdirde tedaviniz aksamadan devam ettirilecektir.**

Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama Prof. Dr. Hidayet Sarı ve Uzm. Öğr. Dr. Rana Kaynar tarafından yapıldı. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum, dinledim, anladım, istediğim soruları sordum ve yanıtlarını aldım. Bu klinik araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Tarih:

Hastanın adı-soyadı:

İmza:

Uzm. Öğr. Dr. Rana Kaynar

İmza:

Tel: 0535 554 46 38

Prof. Dr. Hidayet Sarı

İmza:

Tel: 0212 414 30 00/ 22155