

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
DAHİLİYE KLİNİĞİ
EĞİTİM SORUMLUSU DOÇ. DR. LEYLA ASLAN



**PSÖRİYATİK ARTRİT HASTALARINDA OTOİMMUN TİROİD
HASTALIĞI SIKLIĞI VE ANTİ TNF- α TEDAVİSİNİN ETKİSİ**

**DR. ÜMİT KARAOĞULLARINDAN
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
UZM. DR. EMİNE FİGEN TARHAN**

İZMİR - 2013

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
KISALTMALAR.....	iii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.PSÖRİATİK ARTRİT.....	2
2.2. TİROİD HASTALIKLARI.....	14
3.MATERYAL VE YÖNTEM.....	33
4.SONUÇLAR.....	35
5.TARTIŞMA.....	37
6.ÖZET.....	42
7.SUMMARY.....	43
8.KAYNAKLAR.....	44

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimimde engin bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım ve tezimin hazırlanmasında bilgi ve görüşleriyle katkıda bulunan değerli hocam, klinik şefimiz, sayın Doç. Dr. Sakine Leyla ASLAN'a, tezimin yazım aşamasında ve yayına dönüştürülmesinde fikir ve tecrübelerinden istifade ettiğim gerçek bilim insanı sayın Uzm. Dr. Emine Figen Tarhan'a ve yine tezimin yazım aşamasında sonsuz yardımlarından dolayı sayın Uz. Dr. Gonca Oruk'a teşekkür ederim. Klinik tecrübelerinden yaralandığım, her zaman anlayışlı davranan sayın Uz.Dr.Fusun TOPÇUGİL'e Doç. Dr. Dilek Ersil Soysal ve Uz. Dr.Mehmet Sonbahar'a, beraber uzun nöbet geceleri geçirdiğimiz asistan arkadaşlarıma, deneyim ve tecrübelerinden istifade ettiğim Uz.Dr.Fahri SARIOĞLU'na, yaptığım rotasyonlarda bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tüm hocalarıma özellikle Göğüs Hastalıkları Hastanesinden Uzm. Dr. Ayse Özsöz ve Doç. Dr. Ahmet Erbaycu'ya sonsuz teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında bana gece gündüz hep destek olan, tüm sıkıntılarıma katlanan ve eşsiz fikirler veren sevgili eşim Dr. Ayşe Karaoğullarından'a; beni bugünlere getiren, Türkiye Cumhuriyeti'ne layik bir evlat olarak yetiştiren, hiçbir maddi manevi destekten yoksun bırakmayan ve hiç kimseye muhtaç etmeden kendi ayaklarım üzerinde durabilecek noktaya getiren annem ve babama yürekten teşekkürü bir borç bilirim.

Dr.Ümit Karaoğullarından

KISALTMALAR

AF: Atrial fibrilasyon

Anti-Tg: Triglobulin antikoru

Anti-TPO: Tiroid peroksidaz antikoru

AS: Ankilozan spondilit

BT: Bilgisayarlı tomografi

CCP: Cyclic Citrullinated Peptide

DİF: Distal interfalangeal eklem

DİT: Di-iodo tirozin

DMARD: Modifiye edici tedaviler

FT3: Serbest tri-iodo tironin

FT4: Serbest tiroksin

HIV: Human Immunodeficiency virus

HLA: Human leucocyte antigen

HME: Hastalık modifiye edici tedavi

İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsi

KIR: Killer immunglobulin benzeri reseptör genleri

MHC: Major histocompatibility complex

mIU/L: Miliinternasyonal ünite/litre

MİT: Mono-iodo tirozin

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MTX: Metotreksat

ng/dL: Nanogram/desilitre

pg/dL: Pikogram/desilitre

PsA: Psöriatik Artrit

RA: Romatoid Artrit

RAI: Radyoaktif iyot

RF: Romatoid faktör

TEMD: Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği

TNF: Tümör nekroz faktör

TRH: Tiroid serbestleştirici hormon

TSH: Tiroid stimulan hormon

T3: Tri-iodo tironin

T4: Tiroksin

USG : Ultrasonografi

µg/dL: Pikogram/desilitre

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Psöriatik Artrit psöriazis'e eşlik eden enflamatuvar romatizmal bir hastalıktır. Otoimmün tiroid hastalığı ile sjögren sendromu, sistemik lupus eritematoz, romatoid artrit, progressif sistemik skleroz gibi romatizmal hastalıkların birlikteliği birçok çalışmada gösterilmiştir[1-5].

Psöriatik artrit ve tiroid hastalığı birlikteliğini gösteren birkaç çalışma vardır.

Anti TNF- α tedavisini hedefleyen biyolojik ajanlar PsA tedavisinde kullanılmaktadır. Etanercept, infliximab ve adalimumab (anti TNF- α ajanlar)'ın hayat kalitesine, sabah tutkuluğuna, eklem şişliğine, eklem ağrısına, psöriazis lezyonlarına ve hastalık aktivitesi üzerine olan olumlu etkileri randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir. Anti TNF- α ajanların tiroid hormonları üzerine etkisi çok iyi bilinmemektedir. Ratterman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; hipotiroidisi olan romatoid artritli hastalarda tiroid fonksiyon testlerinde düzelme sağladığı gösterilmiştir [6].

Bu çalışmadaki amacımız psöriatik artrit hastalarında tiroid hastalığı sıklığını ve anti TNF- α tedavisinin buna etkisini araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. PSÖRİATİK ARTRİT

Psöriatik artrit (PsA) psöriazisin eşlik ettiği seronegatif spondilartrit grubundan bir hastalıktır.

Epidemioloji

Kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görülür. İnsidansı yılda 6/100.000, prevelansı ise 1-2/1000 dir [7]. Psöriazisli hastalar arasında psöriatik artrit prevelansı %4-30 arasında değişmektedir[8].

Patogenez

Psöriatik artrit tam olarak sebebi bilinmemesine rağmen genetik immunolojik ve çevresel faktörler suçlanmaktadır.

Genetik Faktörler

Psöriatik artrit ailesel geçiş gösteren bir hastalık olarak bilinir. Psöriazis ve PsA hastalarının yaklaşık %40 'ında yakınlarında hastalık vardır [9]. Psöriatik artritli hastaların birinci derece akrabalarında PsA gelişme insidansı yüksektir. Monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlerden daha yüksek oranda görülür[10].

Altıncı kromozom üzerindeki MHC kompleksi suçlanmaktadır. HLA B13, B17, B57 ve Cw 0602, DR7, PsA hastalarında genel popülasyondan daha yüksek bulunmuştur[11].

Poliartiküler tutulumlu PsA ve HLADR4 arasında birliktelik gösterilmiştir[12].

PsA patogeneğinde gen grupları önemli olabilir. Killer immünglobulin –benzeri reseptör genleri(KIR) vardır. Bu genler 4. kromozom üzerinde lokalizedir. KIR'ler natürel killer (NK) hücrelerde mevcuttur ve doğal immüitenin normal fonksiyonuna katılırlar. Bunlar hem inhibitör hem de aktivatör KIR'lardır. HLA molekülünün ligandları olarak tanımlanırlar.. NK hücrelerinde KIR2DS1/2DS2 uygun ligandlarının olmaması PsA için eğilim yaratmaktadır[13].

İmmunolojik Faktörler

PsA de sitokin profili T hücreleri ve monositler veya makrofajlar arasında kompleks etkileşimi yansıtır. Th1 sitokinler(TNF- α , İL1- β ,İL 10) yüksektir. Stratum korneuma karşı oluşan ANA pozitifliği, antiepidermal keratin ve anti-sitokeratin antikor pozitifliği gösterilmiştir[14].

PsA hastalarının cilt ve sinoviasındaki fibroblastların proliferatif aktivitesi artmıştır. IL-1,IL-6 ve plateletten köken alan büyüme faktörlerinin salınımında artış vardır[15].

T hücrelerin özellikle CD8 T hücrelerin hem deri hem eklem hastalığının patogeneğinde önemli olduğu düşünülmektedir[14].

Monositlerin PsA hastalarında arttığı gösterilmiştir bu artış vaskülerite artışı ile uyumlu bulunmuştur[16]. Bunun kırıkta erozyonuna yol açtığı düşünülmektedir.

Periferik kanda osteoklastik prekürsörlerin arttığı tespit edilmiştir[17].

Çevresel Faktörler

Psöriazis ve Psöriatik artrit gelişimi ve alevlenmesi ile viral ve bakteriyel enfeksiyonlar arasındaki ilişki bu organizmaların patogenik rolünü düşündürmektedir. HIV enfeksiyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir[18]. HIV'li hastalarda psöriazis prevalansı genel popülasyon ile benzer olmasına rağmen bu hastalarda eritrodermik psöriazis daha sık görülmektedir.

Travma

Psöriazis travma bölgelerinde gelişebilir(Koebner fenomeni).

2.1.1. TANI

Hastalık tanısı hem klinik hem de radyolojik bulgular ile konulur. Psöriazis mevcut olan hastada enflamatuvar artrit varlığı psöriatik artriti düşündürür. Fakat psöriazis romatoid artrit, osteoartrit, gut hastalığı gibi diğer enflamatuvar artritler ile de birlikte olabileceği akılda tutulmalıdır. Psöriazis'li hastaların %8-40'ında artrit gelişir. PsA 'li hastaların %63'ünde psöriazis artrit'den önce gelişir. %19 olguda artrit ve psöriazis birlikte oluşur, % 18 olguda ise psöriazis artritden önce oluşur.

2.1.2. KLİNİK ÖZELLİKLER

Psöriatik artrit, artiküler ve ekstraartiküler özellikleri ile sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Eklem tutulumunun 5 genel tipi vardır:

1-Distal interfalangeal eklem tutulumu ile karakterize form

2-Asimetrik oligoartiküler eklem tutulumlu form

3-Artritis mutilans

4-Simetrik poliartiküler eklem tutulumlu form

5-Sakroiliitis ve spondilit mevcut olan spondilartiküler form

Artrit inflamatuvar karakterdedir. Hastalarda yarım saatten uzun süren bir sabah tutukluğu vardır. İstirahat ile hastanın tutukluğu artar, ekzersiz ile tutukluk azalır. Tutulmuş eklemlerde ağrı, şişlik ve eritem görülebilir. Spondilartropati hastaların %20 ile %40'ında görülür. Sakroiliak eklem tutulumu asimetrik karakterdedir.

Entezit (aşil, plantar fasya ..) psöriatik artrit tanılı hastalarda sık görülen bir klinik bulgudur.

Ekstensör karpi ulnaris ve elin fleksör tendonlarının tenosinoviti görülür.

Daktilit hastaların %70'inden fazlasında vardır. Distal interfalangeal, proksimal interfalangeal, metakarpofalangeal, metatarsofalangeal eklemlerin artrit ve tüm parmak boyunca yaygın şişlikle karakterizedir. Sosis parmak olarak adlandırılır. Psöriatik artrit hastalarında sosis parmak varlığı radyolojik olarak hastalığın kötü seyirli olacağını düşündürür.

GÖZ: Konjunktivit ve iritis şeklindeki göz lezyonları hastaların %7-33 görülür [19].

DERİ: Hastaların çoğunluğunda klasik psöriazis vulgaris paterni görülmekle birlikte püstüler psöriazis ve eritroderma formu da görülmektedir. Psöriazis çoğunlukla eklem bulgularından önce başlar. Olguların %13-17 sinde de ilk olarak eklem hastalığı görülür. Bu olgularda PsA tanısı konulmasında geç kalınabilir. Bu durumda bu tablonun PsA olduğunu düşündürecek klinik bulgular şunlardır:

- Distal interfalangeal eklem tutulumu
- Asimetrik eklem tutulumu
- Tırnak lezyonlarının varlığı
- Sosis parmak varlığı
- Ailede psöriazis öyküsü
- HLA Cw6 pozitifliği

PsA de deri lezyonlarının şiddeti ile eklemlerdeki inflamasyonun şiddeti arasında direk bir ilişki bulunamamıştır[20].

Tırnakta çukurluklar, onikoliz, tırnak yatağında hiperkeratoz, splinter hemorajiler psöriaziste görülebilen tırnak değişiklikleridir. Tırnak lezyonları psöriatik artrit tanılı hastaların %90'ında görülür [21]. PsA tırnak lezyonlarının şiddeti hem eklem hem de deri hastalığının şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. Psöriatik tırnak lezyonları olan hastalarda DİF tutulumu ile seyreden hastalık paterni sık görülmüştür[22].

Hastalık bazen el ve ayakların şişliği ile karakterize gode bırakan ödem ile ilk defa karşımıza gelebilir. Eklem şişliği ödemi takip edebilir. Psöriatik artritin ekstraartiküler bir bulgusu olarak nadiren lenfatik obstruksiyona bağlı kronik lenfödem görülebilir. Lenfatik

obstruksiyon olmaksızın üst ekstremitelerde yaygın tenosinovite bağlı simetrik şişlikler görülebilir.

PsA hastalarının %4'ünde aort yetmezliği bildirilmiştir[23].

2.1.3. RADYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

PsA hastalarının 2/3'ünün ilk muayenesinde radyolojik hasar vardır. Eroziv değişiklikler ve distal eklemlerde yeni kemik oluşumu önemli radyolojik bulgusudur. Diğer radyolojik bulguları: terminal falanksların lizisi, periostit, entesit bölgelerinde yeni kemik oluşumu, hokka içi kalem görünümüdür. Eklem tutulumu asimetrik özellik gösterir. DİF eklem tutulumu, sakroiliit, spondilit görülür. Temporamandibular, sternoklavikular, manibrusternal eklem tutulumu da görülebilir.

Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) artiküler, periartiküler ve yumuşak doku inflamasyonunun ve sakroiliitisin tanısında yardımcı olabilir[24].

PsA hastalarında kemik mineral yoğunluğunda azalma görülebilir. Sonuçta fraktürler oluşabilir.

2.1.4. LABORATUAR BULGULARI

PsA'de tanısal bir laboratuvar testi yoktur. Lökositoz ve sedimentasyon yüksekliği hastaların 1/3'ünde görülür. Kronik hastalık anemisi ve uzun süre nonsteroid antienflamatuvar kullanımına bağlı demir eksikliği anemisi görülebilir. %2-10 olguda RF pozitifliği vardır. Hastaların %25'inde düşük titrede ($\geq 1/40$) %14 ünde yüksek titrede $\geq 1/80$ antinükleer antikor(ANA) pozitifliği görülür.

Siklik Sitr linlenmiş Peptit Antikoru (CCP) %8-16 olguda pozitifdir. CCP pozitifliği hastalığın eroziv ve poliartiküler özellikte olacağını göstergesi olabilir[25]

2.1.5. AYIRICI TANI

Asimetrik oligoartrit, entezit, sosis parmak ve bel ağrısı reaktif artritde de görülür. Psöriatik lezyonların yokluğu, genito üriner semptomların varlığı ayırıcı tanıda yardımcıdır.

Poliartiküler eklem tutulumunu ile seyreden olgular RA ile karışabilir. D F tutulumu, asimetrik tutulum, spondilartrit, sosis parmak, radiografide yeni kemik oluşumunun varlığı, deri ve tırnak lezyonlarının varlığı ayırıcı tanıda önemlidir.

Spinal tutulumlu olgular AS ile karışabilir. Nonmarginal ve asimetrik sindesmofitler varlığı, servikal vertebra tutulumunun daha sık, lomber vertebra tutulumunun daha nadir olması ayırıcı tanıda yardımcıdır.

Psöriatik artrit ve gut birlikte görülebilir. Psöriatik artrit tanısı konulmadan gut artriti dışlanmalıdır.

2.1.6. SINIFLANDIRMA KR TERLER :

CASPAR (The Classification of Psoriatic Arthritis) kriterleri;

Kas iskelet sistem bulguları ( nflamatuar artrit, entezit, veya bel ağrısı)ile birlikte;

1-Deri lezyonlarının varlığı(2 puan), hikayede deri lezyonları varlığı(1 puan)veya psöriazis aile öyküsü:1 puan

2-Tırnak Lezyonları (Onikolizis, pitting):1 puan

3-Daktilit (romatoloji uzmanı tarafından görülen):1 puan

4-RF negatifliği:1 puan

5-Radyografide jukstaartiküler yeni kemik oluşumunun varlığı: 1 puan

3 veya daha fazla puan tanıda anlamlıdır. Bu sınıflandırma kriterleri psöriatik artrit ile ilgili çalışmalarda ve psöriatik artrit tanısı konulmasında yardımcı olabilir.

2.1.7. PROGNOZ

Bazı genetik ve klinik faktörler hastalığın prognozu hakkında bize yol gösterir. Aşağıdaki faktörlerin varlığı kötü prognozu gösterir:

Aktif etkilenen eklem sayısının fazlalığı

Eritrosit sedimentasyon hızının yüksekliği

Tedaviye yanıtızlık

Eklem hasarının varlığı(Klinik ve radyolojik)

Fonksiyon kaybı(Healt Assessment Questionnaireb[HAQ])

Hayat kalitesinde düşüş

HLA B27, B39, DQw3 pozitifliği klinik hasarın şiddeti, HLA DR7,HLA B22 pozitifliği hastalık şiddetinin azlığı ile ilişkilendirilmiştir.

IL-4 pozitifliği erezyonların şiddeti ile ilişkili bulunmuştur [26]. Anti-CCP pozitifliği poliartiküler tutulum ve eroziv eklem hastalığı şiddetinin artışıyla ilişkili bulunmuştur[27].

Mortalite-Morbidite: PsA hastalarında kardiovasküler hastalık ve/veya ölüm riskinde artış görölmüştür.

2.1.8. TEDAVİ

PsA 'de tedaviye nonsteroid antienflamatuar ilaçlar (NSAI) ile başlanır. NSAI ilaçlar PsA'de inflamatuvar bulguları baskılayabilir. PsA de seçilecek NSAI ile ilgili karşılaştırmalı bir çalışma yoktur. Artrit NSAI tedaviye yanıt vermediği zaman hastalık modifiye edici (HME) tedaviler başlanmalıdır. Hastalık kötü gidişli seyrediyorsa kullanılacak HME tedaviler hem deri bulgularını hem de eklem bulgularını tedavi edecektir.

Metotraxate (Mtx) klinik pratikte en çok kullanılan HME tedavidir. Haftada bir defa verilen oral Mtx (7.5mg-25 mg dozlarında) etkili bulunmuştur. On beş miligramın üzerindeki dozlarda absorpsiyonu etkili olmadığı için parenteral verilmesi uygun olur.

Sulfasalazine Seronegatif spondilartrit hastalarının ekstra axial tulumlarında etkili bulunmuştur. Axial tutulumda etkili bulunmamıştır Eklem hasarını önlemede de etkili bulunmamıştır. PsA hastalarında etki elde etmek için romatoid artrit'de kullanılan dozdan yüksek kullanılması gerekebilir.

Leflunomide Mtx tedavisine yanıt vermeyen veya yan etki nedeniyle kullanamayan hastalarda kullanılır. Radyolojik hasarı önleyip önlemediğine dair bir çalışma yoktur.

Siklosporin PsA tedavisinde düşük dozlarda kullanılır(2.5-5 mgr/kgr/gün).Renal toksisite ve hipertansiyon açısından dikkatli olunmalıdır. Mtx ile birlikte de kullanılabilir.

Anti Malaryal İlaçlardan Klorokin 3.5mgr/kgr/gün, Hidroksiklorokin 6.5 mgr/kgr/ gün dozlarında kullanılabilir. Fakat

bu ajanların PsA deri lezyonlarını arttırdığına dair çalışmalar da mevcuttur.

Altın Preperatları İntramusküler verildiğinde etkili bulunmuştur. Önemli yan etkileri kemik iliği süpresyonu ve membranöz nefropatiye bağlı nefrotik sendromdur.

Azathioprin verilişiyile kontrollü çalışmalarda eklem yakınmalarında belirgin düzelme tespit edilmiştir..

Psörölen ve Ultraviole Işınları Artritde yararlı olmamasına rağmen şiddetli psöriatik lezyonlarda kullanılmaktadır.

Retinoik Asit Deriveleri PsA de önemi belirli değildir. Ekstraiskeletal kemik oluşumu kemik ağrılarına yol açabilir.

Kortikosteroidler Steroidler psöriatik lezyonları arttırabilir. Psöriatik plakların olmadığı alanlardan intraartiküler uygulanabilir.

Tümör Nekrozis Faktör alfa İnhibitörleri (TNF- α) TNF- α PsA eklem hasarında ve inflamatuvar yolakta önemli bir sitokindir. Anti-TNF ajanlar PsA tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Başlıca TNF- α inhibitörleri şunlardır:

Etanercept TNF- α bağlanan solubl p75 TNF- α reseptör füzyon proteinidir. 2 defa 25 mg/hafta veya 1 defa 50 mg/hafta dozlarda eklem ve deri hastalığında etkili bulunmuştur.

İnfliximab İnsan-fare şimerik anti TNF- α antikorudur. 3 mg/kg dozda infüzyonunu takiben 48 saat sonra sinoviumda makrofaj infiltrasyonunda azalma oluşturmuştur[28]. IMPACT ve IMPACT 2

alışmalarında radyolojik progresyon infliximab tedavisinden sonra daha az grlmştr[29,30].

Adalimumab Humanize anti TNF- α antikoruudur. PsA da etkilidir. ADEPT çalışmasında deri lezyonları, radyolojik progresyon ve halsizlikte etkili olduğu grlmştr[31].

Golimumab Humanize anti-TNF- α antikoruudur. Psöriazis ve psöriatik artrit tedavisinde etkilidir[32].

Deneyssel Tedaviler

Alefacept lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen-3 immunglobulin G füzyon proteini. Plak psöriazis ve PsA de etkili bulunmuştur[33].

Efalizumab CD11a karşı antikordur. Psriazisinde etkilidir. Psöriazis tedavisinde kullanılırken PsA neden olduğuna dair çalışmalar vardır[34].

Ustekinumab Interlokin-12 ve İnterlokin -23 p40 subnit'ine karşı insan IgK1 monoklonal antikordur.

IL-17 Blokajı IL-17A monoklanal antikorlarından ixekizumab ve ecukinumab PsA tedavisinde yararlı bulunmuştur[35].

Abatacept (CTLA-4) selektif T hücre kositimlatr modülatörüdür. PsA nın tedavisinde yararlı olduğuna dair çalışmalar vardır[36].

Anti TNF- α Tedavisi için GRAPPA nerileri:

Radyolojik değişikliğe sahip ve fonksiyonel bozukluğu olup 5 'den çok eklem tutulumu olan hastalar

NSAI tedaviye yanıt vermeyen aksiyel eklem tutulumlu olan hastalar

PASI skoru (Psoriasis Area Severity Index) yüksekliği

DMARD tedavisine yanıt vermeyen ve lokal steroid enjeksiyonu ve NSAI yanıt vermeyen entezit ve daktiliti olan hastalar olarak sıralanabilir.

PASİ skoru: Psöriasis şiddetini belirlemek amacıyla en sık kullanılan klinik skortlama sistemidir. PASI, dört vücut bölgesindeki (baş, gövde, üst ekstremité, alt ekstremité) eritem, indürasyon, deskuammasyon derecesinin belirlenmesi ile hesaplanır.

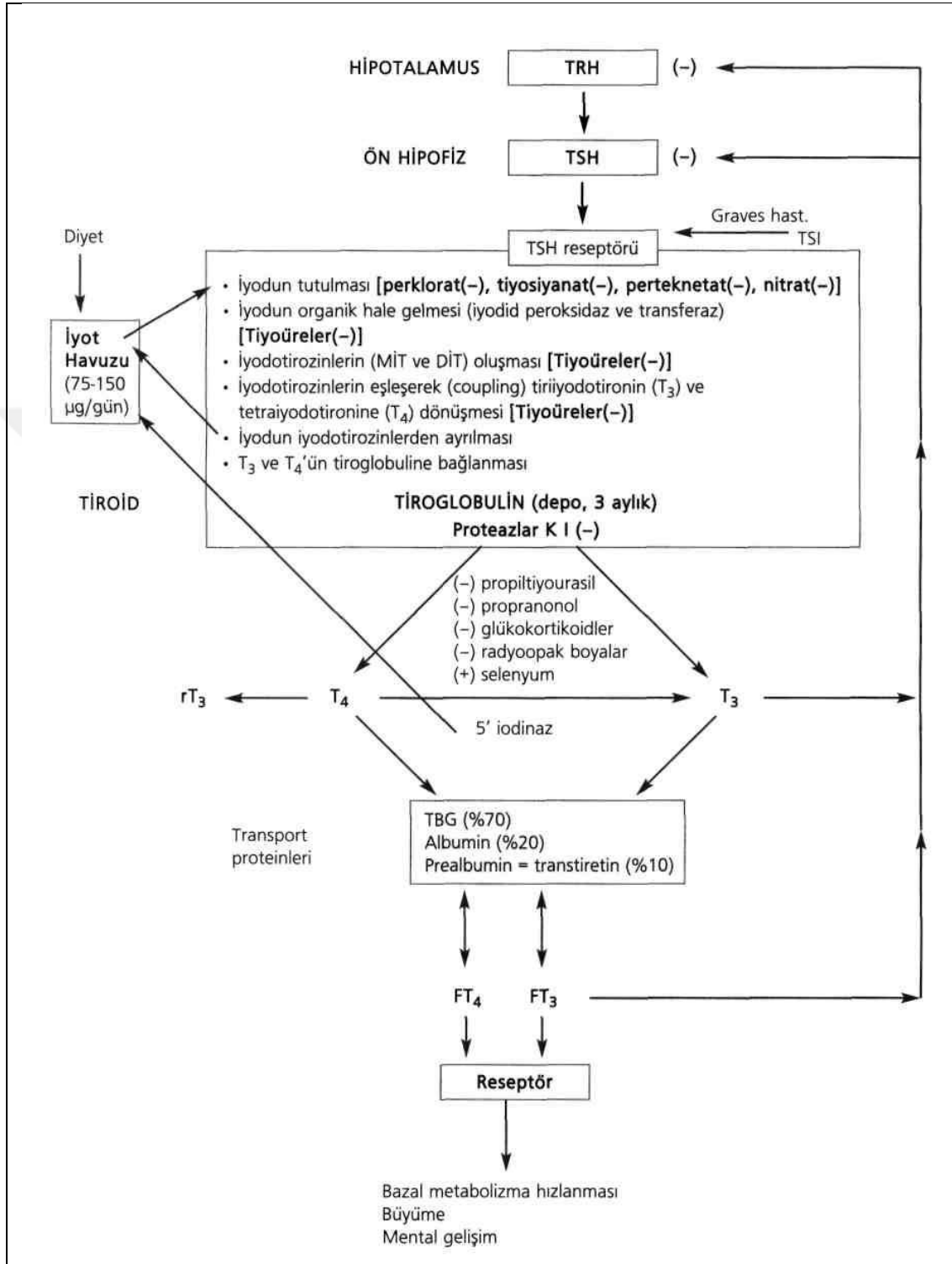
2.2. TİROİD HASTALIKLARI

2.2.1. TİROİD HORMON FİZYOLOJİSİ

Hipotalamustan salgılanan **TRH**(Tiroid releasing hormon), hipofizdeki **TSH**(Tiroid stimulan hormon)'yı, **TSH** ise tiroid bezini uyarak **tiroksin (T4)** ve **tri-iodotironin(T3)** adlı hormonların sentezini sağlar. Tiroid hormonlarının sentezinde temel olarak kullanılan element iyottur (Günlük gereksinim 50-150ug/gün). Tiroid bezi **inorganik iyotu** aktif transport ile alır (**iyot yakalama**). TSH ise pompayı aktive eder. İnorganik iyot (**I**) **iyodid peroksidaz** enzimi ile oksitlenir ve **iyodid transferaz** ile organik iyota dönüşür(**Organifikasyon**). Tiyoüre bileşikleri (propiltiourasil, metimazol, karbimazol) bu basamakları inhibe eder. Organik iyot, tirozinin içine girer ve **monoiyodo-tirozin(MİT)** ve **di-iyodotirozin(DİT)** oluşur.MİT ve DİT'in **kenetlenmesi** sonucunda (**coupling**), **triiodotironin (T3)** ve **tetraiodotironin (T4)** oluşur[37]. Tiyoüre bileşikleri bu basamakları da inhibe eder. DİT ve TİT'te bulunan iyot, tiroid bezinde ya da periferik kanda **,5' deiodinaz** enzimi aracılığı ile serbest hale geçer (**deiyonidizasyon**) ve iyot havuzuna katılarak tekrar hormon sentezi sırasında kullanılır **T4-T3** dönüşümü, açlık, sistemik hastalık, akut travma, oral kontrast ajanlar ve ilaçlar (propiltiourasil, propranolol,amiodaron, glukokortikoid) ile bozulabilir[38]. Sentezlenen hormonlar (Büyük bir bölümü T4) folikül lümeninde **tiroglobuline** bağlanarak depolanırlar. Bu depo; tiroid hormon sentezi dursa bile 3 ay idare eder. Antitiroid ilaçların

depolanma üzerine herhangi bir etkisi yoktur. Bu depo nedeniyle antitiroid ilaçların etkisi **geç** başlar. **Tiroiditler** sırasında depo tiroid hormonu aşırı bir şekilde kana geçer ve tiroid hormonu sentezinde bir artış olmamasına rağmen geçici bir süre de olsa **hipertiroidi** olur. İhtiyaç halinde tiroglobulin **proteaz** ve **peptidazlar** ile parçalanır ve tiroid hormonları kana geçerler. Yüksek dozda **potasyum iyodür (KI)** bu parçalanmayı inhibe eder. Tiroid hormonlarının önemli bir bölümü (%70) serumda **tiroksin bağlayıcı globüline (TBG)** bağlanır. Küçük bir bölümü ise albumin (%20) ve prealbümine (**transtiretin**) bağlıdır. Proteine bağlı tiroid hormonların aktive olması için serbestleşmesi gerekir.**FT4** çok küçük miktarda olmasına karşın aktif olan kısımdır. TT4'ün **%0.03'ü FT4**, TT3'ün **%0.3'ü FT3** formda bulunur.

T3'ün büyük bölümü (%80'i) periferde T4'den **triiodotirozinaz (5' iodinaz)** aracılığı ile sentezlenir (Enzimin kofaktörü **selenyumdur**). T3, T4'den 4 kez daha aktiftir. Propranolol (etkisi minimaldir), kortikosteroidler, oral kolesistografi boyası ve propiltiyoürasil (Diğer tiyo-üreler değil!) bu basamağı inhibe eder. **T3** ihtiyacı azalmışsa **T4**, **inaktif** form olan **reverse T3**'e dönüşür. Tiroid hormonları, hücredeki etkilerini sitoplazmadaki kendi reseptörüne bağlanarak gösterirler. Reseptör eksikliğinde hormonlar yüksek olsa bile hipotiroidi gelişir. Fetüs tiroid hormonlarını yapacak güçtedir. **Maternal T3, T4** ve **TSH** plasenta yolu ile bebeğe geçmez. Buna karşılık immünglobülinler (antitiroid antikörler), iyot ve antitiroid ilaçlar plasentadan geçer[39].

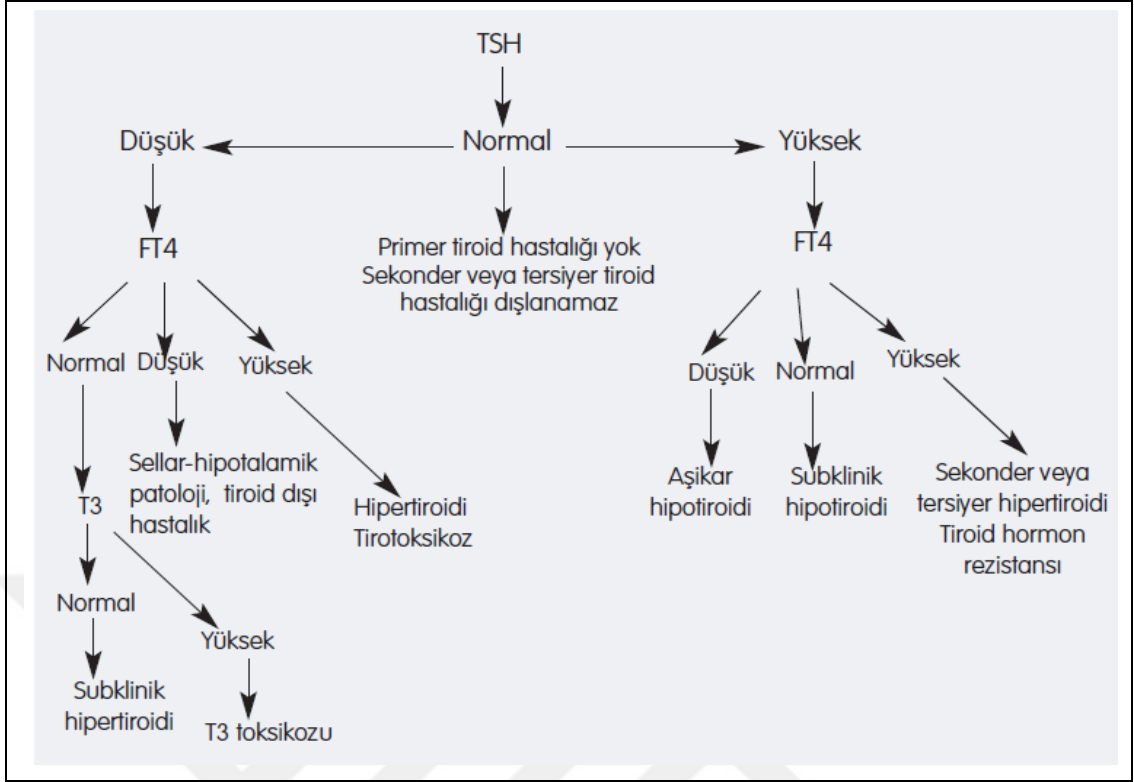


Şekil 1: Tiroid hormon sentezi (40)

2.2.2. TİROİD FONKSİYON TESTLERİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ

- TSH üst sınırı yaşa göre;
- Sağlıklı genç popülasyonda 4mIU/L (mili internasyonel/litre)
- Gebelik planlayanlarda ve gebelerde 2.5mIU/L
- 70-79 yaş arası 6mIU/L
- 80 yaş üzeri 7.5mIU/L olarak önerilmektedir[41].

Serum tiroid hormonları ile TSH arasında ters ilişki vardır; serum tiroid hormonlarındaki çok küçük değişiklikler bile TSH'de büyük oynamalara yol açar. Bu sebeple sensitif immunometrik assay kullanılarak yapılan TSH ölçümü tiroid fonksiyonunu değerlendirmede tarama testi olarak kullanılabilir. Ciddi sistemik bir hastalık olmadıkça normal bir TSH konsantrasyonu primer hipotiroidi ve hipertiroidiyi dışlamada %99 negatif prediktif değere sahiptir.



Şekil 2: TSH düzeylerine göre ayırıcı tanı [42]

Tirotropin (TSH)

TSH'nin diurnal bir ritmi vardır. Sekonder ve tersiyer hipotiroidide TSH'nin inaktif formları salınabilir, TSH yüksek olabilir. Tiroid hormonu alanlarda TSH süpresyonu meydana gelirse replasman kesildikten sonra tiroid hormonları normal ve normalin altına inse bile TSH düşüklüğü 5 haftaya kadar devam edebilir. Sadece TSH ile değerlendirme hatalara yol açabilir. Hipofizer hipotiroidi, TSHoma, tiroid hormon rezistansı gibi durumlar akla getirilmelidir[43,44].

Serbest T4 ve Serbest T3

Total T4 ve total T3 yanıltıcı olmaktadır. Çeşitli hastalıklar, gebelik, ilaçlar tiroid hormon bağlayan protein düzeyinde değişiklikler meydana getirmektedir. Klinikte sT4 daha anlamlıdır ve immünometrik yöntemle ölçülmektedir[45].

Total T3

Klinikte total T3 düzeyleri ilk istenecek test değildir. Hipertiroidi tirotoksikoz ayırımında, hipertiroidide T3/T4 >20 kat fazla olduğunda ve tiroid hiperfonksiyonu saptandıktan sonra takip amacıyla ölçülür[46].

Total T4

Gebelikte sT4 düzeyleri güvenilir değildir, total T4 tercih edilmelidir. Gebelikte total T3 ve total T4'ün 1.5 kattan fazla artışı patolojik olarak değerlendirilmelidir. Heparin, furosemid gibi bağlayıcı proteinler için T4 ile yarışan maddeler kanda bulunduğu zaman serbest hormonlar yüksek seviyede çıkmaktadır[47].

Tiroid testlerinin kullanımı

Tiroid tarama testi olarak TSH ölçümü yeterlidir. TSH'nın üst sınırı 4mIU/L olmalı, gebelik planlayanlarda hedef TSH üst sınırı 2.5mIU/L'dir (TEMD 2012). Tiroid hastalığı olan ya da

tiroid hastalığı mevcudiyetinden kuvvetli şüphe varlığında;TSH, sT4, sT3 birlikte bakılmalıdır[48].

Tiroid Otoantikorları

Serum anti-tiroid peroksidaz=anti-mikrozomal antikor(TPO) ve anti-tiroglobulin(Tg) kronik otoimmün hastalıkta yüksek bulunur. Otoimmün hastalığı bulunanlarda anti-TPO hemen tüm hastalıklarda anti-Tg'den yüksek bulunmaktadır. Anti-TPO düzeyi düşük olup anti-Tg düzeyi yüksek olan otoimmün tiroidit sıklığı %5 tir;bu yüzden anti-Tg'nin tanıya katkısı azdır. Anti-TPO ve anti-Tg otoimmün tiroiditte %95-100 oranında,Graves hastalığında ise %60-90 oranında pozitif saptanmaktadır. Anti-TPO ve anti-Tg normal popülasyonda %10 oranında pozitif bulunabilir.

Tiroid otoantikorları postpartum tiroidit için öngörücüdür. Subklinik hipotiroidide zeminde Hashimoto hastalığı açısından kalıcı tiroid yetersizliğinin habercisi olabilir ,tiroid otoantikor pozitif ise IVF(in vitro fertilizasyon) cevapsızlığı için risk faktörüdür,tiroid lenfomasında çok yüksek anti-TPO titreleri karşımıza çıkabilir[49].

Tiroglobulin

Tiroglobulin tiroid glandında sentez edilir ve ona özgüdür,diğer vücut hücrelerinde bulunmamaktadır. Kanda tiroglobulin varlığı tiroid dokusunu gösterir. Tiroglobulin;

diferansiye tiroid kanserinde, tiroidektomi ve radyoaktif iyot tedavisinin yeterliliğini göstermede, rekürren hastalığın saptanmasında kullanılır. Diferansiye tiroid kanseri takibinde yüksek anti-Tg varlığında tiroglobuline güvenilemez. Tiroglobulinle birlikte anti-Tg de bakılmalıdır. Tiroid glandının aşırı çalışması,tiroiditler, tiroid biopsisi, RAI(Radyoaktif iyot) tedavisi, böbrek yetmezliği, akromegali tiroglobulin artışına neden olur[50].

TSH reseptör antikoru (TRab)

TSH reseptörünün membran dış bölümündeki bazı aminosit dizilerine karşı oluşmuş antikorlardır. Bu antikorlar içinde hem uyarıcı hem inhibe edici antikorlar mevcuttur. TSH'nın reseptöre bağlanmasını inhibe eden antikorlar ilk olarak tiroid hücre membranı kullanılarak ölçülüyordu. Yeni ölçüm yöntemleriyle sensivite %95-97, spesivite %100 'lere kadar ulaşmıştır.

Tiroid stimulan hormon antikorları ölçüm endikasyonları;

Egzoftalmi ayırıcı tanısı,pretibial miksödem ayırıcı tanısı,nodüllü graves ile nodüler toksik guatr ayırıcı tanısı,antitiroid tedavi sonrası graves hastalığının remisyonu açısından karar vermede kullanılabilir[51].

Gebelik ve Tiroid

Gebelikte tiroid fizyolojisi değişir. TBG(Tiroid bağlayıcı globulin) bu dönemde çok artar ve proteine bağlı T4 ve T3 yükselir,TSH düzeyi düşüktür. Gebelikte ilk trimestırda $TSH < 2.5mIU/L$,2. trimestırda $TSH < 3mIU/L$,3. trimestırda $< 3mIU/L$ olması beklenir. İlk trimestırda T4 normal referans değerinin üstüne çıkmaktayken 3. trimestırda T4 referans değerinin %30 altına inebilmektedir. İnsan koryonik gonodotropin özellikle ilk trimestırda artışı TSH düzeylerinin baskılanmasına sebep olur. Baskılı TSH yanlışlıkla subklinik hipertiroidi sanılabilir veya hafif yüksek TSH yanlış olarak normal algılanabilir. TSH'ın alt sınırı; 1.trimestırda $0.1mIU/L$, 2. trimestırda $0.2mIU/L$, 3. trimestırda $0.3mIU/L$ [41].

Gebelikte Tarama

Gebelikte tarama riskli gruplar için yapılabilir. Bu riskli gruplar: ailede ve kendisinde tiroid hastalığı anamnezi, daha önce ameliyat geçirmiş olmak, Tip 1 diyabet veya otoimmün hastalıklar,anemi, hiperlipidemi ve hiponatremisi mevcut olanlar,baş boyun radyoterapisi almış kişiler,infertilite tedavisi görmüş olanlar, daha önce düşük veya ölü doğum hikayesi olanlar şeklinde sıralanabilir[52].

Gebelikte Tiroid Testleri ve Takibi

Risk grubunda bulunan gebelere en az birkez tiroid testleri ve otoantikör bakılmalıdır. Otoimmün tiroid hastalığı olanlar ötiroid olsa bile periyodik olarak 4-6 haftada bir TSH bakılmalıdır. Risk taşıyan kadınlarda gebelik ncesi TSH

ölçülmelidir. TSH ölçümü ayrıca infertilite araştırmasının bir parçası olmalıdır. Tiroid otoantikor pozitif ve tip 1 diyabetli hastalarda postpartum 3. ve 6. ayda TSH kontrolü yapılmalıdır[53,54].

Subklinik hipotiroidi

T3-T4 düzeylerinin normal, TSH düzeylerinin yüksek ve aşikar hipotiroidinin klinik bulgularının olmadığı durum olarak tanımlanır. Hafif subklinik hipotiroidi TSH 4-10mIU/L, ağır subklinik hipotiroidi TSH>10mIU/L olması beklenir. Tipik hipotiroidi semptom ve bulguları yoktur. Başlangıç TSH ne kadar yüksekse aşikar hipotiroidiye gidiş o kadar fazladır[41].

Tedavi

TSH>10mIU/L ve T3-T4 normal olan tüm vakalar tedavi edilmelidir. TSH 4-10mIU/L ve T3-T4 normal olan hastalar şu durumlarda tedavi edilmeli; gebelik veya gebeliği planlayanlarda, ovulatuvar disfonksiyon ve infertilitesi olanlar, tiroid antikorları pozitif olan hastalar, bipolar duygu durum bozukluğu olanlar olarak sıralanabilir. Tedavi Levotiroksin ile yapılmalı, 25-75 µg/gün arasında dozlar genellikle yeterlidir. Başlangıç dozu 25µg/gün dozda başlanarak hedef TSH düzeyine ulaşıncaya kadar 6-8 hafta arayla 12.5µg/gün artırılmalıdır[41,55].

Tedavide TSH hedefi

Risk taşımayan gençlerde TSH 0.5-2.5mIU/L olmalıdır. Kardiyovasküler riski yüksek olan kişilerde, ileri osteoporozu olanlarda, AF varlığında TSH 1-4mIU/L olarak hedeflenebilir. Gebelikte ilk trimestrda TSH 0.5-2.5mIU/L, 2.ve 3. trimestrda TSH 0.5-3mIU/L olmalıdır[41].

Popölasyon çalışmalarında yaş ilerledikçe TSH'nın arttığı gösterilmiştir. TSH üst sınırı 70-79 yaş için 6mIU/L, 80 yaş üstü için 7.5mIU/L olduğu hatırlanmalı, replasman dozu ayarlanırken bu değerler göz önünde bulundurulmalıdır. Kontroller hedef TSH değerine ulaşınca kadar 6-8 haftalık aralarla, hedefe ulaşıldıktan sonra 6-12 aylık aralarla yapılmalıdır. Gebelik, cerrahi, ilaç değişimi, vücut kitle indeksinde hızlı değişiklikler, araya giren hastalıklar olması durumunda daha sık aralıklarla TSH takibi yapılabilir.

Hipotiroidi

Doku düzeyinde tiroid hormon yetersizliği veya nadiren eksikliği sonucu ortaya çıkan hastalık olarak tanımlanır. Primer hipotiroidide tiroid bezi yetersizliği, sekonder hipotiroidide TSH yetersizliği, tersiyer hipotiroidide TRH yetersizliği mevcuttur.

Primer hipotiroidi → sT4 düşük TSH yüksek

Sekonder hipotiroidi → sT4 düşük TSH normal ya da düşük

Subklinik hipotiroidi → sT3 normal sT4 normal TSH yüksek olması beklenir. Primer hipotiroidi takibinde TSH, sekonder hipotiroidi takibinde sT4 ölçülmelidir[41,56,57].

Klinik tanı

Genel olarak halsizlik, yorgunluk kilo alma, unutkanlık, cilt kuruluğu, saçlarda dökülme, üşüme, kabızlık, seste kabalaşma, düzensiz adet kanamaları, kas ağrıları, depresyon, demans olarak sıralanabilir. Bradikardi, miksödem, guatr, karpal tünel sendromu görülebilir. Kronik otoimmün tiroidite bağlı ise vitiligo, pernisiyöz anemi, RA, tip1 diyabet, addison hastalığı gibi otoimmün hastalıklar eşlik edebilir. Hipotiroidi saptanmışsa etyoloji için anti-TPO antikoru ölçülmelidir; tiroid muayenesinde patolojik bulgu saptanmışsa USG ile değerlendirme önerilir. Laboratuvar bulgusu olarak hiponatremi, kreatinin yükselmesi, hiperlipidemi, CPK(kreatin fosfokinaz) , AST, ALT yüksekliği tabloya eşlik edebilir.

Tedavi

Tedavide T4 preparatı kullanılır. Ortalama yerine koyma dozu 1.6 µg/kg olmakla beraber (1.4-1.8 µg/kg) kişiden kişiye uygun dozlar değişiklik göstermektedir.

Kardiyovasküler riski yüksek kişilerde 12.5 µg/gün düşük dozlar ile başlayıp 4-6 haftalık dönemlerde kontrol ederek dozlar ayarlanmalıdır. Levotiroksin sabah aç alınmalı, günde tek seferde ezilmeden suyla alınmalıdır. En erken 30 dakika sonra yemek yenilmeli ve diğer ilaçlarla birlikte

alınmamalıdır. Levotiroksin preparatları aynı dozlarda aynı etkiyi göstermediği için tedaviye aynı preparatla devam edilmelidir. Tiroid hormon Emilimi; hastanın yaşı, PPI(Proton pompa inhibitörü) kullanımı, Çölyak hastalığı ve malabsorbsiyondan etkilenir. Emilimdeki değişiklikler subklinik, klinik hipotiroidi veya hipertiroidiyle sonuçlanabilir.

Hipokortizolemi kuşkusu varsa öncelikle adrenal rezerv değerlendirilmeli, adrenal yetmezliği olanlarda önce kortizol replasmanı 1 hafta sonra levotiroksin replasmanı yapılmalıdır

Sekonder Hipotiroidi

Sekonder hipotiroidide levotiroksin replasman tedavi prensipleri ve tedavi hedefleri aynıdır. İzlemde serbest T4 düzeyleri takip edilmeli takiplerde serbest T4 değeri normal aralık ortası ve 1/3 üst sınırdan olmalıdır.

Subklinik Hipertiroidi

Tiroid hormonlarının normalin üst sınırı TSH düzeyinin normalin altında ($TSH < 0.5 \text{ mIU/L}$) olduğu durum olarak tanımlanır. Subklinik hipertiroidi TSH'a göre iki gruba ayrılır. Bu iki durumun ayırt edilmesi hastanın tanı ve takibi açısından önemlidir.

- 1) TSH düşük ama tayin edilebilir düzeylerde ($0.1 < TSH < 0.5$)
- 2) TSH tayin edilemez düzeylerde ($TSH < 0.1$)[58-60].

Tedavi

Asemptomatik genç hastalar tedavi edilmeden izlenebilir. Genç semptomatik ve/veya kardiyak riski olanlarda düşük doz anti tiroid ilaç kullanılmalı, ilk tercih metimazoldür. 5-15 mg/gün metimazol semptomları kontrol eder. 2. tercih propiltiourasil 50-150mg/gün şeklinde tedavi düzenlenebilir. TSH<0.1 olan vakalarda aşağıdaki faktörlerden en az birinin varlığında tedavi önerilir; AF bulunuşu, 60 yaş üstü kanıtlanmış osteoporoz veya osteopeni şeklinde sıralanabilir. 0.1<TSH<0.5 olan vakalar 3-6 aylık periyodlar ile takip edilmelidir. Semptomatik vakalar; taşikardi, anksiyetesi olanlar beta blokör ile, osteoporoz/osteopeni olanlarda bifosfonat ile tedavi endikedir. Tüm subklinik hipertiroidi vakalarında iyot alımı kısıtlanmalı, cerrahi ve RAI ile tedavi kararı etyolojik nedene göre alınmalıdır.

Tirotoksikoz/Hipertiroidi

Tirotoksikoz; kaynağı ne olursa olsun tiroid hormon fazlalığını ifade eden genel terim olarak ifade edilir. Hipertiroidi; tiroid bezinden tiroid hormon yapımının artmasından kaynaklanan tiroid hormon fazlalığını ifade eder.

Klinik ve Laboratuvar

Hipertiroidinin tanısı anamnez ve fizik muayene ile başlar. Halsizlik, sinirlilik, çarpıntı, kilo kaybı, nefes darlığı, sıcak intoleransı, iştah artışı, oligomenore, terleme, diyare ile başvuran hastada ilk yapılacak test TSH ve sT4 olmalıdır. sT4 normal ise sT3 bakılmalıdır[41].

Laboratuvar:

TSH düşük T3 ve T4 normal; subklinik hipertiroidi

TSH düşük yüksek T4 ve veya T3 bulunması; aşikar hipertiroidi olarak tanımlanır.

Hipertiroidi tanısının doğrulanmasından sonra etyoloji için ayırıcı tanıda RAI, TSH-R antikoru, tiroid sintigrafisi kullanılır[61].

Tedavi ve izlem

Anti-tiroid ilaç (ATİ) olarak metimazol özel durumlarda propiltiourasil tercih edilmelidir. Gebelikte propiltiourasil seçilmelidir. Antitiroid ilaçlar; primer tedavi olarak kullanılabildiği gibi ablatif tedaviye hazırlık olarakda kullanılabilir. Metimazol 10-40 mg/gün, propiltiourasil 100-300mg/gün dozunda kullanılır. Uzun süreli ATİ ile tedavi kararı verilen hastalarda başlangıçta 3-6 hafta aralıklarla kontrol edilerek doz azaltılması yapılır. Daha sonra 1.5-2 aylık aralıklar ile devam edilir. ATi kullanımında; kaşıntı, deri

döküntüsü, artralji gibi minör yan etkiler yanında agranülositoz, toksik hepatit(PTU) kolestatik sarılık, vaskülit gibi daha ciddi yan etkiler görülebilir. Hastalar ilaç kullanırken boğaz ağrısı veya ateş olduğunda hekime başvurma konusunda uyarılmalıdır. ATİ ile uzun süreli tedavi yapılan hastalarda ortalama ilaç kullanım süresi 1-2 yıldır. Bazı hastalarda (aktif oftalmopati, genç hastalar <20, yaşlı hastalar) bu süre uzatılabilir. ATİ kesildikten sonra ilk 3 ay 4-6 haftada bir daha sonra 3-6 ayda bir tiroid hormonları takip edilmelidir. ATi kullanımı sonrası nüks geliştiğinde ve ciddi yan etkilerde RAI 131 veya cerrahi gibi daha kesin bir tedavi yöntemi tavsiye edilmelidir[62].

Kronik Otoimmün tiroidit (Hashimoto Tiroiditi)

Tiroid bezinin kronik otoimmün destrüktif inflamasyonu ile seyreden hastalıdır. Tirotoksikoz bulguları olmaksızın tiroid bezinde diffüz genişleme, tipik klinik tablo, USG'de tiroid glandında büyüme, düşük ekojenite karakteristiktir.

Hashimoto hastalığından şüphelenilecek durumlar;

Diğer nedenlere bağlanamayan hipotiroidi,tiroid disfonksiyonu/guatr olmadan antiTPO veya antiTG pozitifliği, tiroid lenfoma şüphesi olanlar, USG'de hipoekoik heterojen patern şeklinde sıralanabilir[63].

Tedavi

Ötiroid vakalarda tedavi gerekli değildir. TSH yüksek ise levotiroksin replasman tedavisi verilir. Genç ve büyük guatrlı

vakalarda lokal bası semptomları mevcut ise metabolik tabloya bakılmaksızın levotiroksin tedavisi verilebilir.

Tiroid Nodülüne Yaklaşım

Palpasyonla tiroid nodülü kadınlarda %6, erkeklerde %2 tespit edilir. Modern yüksek rezolüsyonlu USG'lerde tüm yetişkinlerin %50 gibi yüksek kısmında tiroid nodülü bulunur. Nodüllerin %5-10'u maligndir. Tiroid nodülü sapandığında en önemli yaklaşım nodülün benign ya da malign olduğunun tespiti.

Tanı

Genellikle şikayet yoktur, hasta veya hekim tesadüfen farkedebilir. Karotis USG veya servikal MR, BT gibi görüntülemelerde tesadüfen saptanır. Kompresyon veya komşu dokulara invazyon gösteren nodül varlığında semptomlar olabilir, bu durum malignite lehine yorumlanmalıdır. Balıca semptomlar öksürük, boyunda ağrı, dispne, hemoptizi, disfoni, disfaji şeklinde sıralanabilir.

Fizik muayene

Nodülün boyutu, yüzey yapısı, mobilitesi, hassasiyet ve sertlik/yumuşaklık tanımlanabilir. Bezin multinodüler olması benign nodüler guatrı yansıtabilmesine rağmen ileri tanısal testleri yapmamayı gerektirecek kadar güvenli değildir.

Laboratuvar

TSH ölçümleri rutin laboratuvar testleri arasındadır. MEN2 veya ailesel medüller tiroid kanseri, aile hikayesi olduğu bilinen ve şüphelenilen hastalarda kalsitonin ölçümleri yapılmalıdır. Serum tiroglobulin ölçümünün benign veya malign tiroid nodüllerinin ayırt edilmesinde yararı yoktur.

Görüntüleme

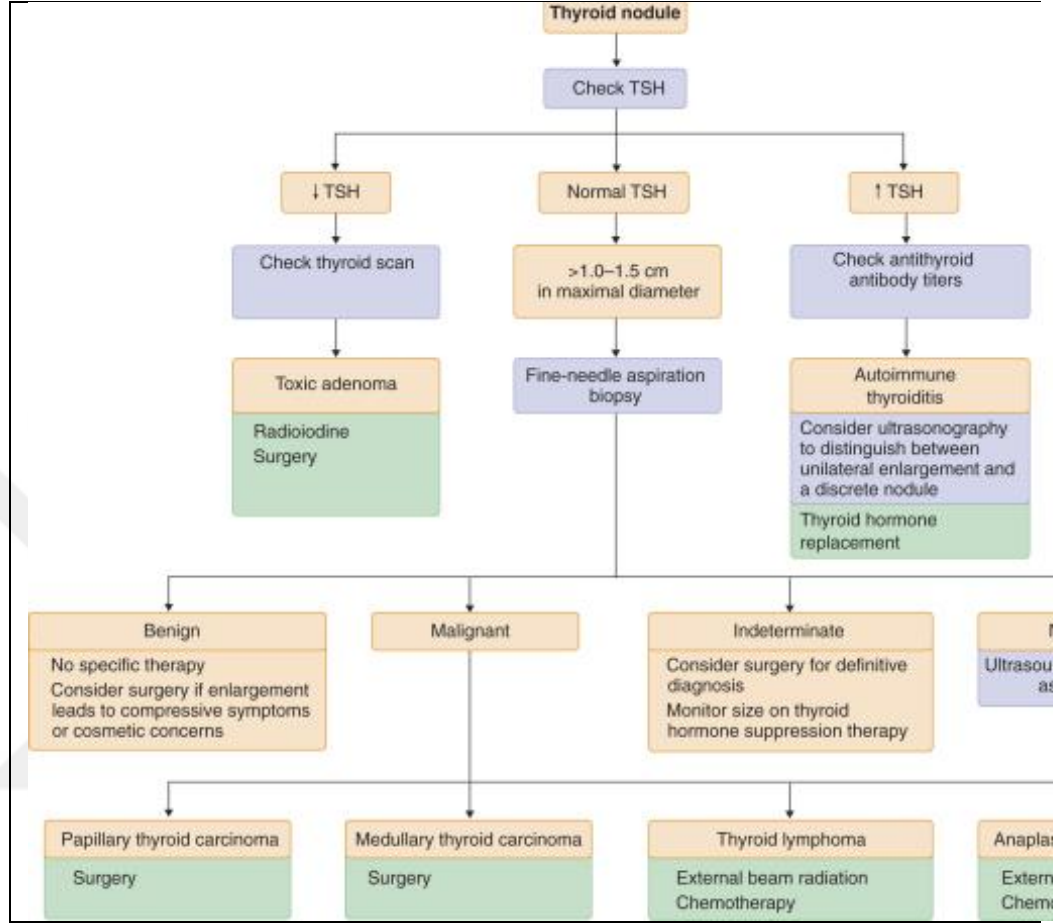
Tiroid USG; doku hasarı oluşturmaması, nükleer madde kullanılmaması, çocuk ve hamilelerde kolaylıkla uygulanabilir olması neden ile tiroid hastalıkları tanısında günümüzde vazgeçilmez bir yöntemdir. Tiroidin boyut, doku yapısı ve vaskülarizasyonunu incelemeye, nodüler lezyonların boyut ve yapısının saptanmasında, İİAB (İnce iğne aspirasyon biyopsi) uygulamasında çok önemli yer tutmaktadır.

Biyopsiden önce tiroid USG yapılmalı; tiroid içinde bir nodül varsa boyutun doğru şekilde belirlenmesinde, kistik-solid ayırımında, ek nodüllerin saptanmasında, nodülün çapı, periferik halo, kalsifikasyon, ekojenite, vaskülarizasyon hakkında (intranodüler, perinodüler) çok değerli bilgiler vermektedir [64-66].

İnce İğne Aspirasyon Biyopsi (İİAB)

Yapılması kolay bir yöntemdir. İncelenmesi deneyimli bir patolog gerektirir. Benign-malign lezyonların ayırımında

%95'in üzerine etkindir. Yalancı pozitiflik oranı %2, yalancı negatiflik ise %1-6 arasındadır



Şekil 3: Tiroid nodülüne yaklaşım [67].

TEDAVİ

Patoloji sonucuna göre; levotiroksin tedavisi, cerrahi tedavi, RAI tedavi seçenekleri değerlendirilir.

3.MATERYAL- METOD

Çalışmaya Ocak-Eylül 2012 tarihleri arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi romatoloji polikliniğine başvuran 101 hasta alındı. Bu hastaların 66'ı (43 kadın 23 erkek) psöriatik artrit hastası, 35'i (25 kadın 10 Erkek) sağlıklı kontrol grubundaydı. Psöriatik artritli 66 hastadan 38'i temel etkili tedavi (Grup 1), 28'i anti TNF- α tedavi (Grup 2) almaktaydı.

Tiroid değerlendirilmesi:

Enzim immün assay ile ölçülen fT3(normal aralık 2,3-4,2 pg/ml),fT4(normal aralık 0,74-1,52ng/ml),TSH(0,35-5,5uU/ml) ve siemens immün assay sistemine göre ölçülen TPO, ATg (60U/ml üzerindeki değerler otoimmün tiroid hastalıkları açısından pozitif olarak kabul edildi)kullanıldı.

Hastalarda tiroid fonksiyonu aşağıdaki gibi belirlendi:

1-Ötiroid: TSH,fT4,fT3 normal aralıkta

3-Hipotiroid: TSH>5,50 Uu/ml ve fT4<0,74 ng/ml

3-Hipertiroid: TSH<0,35 IU/ml ve fT4>1,52 ng/ml

TSH<0,35 IU/ml,fT4 ve fT3 normal aralıkta olan hastalar' Subklinik hipertiroidi' olarak , TSH>5,5 IU/ml,fT4 ve fT3 normal aralıkta hastalar da 'Subklinik hipotiroidi' olarak kabul edildi.

Endokrinoloji polikliniğine gelen, tiroid hastalığından şüphelenilen hastalar; klinik, laboratuvar ve radyolojik yöntemlerle değerlendirildi. Tiroid USG'si; Logic C3 (GE Medikal sistem, Milwaukee, USA) ekipmanları ile 8,5-23 mHz'de çalışan lineer transduser ile yapıldı. Sonografik muayene sırasında takip edilen; tiroid parankim ekojenitesi, nodül formasyon varlığı, nodülün eko yapısı (kistik, solid, mikst), nodülün ekojenitesi, nodülün kenar özellikleri (iyi sınırlı, düzensiz, bulanık), nodülde kalsifikasyon varlığı gibi parametreler dikkatlice değerlendirildi. Sonografik değerlendirmeden sonra; >10 mm üzerindeki tüm nodüller ve şüpheli görünümü olan nodüllerden deneyimli endokrinologlar tarafından USG eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapıldı. Aspirasyon veya sitosantrfüj sonrası materyaller May-Grunwald-Giemsa ve Papanicolaou Boyaları ile boyandı. Sitolojik örnek deneyimli sitopatolog tarafından değerlendirilerek benign, malign ve şüpheli olarak sınıflandırıldı. En az on folliküler hücre içeren grup veya folliküler hücrelerin 6 yada daha fazla kümeli halde bulunduğu örnekler yeterli olarak tanımlandı. Benign sitolojili olgularda; klinik ve nodül hacminde değişiklik için altı ayda bir klinik ve USG takip yapıldı. Nodülün büyümesi durumunda maligniteyi ekarte etmek için ikinci İİAB yapıldı. Tüm şüpheli ve malign sitolojisi gelen hastalara cerrahi uygulandı.

Bu çalışma tıbbi etik kurul tarafından onaylandı.

4. SONUÇLAR

Grup 1’de ortalama yaş 43.94 ± 9.81 , grup 2’de ortalama yaş 42.25 ± 11.48 , grup 3’de ortalama yaş 40.52 ± 8.34 olarak bulundu. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı fark görülmedi ($p > 0.05$).

Grup 1 ve grup 2 anti-TPO ortalamaları (sırasıyla 121.35 ± 1.13 ve 38.25 ± 15.88) ile ATg ortalamaları arasında anlamlı farklılık (68.48 ± 8.35 ; 27.33 ± 1.48) görüldü ($p < 0.05$). Grup 1 anti-TPO ve ATg ortalamaları grup 2 ‘den anlamlı olarak yüksekti.

Grup 1 ve grup 3 anti TPO ortalamaları (sırasıyla 121.35 ± 1.13 ; 51.94 ± 33.55) ve ATg ortalamaları arasında anlamlı farklılık (68.48 ± 8.35 ; 37.62 ± 2.12) görüldü ($p < 0.05$). Grup 1 anti-TPO ve ATg ortalamaları grup 3 ‘den anlamlı olarak yüksekti.

Grup 2 ve grup 3 anti TPO ortalamaları (sırasıyla 38.25 ± 15.88 ; 51.94 ± 33.55) ve anti Tg ortalamaları arasında anlamlı farklılık (27.33 ± 1.48 ; 37.62 ± 2.12) görüldü ($p < 0.05$). Grup 2 anti-TPO ve ATg ortalamaları grup 3 ‘den anlamlı olarak yüksekti.

Grup1’de 38 hastanın 20’sinde, grup 2’de 28 hastanın 5’inde, grup 3’de 35 hastanın 3’ünde tiroid nodülü tespit edildi.

Grup 1 de; 1 hastada subklinik hipotroidi, 1 hastada subklinik hipertroidi, 1 hastada klinik hipotroidi, Grup 2 de; 1 hastada subklinik hipotroidi, 1 hastada klinik hipotroidi, Grup 3 de; 1 hastada subklinik hipotroidi saptandı.

Hastaların ve kontrol grubunun demografik ve tiroid verileri tablo 1 de gösterilmektedir.

Tablo1:Hastaların ve kontrol grubunun demografik ve tiroid verileri

	HME alan PsA hastaları (n:38)	Anti TNF- α alan PsA hastaları (n:28)	Kontrol gr (n:35)
Ortalama yaş	43.94 $\pm$ 9.81	42.25 $\pm$ 11.48	40.52 $\pm$ 8.3
Kadın/Erkek	25/13	18/10	25/10
Ortalama Psöriazis Süresi	76.4 $\pm$ 81.2	69.9 $\pm$ 34.8	-
OrtalamaPsöriatik Artrit Süresi	37.7 $\pm$ 4.04	50.7 $\pm$ 30.6	-
Anti TPO ortalamaları	121,35 $\pm$ 1.13	38.25 $\pm$ 15.88	51.94 $\pm$ 33
ATg ortalamaları	68.48 $\pm$ 8.35	27.33 $\pm$ 1.48	37.62 $\pm$ 2.
Tiroid nodülü olan hasta sayısı	20	5	3

HME: Hastalık Modifiye Edici Tedavi

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada PsA hastalarında tiroid bezi disfonksiyonu, otoimmün tiroid hastalığı varlığını ve anti TNF- α tedavisin etkilerini araştırdık. Çalışmamızda Anti TNF- α tedavi alan hasta grubunda (grup 2) otoimmün tiroid hastalığı sıklığının, hem sağlıklı kontrol grubundan(grup 3) hem de temel etkili tedavi alan hasta grubuna göre(Grup1) anlamlı olarak daha az olduğu görülmüştür($p<0.05$). Ayrıca temel etkili tedavi alan hasta grubunda kontrol grubuna göre otoimmün tiroid hastalığının daha sık olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). Tiroid nodülü grup 1 de diğer gruplara göre daha sık olarak görülmüştür ($p<0.05$).

1912’de Hashimoto 4 hastada tiroidin kronik hastalığını struma lenfomatoza olarak ilk kez tanımlamıştır. Bu hastaların tiroid bezinde diffüz lenfositik infiltrasyon, fibrozis, parankimal atrofi, ve bazı asiner hücrelerde eozinofilik değişiklikler saptanmıştır. Hashimoto tiroiditi, kronik tiroidit, lenfositik tiroidit, lenfadenoid guatr, ve son zamanlarda otoimmün tiroidit olarak tanımlanmıştır. Klasik olarak hastalık genç ya da orta yaşlı kadın hastada tiroid bezinde ağrısız, diffüz bir büyüme olarak ortaya çıkar. Sıklıkla hipotirodi ile birlikte dir. Uzun süre hastalığın aslında çok da sık olmadığı düşünölmüş, tanı genellikle cerrah tarafından operasyon esnasında ya da patolog tarafından tiroidektomi sonrasında konmuştur. İnce iğne biyopsisinin ve serolojik olarak antikorların daha da yaygın kullanımı ile daha çok tanı konulmaya başlanmıştır, şu anda en sık rastlanan tiroid hastalığıdır. Hashimoto tiroidit’in insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte, kabaca Graves hastalığına eşit olduğu söylenebilir (0.3-1.5

vaka/1000/yıl). Kadınlarda 15-20 kat daha sık rastlanır. 30-50 yaş gruplarında daha sık rastlanmakla birlikte, çocuklar da dahil olmak üzere herhangi bir yaş grubunda gözlenebilir. Klinik tiroidit ve fizik muayene ile aşikar tiroid hastalığının yokluğunda, bir çok toplumda kabaca % 10 oranında ATg ve TPO pozitifliği saptanmıştır [67].Tüm topluluğun incelendiği Tunbridge ve ark tarafından yapılmış olan bir çalışmada, kadınlarda %1.9- 2.7 oranında tirotoksikoz öyküsü, %1.9'unda klinik hipotiroidi, %7.5'in yükselmiş TSH düzeyleri, %10.3'de anti-TPO pozitifliği, % 15'de guatr saptanmıştır. Kadınlarda 4-10 kat daha fazla tiroid fonksiyonu bozukluğu bulunmuştur [69].

Gordin ve arkadaşları, erişkin Finlandiyalı popülasyonda hemaglutinasyon yöntemi ile ölçülen ATg düzeylerinin % 8 oranında pozitif olduğunu, hemaglutinasyon yolu ile ölçülen anti-TPO düzeylerinin %26 oranında pozitif olduğunu gösterdiler. Bu vakaların % 30'da TSH düzeyleri yüksek olarak saptanmıştır. Pozitif antikor titreleri ve yükselmiş olan TSH düzeylerine dayanarak %2-5 hastada asemptomatik tiroidit olduğuna inanılmıştı. Antikor sonucu olumlu ve TSH yüksekliği olan kadınlarda yılda %5 oranında hipotiroidi gelişeceği gösterilmiştir[68]. Pozitif antikor test prevalansının kadınlarda %10'dan daha fazla ve klinik hastalığın en az %2 olduğu tahmin edilebilir. Erkeklerde bu prevalans % 1'dir.

Bizim çalışmamızda ise Grup 1'de TPO antikor 19 hastada yüksek (%50), ATg antikor 10 hastada yüksek (%26.3) olarak saptanmıştır. Vakalar tiroid disfonksiyonu yönünden incelendiğinde, subklinik hipotiroidi 1 hastada (%2.63), subklinik hipertirodi 1 hastada (%2.63), klinik hipotiroid 1 hastada (%2.63)

saptanmıştır. Grup 2 aynı parametreler yönünden ele alındığında, anti-TPO 4 hastada (%14.2) yüksek, ATg ise 6 hastada (%21.4) yüksek olarak bulunmuştur. Grup 2'deki tiroid disfonksiyonu incelendiğinde, sadece 1 vakada subklinik hipotiroidi saptanmıştır (%3.57). Grup 2'de tiroid antikor oranı anlamlı bir şekilde düşüktür. Grup 1'de ise antikor prevalansının normal popülasyondan daha yüksek olduğu söylenebilir. Herhangi bir romatolojik yakınması olmayan Grup 3 değerlendirildiğinde, Tg antikoru 10 hastada (%28.5) yüksek, TPO antikoru ise 8 hastada (%22.8) yüksek olarak saptanmıştır, tiroid disfonksiyonu ise diğer gruplarla benzerdir, 1 hastada subklinik hipotiroidi (%2.85) gözlenmiştir. Grup 2'de tiroid antikor oranı Grup 1 ve Grup 3'e göre anlamlı bir şekilde düşüktür. Grup 1'de ise antikor prevalansının hem Grup 2 hem de normal popülasyondan daha yüksek olduğu söylenebilir. Grup 2'de muhtemelen almakta olduğu tedavilere bağlı olarak antikor düzeyleri kontrol grubu ve Grup1'e göre anlamlı olarak düşük olarak saptanmıştır. Tiroid disfonksiyonu yönünden değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Normalde tiroid bezi homojen bir yapıya sahip olmakla birlikte, tiroid dokusu içerisinde nodüler yapı da gelişebilir. Bu nodüller lokalize kolloid ile dolu folliküllerin füzyonu ve büyümesi sonucu oluşur iken, bazen de adenom ve kistik oluşum olarak da karşımıza çıkabilirler. 1cm.den büyük nodüller palpasyon ile klinik olarak tespit edilebilir. Genel popülasyonun en az %4'de dikkatli bir muayene ile saptanabilirler. Ancak 1 cm. den ufak nodüller klinik olarak tespit edilemeyebilir. Diffüz veya nodüler guatr insidansı o bölgedeki iyot alımına bağlıdır. İyot yetersizliği olan

bölgelerde guatr prevalansı yüksektir, özellikle uzun süreli guatr problemi mevcut ise multinodularite gelişebilir. Yeterli iyot alımının söz konusu olduğu bölgelerde yapılan çalışmalarda çeşitli multinodüler guatr (MNG) insidans sonuçları bildirilmiştir. Tunbridge ve ark % 5.9 hastada belirgin guatr saptamışlar kadın/erkek oranını 13/1 olarak bildirmişler [69-70]. Tek veya multipl tiroid nodül oranı erkeklerde % 0.8, kadınlarda % 5.3 olarak saptanmış, 45 yaş üstündeki kadınlarda görülme sıklığı artıyor imiş. 60 yıl süren 5234 vakanın dahil edildiği bir populasyon çalışmasında (Framingham) MNG prevalansı %1 olarak bildirilmiştir [71]. Singapur kaynaklı bir çalışmada bu oran %2.8'dir [72]. Amerika güneybatı Utah ve Nevada'da yapılmış bir çalışmada ise (31-38 yaşlar arasında) 185 hastada % 2,3 vakada nontoksik guatr saptanmış, 18'de tek nodül, 3 kist, 38 kolloid guatr, 7'de histolojik tanı belirlenememiş [73]. Genellikle iyot yeterli bölgelerde MNG prevalansı % 4'den yüksek değildir [74]. Önceden iyot yetersizliği mevcut olup sonradan tuzun iyotlanması programına katılan ülkelerde, yaşlı bireylerde erken erişkin hayatlarındaki nutrisyonel iyodun yetersizliğine bağlı %10 nodüler veya multinodüler guatr insidansı bildirilmiştir [74]. Çalışmamızda tiroid nodül varlığının, temel etkili tedavi alan grupta (20/38) anti TNF- α tedavisi alan gruba (5/28) ve sağlıklı kontrollere(3/35) göre anlamlı şekilde daha sık olduğunu gözlemledik($p<0.05$).

Antonelle ve arkadaşları 80 psöriatik artrit hastasında tiroid hastalığını araştırmışlar ve genel populasyona göre subklinik hipotroidizmin, hem kadın hem de erkek psöriatik artrit hastalarında tiroid otoimmün hastalığı prevalansının daha yüksek

olduğunu bulmuşlardır [75]. Çalışmamızda da Antonella ve arkadaşlarının sonuçlarına benzer şekilde psöriatik artrit hastalarında otoimmün tiroid hastalığını sağlıklı popülasyona göre daha sık olduğunu tespit ettik.

Peluso ve arkadaşları 357 spondilartritli hastanın tiroid fonksiyon testlerine bakmışlar ve kontrol grubuna göre tiroid otoimmünite prevalansının daha yüksek olduğunu görmüşlerdir[76]. Tarhan ve arkadaşlarının 108 Ankilozan Spondilit hastasında yapmış olduğu çalışmada tiroid otoimmün hastalığının genel popülasyona göre daha sık olduğu ve Anti TNF- α tedavi alan grupta temel etkili tedavi alanlara göre az görüldüğü ortaya konulmuştur[77].

Sonuç olarak çalışmamızda psöriatik artrit hastalarında otoimmün hastalık sıklığını sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğunu bulduk. Ayrıca HME tedavi alanlarda otoimmün tiroid hastalığının Anti TNF- α tedavi alanlara göre daha sık olduğunu gözlemledik. Bu sonucun TNF- α 'nın tiroid hastalığının patogenezendeki rolünden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Anti TNF- α tedavi ile otoimmün tiroid hastalığı daha düşük oranda ortaya çıkmaktadır.

6. ÖZET

Psöriatik Artrit(PsA) psöriazis'e eşlik eden enflamatuvar romatizmal bir hastalıktır. Otoimmün tiroid hastalığı ile sjögren sendromu, sistemik lupus eritematoz, romatoid artrit, progressif sistemik skleroz gibi romatizmal hastalıkların birlikteliği birçok çalışmada gösterilmiştir. TNF- α 'yı hedefleyen biyolojik tedaviler PsA tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır.

Bizim bu çalışmadaki amacımız PsA hastalarında tiroid hastalığı sıklığını ve Anti-TNF- α tedavinin buna etkisini araştırmaktır. Çalışmaya 66 (43 kadın 23 erkek) PsA hastası, 35 (25 kadın 10 Erkek) sağlıklı kontrol alındı. PsA hastalarının 38 tanesi temel etkili tedavi (Metotraxate), 28 tanesi anti TNF- α tedavi almaktaydı. Hastaların tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikörleri değerlendirildi. Endokrin uzmanı tarafından tiroid ultrasonografileri yapıldı.

Sonuç olarak PsA hastalarında; sağlıklı kontrollere göre ve anti TNF- α almayanlarda alanlara göre daha fazla tiroid otoimmün hastalık olduğunu ortaya koyduk ($p<0.05$).Anti TNF- α tedavisi almayan PsA hastalarında tiroid nodülü tedavi alan grubu göre daha sıklı($p<0.05$). Bu sonucun TNF- α 'nın tiroid hastalığı patogenezindeki rolünden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

7. SUMMARY

Psoriatic arthritis is an inflammatory arthritis associated with psoriasis. Although initially considered a variant of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis emerged as a distinct clinical entity. Anti-TNF α therapy are successfully used in the treatment of PsA. In this study, the frequency of thyroid disorders in patients with PsA and the impact of anti-TNF α therapy on this were investigated. Data of 101 patients (female/male (F/M) 68/33) were analyzed. Data on free T3, free T4, thyroid-stimulating hormone, anti-thyroid peroxidase antibodies (TPO), anti-thyroglobulin antibodies, and thyroid ultrasound were assessed retrospectively. 28 patients were receiving anti-TNF α , while 38 (F/M 12/52) were receiving other drugs [DMARD].

Investigating the data regarding gender in both populations, autoimmune thyroid disease frequency was found to be lower in the patient group receiving anti-TNF α treatment. It was concluded that the frequency of thyroid autoimmune disease was higher in our study than that reported in the literature, and the frequency of thyroid disorder in patients with PsA was lower in those receiving anti-TNF α compared to those not. This may arise from the role of TNF α on pathogenesis of thyroid disorders.

8. KAYNAKLAR

1. Biró E, Szekanecz Z, Cziráj L, Dankó K, Kiss E, Szabó N, Szücs G, Zeher M, Bodolay E, Szegedi G, Bakó G (2006) Association of systemic and thyroid autoimmune diseases. *Clin Rheumatol* 25:240–245
2. Scofield RH, Bruner GR, Harley JB, Namjou B (2007) Autoimmune thyroid disease is associated with a diagnosis of secondary Sjögren's syndrome in familial systemic lupus. *Ann Rheum Dis* 66:410–413
3. Boey ML, Fong PH, Long PH, Lee JSC, Ng WY, Thai AC (1993) Autoimmune thyroid disorders in SLE in Singapore. *Lupus* 2:51–54
4. El-Sherif WT, El Gendi SS, Ashmawy MM, Ahmed HM, Salama MM (2004) Thyroid disorders and autoantibodies in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients. *Egypt J Immunol* 11(2):81–90
5. Goh KL, Wang F (1986) Thyroid disorders in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 45:579–583
6. Raterman HG, Jamnitski A, Lems WF, Voskuyl AE, Dijkmans BA, Bos WH, Simsek S, Lips P, Van de Stadt RJ, de Koning MH, Nurmohamed MT (2011) Improvement of thyroid function in hypothyroid patients with rheumatoid arthritis after 6 months of adalimumab treatment: a pilot study. *J Rheumatol* 38(2):247–251
7. Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 Suppl 2:ii14.
8. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1387.
9. Wright V, Moll JM. Psoriatic arthritis. *Bull Rheum Dis* 1971; 21:627.
10. Queiro-Silva R, Torre-Alonso JC, Tinturé-Eguren T, López-Lagunas I. A polyarticular onset predicts erosive and deforming disease in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:68.

11. Brockbank J, Gladman D. Diagnosis and management of psoriatic arthritis. *Drugs* 2002; 62:2447.
12. Wright V, Moll JM. Psoriatic arthritis. *Bull Rheum Dis* 1971; 21:627.
13. Martin MP, Nelson G, Lee J-H, et al: Susceptibility to Psoriatic Arthritis: Influence of activating Killer immunoglobulin-like Receptor genes in the absence of their corresponding HLA ligands. *J Immunol* 169:2818-2822, 2002.
14. Gladman DD: Toward unravelling the mystery of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 36:881, 1993.
15. Espinoza LR, Aguilar JL, Espinoza CG, et al: Fibroblast function in psoriatic arthritis. I. Alteration of cell kinetics and growth factor responses. *J Rheumatol* 21:1502, 1994.
16. Fraser A, Fearon U, Reece R, et al: Matrix metalloproteinase 9, apoptosis and vascular morphology in early arthritis. *Arthritis Rheum* 44:2024-2028, 2001.
17. Ritchlin C, Haas-Smith SA, Schwartz E: Osteoclast precursors are markedly increased in the peripheral blood of psoriatic arthritis patients. *Arthritis Rheum* 44(suppl 9):S325, 2001.
18. Espinoza LR, Jara LJ, Espinoza CG, et al: There is an association between human immunodeficiency virus infection and spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 18:257, 1997.
19. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, et al: Psoriatic arthritis: Clinical and laboratory analysis of 220 patients. *QJ Med* 62:127, 1987.
20. Cohen MR, Reda DJ, Clegg DO: Baseline relationship between psoriasis and psoriatic arthritis: Analysis of 221 patients with active psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 26:1752-1756, 1999.
21. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, et al. Effectiveness and retention rates of methotrexate in psoriatic arthritis in comparison with methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:671.

22. Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, et al. Methotrexate is not disease modifying in psoriatic arthritis: The MIPA Trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62(Suppl 10):S277.
23. Wright V, Moll JMH: Psoriatic arthritis. Seronegative Polyarthritis. Amsterdam, North Holland, 1976, p169
24. Hassan W. Methotrexate and liver toxicity: role of surveillance liver biopsy. Conflict between guidelines for rheumatologists and dermatologists. *Ann Rheum Dis* 1996; 55:273.
25. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 1996; 39:2013.
26. Rahman P, Snelgrove T, Peddle L, et al. A variant of the IL4 I50V single-nucleotide polymorphism is associated with erosive joint disease in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58:2207.
27. Bogliolo L, Alpini C, Caporali R, et al. Antibodies to cyclic citrullinated peptides in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32:511.
28. Goedkoop AY, Kraan MC, Teunissen MB, et al. Early effects of tumour necrosis factor alpha blockade on skin and synovial tissue in patients with active psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:769.
29. Goodfield M. Skin lesions in psoriasis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8:295.
30. Kavanaugh A, Antoni CE, Gladman D, et al. The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT): results of radiographic analyses after 1 year. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:1038.
31. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52:3279.
32. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week

- efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2009; 60:976.
33. Kraan MC, van Kuijk AW, Dinant HJ, et al. Alefacept treatment in psoriatic arthritis: reduction of the effector T cell population in peripheral blood and synovial tissue is associated with improvement of clinical signs of arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2776.
34. Viguier M, Richette P, Aubin F, et al. Onset of psoriatic arthritis in patients treated with efalizumab for moderate to severe psoriasis. *Arthritis Rheum* 2008; 58:1796.
35. Leonardi C, Matheson R, Zachariae C, et al. Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2012; 366:1190.
36. Mease P, Genovese MC, Gladstein G, et al. Abatacept in the treatment of patients with psoriatic arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. *Arthritis Rheum* 2011; 63:939.
37. Harvey A.R., Champe C.P., Lippincot's Illustrated series 2007;3:245
38. Emekli N., Basic and applied biochemistry 2003;2:196
39. Murray L. Harper biyokimya-tiroid hormon sentezi-2004;4:296
40. Harvey A.R., Champe C.P. , Lippincot's Illustrated series 2007;3:245
41. Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2012-Tiroid hastalıkları tanı.tedavi ve izlem klavuzu
42. Goldman L., Ausiella D., Cecile textbook of medicine 23.baskı 2011;244:1702
43. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13:3.
44. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:4575.
45. Ekins R. The free hormone hypothesis and measurement of free

- hormones. Clin Chem 1992; 38:1289.
46. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Thyroid 2003; 13:3.
47. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Thyroid 2003; 13:3.
48. Surks MI, Chopra IJ, Mariash CN, et al. American Thyroid Association guidelines for use of laboratory tests in thyroid disorders. JAMA 1990; 263:1529.
49. Michalek K, Morshed SA, Latif R, Davies TF. TSH receptor autoantibodies. Autoimmun Rev 2009; 9:113.
50. Surks MI, Chopra IJ, Mariash CN, et al. American Thyroid Association guidelines for use of laboratory tests in thyroid disorders. JAMA 1990; 263:1529.
51. Glinioer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. Endocr Rev 1997; 18:404.
52. Fitzpatrick DL, Russell MA. Diagnosis and management of thyroid disease in pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 2010; 37:173.
53. Krassas GE, Poppe K, Glinioer D. Thyroid function and human reproductive health. Endocr Rev 2010; 31:702.
54. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. Endocr Rev 2008; 29:76.
55. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. Lancet 2012; 379:1142.
56. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA 2004; 291:228.
57. Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism.

- Endocr Pract 2002; 8:457.
58. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for thyroid disease: recommendation statement. *Ann Intern Med* 2004; 140:125.
59. Davey RX, Clarke MI, Webster AR. Thyroid function testing based on assay of thyroid-stimulating hormone: assessing an algorithm's reliability. *Med J Aust* 1996; 164:329.
60. Davey RX, Clarke MI, Webster AR. Thyroid function testing based on assay of thyroid-stimulating hormone: assessing an algorithm's reliability. *Med J Aust* 1996; 164:329.
61. Amino N, Yabu Y, Miki T, et al. Serum ratio of triiodothyronine to thyroxine, and thyroxine-binding globulin and calcitonin concentrations in Graves' disease and destruction-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53:113.
62. Izumi Y, Hidaka Y, Tada H, et al. Simple and practical parameters for differentiation between destruction-induced thyrotoxicosis and Graves' thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57:51.
63. Walsh JP, Bremner AP, Feddema P, et al. Thyrotropin and thyroid antibodies as predictors of hypothyroidism: a 13-year, longitudinal study of a community-based cohort using current immunoassay techniques. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:1095.
64. Lin JD, Chao TC, Huang BY, et al. Thyroid cancer in the thyroid nodules evaluated by ultrasonography and fine-needle aspiration cytology. *Thyroid* 2005; 15:708.
65. Hagag P, Strauss S, Weiss M. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in evaluation of nonpalpable thyroid nodules. *Thyroid* 1998; 8:989.
66. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997; 126:226.
67. Goldman L., Ausiella D., Cecile textbook of medicine 23.baskı 2011;244:1711

68. Gordin A, Maatela J, Miettinen A, Helenius T, Lamberg B-A. Serum thyrotrophin and circulating thyroglobulin and thyroid microsomal antibodies in a Finnish population. *Acta Endocrinol* 90:33, 1979.
69. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community. The Wickham Survey. *Clin Endocrinol* 7:481, 1977.
70. Tunbridge WMG, Brewis M, French JM, Appleton D, Bird T, Clark F, Evered DC, Evans JG, Hall R, Smith P, Stephenson J, Young E. Natural history of autoimmune thyroiditis. *Br Med J* 282:258, 1981.
71. Sawin CT, Bigos ST, Land S, Bacharach P. The aging thyroid. Relationship between elevated thyrotropin levels and thyroid antibodies in elderly patients. *Am J Med* 79:591, 1985.
- 72.4. Wang KW, Sum CF, Tan KT, Ng WY, Cheah JS, A study of non-toxic goiter. *Ann Acad Med Singapore* 19:439-442, 1990.
- 73.5. Rallison ML, Dobyns BM, Meikle AW, et al. Natural history of thyroid abnormalities: prevalence, incidence, and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. *Am J Med* 91:363-370, 1991.
- 74.6. Pinchera A, Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Vitti P. Multinodular goiter. Epidemiology and prevention. *Ann Ital Chir* 67:317-325, 1996.
75. [Antonelli A, Delle Sedie A, Fallahi P, et al. High prevalence of thyroid autoimmunity and hypothyroidism in patients with psoriatic arthritis. J Rheumatol 2006; 33:2026.](#) [Peluso RLupoli GADel Puente Alervolino SBruner VLupoli RDi Minno MNFoglia FScarpa RLupoli G](#)
76. [Peluso R, Lupoli GA, Del Puente A, Iervolino S, Bruner V, Lupoli R, Di Minno MN, Foglia F, Scarpa R, Lupoli G. Prevalence of thyroid autoimmunity in patients with spondyloarthropathies. J Rheumatol. 2011 Jul;38\(7\):1371-7.](#)
77. [Tarhan F, Orük G, Niflioğlu O, Ozer S. Thyroid involvement in ankylosing spondylitis and relationship of thyroid dysfunction with anti-TNF \$\alpha\$ treatment. Rheumatol Int. 2012 May 22](#)

