



**T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKSİYAL SPONDİLOARTRİTLİ HASTALARDA ANTI-TÜMÖR  
NEKROZ FAKTÖR TEDAVİSİNİN TİROİD NODÜLÜ VE  
TİROİD FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Hayriye Sultan MUNİS**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır.**

**GAZİANTEP  
2023**



**T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKSİYAL SPONDİLOARTRİTLİ HASTALARDA ANTİ-TÜMÖR  
NEKROZ FAKTÖR TEDAVİSİNİN TİROİD NODÜLÜ VE  
TİROİD FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Hayriye Sultan MUNİS**

**UZMANLIK TEZİ**

**Olarak Hazırlanmıştır.**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç.Dr.Zeynel Abidin SAYİNER**

**GAZİANTEP  
2023**

## ONAY SAYFASI

T.C.  
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKSİYAL SPONDILOARTRİTLİ HASTALARDA ANTI-TÜMÖR NEKROZ  
FAKTÖR TEDAVİSİNİN TİROİD NODÜLÜ VE TİROİD FONKSİYONLARI  
ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Hayriye Sultan MUNİS

04.10.2023

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Şevki Hakan EREN  
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Özlem USALAN  
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Doç. Dr. Zeynel Abidin SAYİNER  
Tez Danışmanı

### TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Özlem USALAN
2. Doç. Dr. Zeynel Abidin SAYİNER
3. Doç. Dr. Orhan ZENGİN
4. Doç. Dr. Sezgin BARUTÇU
5. Prof. Dr. Zeynel Abidin ÖZTÜRK

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi birikimi, tecrübesi ve akademik duruşuyla daima örnek aldığım İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Özlem Usalan'a ve üzerimde emeği olan tüm saygıdeğer hocalarıma;

Tezimin her aşamasında gerek hekimliğiyle gerek öğretici kişiliğiyle ve gerek yardımsever tavırlarıyla hep yanımda olan sevgili tez hocam Doç. Dr. Zeynel Abidin Sayiner'e;

Aynı zamanda tez çalışmamdaki klinik araştırma sürecindeki katkıları ve bilgi donamamıyla desteğini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Orhan Zengin'e;

Asistanlık hayatımı birlikte geçirmekten mutluluk duyduğum, güzel anılar biriktirdiğim çalışma arkadaşlarıma;

Beni yetiştiren, bugünlere gelmemi sağlayan ve her kararında koşulsuz arkamda duran canım anneme ve canım babama, en büyük destekçilerim canım kardeşlerim Kübra ve Berkay'a;

Son olarak hayatıma girdiği günden beri her adımında yanımda olan ve sonsuz güven veren canım eşim Mert Munis'e

SONSUZ TEŞEKKÜRLERİMLE...

Dr. Hayriye Sultan Munis

## ÖZET

**Munis, H.S. AksiyalSpondiloartritli Hastalarda Anti-Tümör Nekroz Faktör Tedavisinin Tiroid Nodülü ve Tiroid Fonksiyonları Üzerine Etkisi.Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Gaziantep, 2023.**Spondiloartritler, genellikle inflamatuvar bel ağrısı ile kliniğe başvuran, eklem dışındaki birçok organı da tutabilen hastalıklardır. Aksiyelspondiloartropati (AxSpA) iseradyografik bulgusu olmayan spondiloartritlerle radyografikaksiyel bulgusu olan ankilozanspondilitolarak da adlandırılan hastalıkların genel adı olarak tanımlanır. Tümör nekroz faktör (TNF) inhibitörleri, non-steroid anti inflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) yetersiz yanıt veren veya intoleransı olan axSpA'lı hastaların tedavisinde temel tedaviajanı olarak kullanılır. Anti-TNF tedavisinin enfeksiyon insidansında ve malignite riskinde artış gibi birçok yan etkisi bulunur. Tiroid fonksiyonları metabolizmanın düzenlenmesine önemli rol oynar. Tiroid nodülü (TN) ise tiroid bezindeki normal dokulara göre farklı yapıda saptanan, malignite riski sebebiyle önemli lezyonlardır.Malignite şüphesi olan TN'lere ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılır. Bizim çalışmamızda NSAİİ tedavisi alan 58 ve anti-TNF tedavisi alanaxSpA tanılı 48 hasta anti-TNF'lerintiroid fonksiyonları ve tiroid bezi yapısı açısından yan etkilerini araştırmak amacıyla biyokimyasal ve tiroidultrasonografik (USG) özellikleri yönündenincelenmiştir. Tiroidstimulan hormon (TSH), serbest T4 (fT4), TN varlığı, anti tiroidperoksidaz (anti-TPO) düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Fakat hastalık yaşarttıkaç tiroid hacminin arttığı görüldü. Ayrıca anti-TNF grubunda nodül boyutu daha fazla ve nodüller daha sık multiplsaptandı. Ek olarak anti-TNF grubunda TİİAB endikasyonu gerektiren nodül sayısının NSAİİ grubuna göre daha fazla olduğu bulundu. Bu sebeple anti-TNF alan axSpAhastalarının TNaçısından USG ile araştırılması ve tiroidkarsinomu taramasının yapılması, bu hastalarda olası tiroidkarsinomunun erken tanınmasını sağlayabilir.

**Anahtar kelimeler:** Tiroid Nodülü,AksiyelSpondiolartrit, Anti-Tümör Nekrozis Faktör

## ABSTRACT

**Munis, H. S. The Effect of Anti-Tumor Necrosis Factor Treatment on Thyroid Nodule and Thyroid Functions in Patients with Axial Spondyloarthritis. Gaziantep University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine Specialization Thesis, Gaziantep, 2023.** Spondyloarthritis are diseases that usually present to the clinic with inflammatory low back pain and can involve many organs other than the joints. Axial spondyloarthropathy (AxSpA) is the general name for spondyloarthritis without radiographic findings and ankylosing spondylitis with radiographic axial findings. Tumor necrosis factor (TNF) inhibitors are used as the main therapeutic agent for the treatment of patients with axSpA who have inadequate response or intolerance to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Anti-TNF therapy has many side effects, including increased incidence of infection and increased risk of malignancy. Thyroid function plays an important role in the regulation of metabolism. Thyroid nodules (TNs) are important lesions with a different structure compared to normal tissues in the thyroid gland due to the risk of malignancy. Thyroid fine needle aspiration biopsy (FNAB) is performed in TNs with suspected cancer. In our study, 58 patients with axSpA receiving NSAIDs and 48 patients with axSpA receiving anti-TNF therapy were examined in terms of biochemical and thyroid ultrasonographic (USG) characteristics to investigate the side effects of anti-TNFs on thyroid function and thyroid gland structure. No significant difference was found between the groups in terms of thyroid stimulating hormone (TSH), free T4 (fT4), presence of TN, anti thyroid peroxidase (anti-TPO) levels. However, thyroid volume increased with increasing age. In addition, nodule size was larger and nodules were more frequently multiple in the anti-TNF group. Moreover, the number of nodules requiring TIAB indication was found to be higher in the anti-TNF group than in the NSAID group. Therefore, investigation of axSpA patients receiving anti-TNF with USG in terms of TN and thyroid cancer screening may provide early diagnosis of possible thyroid carcinoma in these patients.

**Keywords:** Thyroid nodüle, Axial Spondyloarthritis, Anti-Tumor Necrosis Factor

## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>
ŞEKİLLER.....	viii
TABLolar.....	ix
KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
<b>2.1.Tiroid Bezi.....</b>	<b>3</b>
2.1.1 Anatomisi.....	3
2.1.2 Fonksiyonu.....	4
2.1.3 Muayenesi.....	5
2.1.4 İlişkili Hastalıklar.....	5
<b>2.2.Tiroid Nodülleri.....</b>	<b>7</b>
2.2.1 Tanımı.....	7
2.2.2 Epidemiyolojisi.....	7
2.2.3 Kanser Risk Faktörleri.....	7
2.2.4Tiroid Ultrasonografisi.....	8
2.2.5 Diğer Görüntüleme Yöntemleri.....	10
2.2.6 Yaklaşım.....	11
<b>2.3.Aksiyel Spondiloartropati.....</b>	<b>13</b>
2.3.1 Tanım ve Epidemiyoloji.....	13
2.3.2Patofizyoloji.....	13
2.3.3 Klinik Bulgular.....	13
2.3.4 Radyolojik Bulgular.....	16
2.3.5 Laboratuvar Bulguları.....	18
2.3.6 Tanı.....	19
2.3.7 Non-Farmakolojik Tedavi.....	19
2.3.8 Non-Steroid Anti-İnflamatuvar Tedavi ve Yan Etkileri.....	20
2.3.9Anti-TNF Tedavi, Yan Etkileri ve Tiroid Bezine Etkileri.....	20
2.3.10 Diğer Tedaviler.....	22
2.3.11 Hastalık Aktivitesi.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
<b>3.1. Çalışmanın Dizaynı.....</b>	<b>24</b>
<b>3.2. Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri.....</b>	<b>24</b>

<b>3.3. Bakılan Parametreler ve Yöntem .....</b>	<b>24</b>
<b>3.4. İstatistiksel Yöntem.....</b>	<b>25</b>
4.BULGULAR .....	26
5. TARTIŞMA .....	36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	40
7.KAYNAKLAR .....	41



## ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 2.1. Tiroid bezi anatomisi.....	3
Şekil 2.2.MİT, DİT, T4 ve T3 yapısal formülü .....	4
Şekil 2.3.USG'de transvers kesitte normal tiroid görünümü .....	9
Şekil 2.4.USG'de transvers kesitte multinodüler guatr görünümü .....	9
Şekil 2.5.ATA 2015 kılavuzuna göre USG bulgularına göre malignite riski .....	10
Şekil 2.6.ACR TI-RADS kılavuzuna göre TN yaklaşımı .....	12
Şekil 2.7.AxSpA'da entezit bölgeleri .....	14
Şekil 2.8.HLA-B27 ilişkili akut anterior üveit .....	15
Şekil 2.9.AxSpA'nın pelvik grafi bulguları .....	17
Şekil 2.10.AxSpA'nın MRG görüntüsü .....	18
Şekil 2.11.Etanercept, adalimumab ve infliksimabın yapısal görünümleri .....	21

## TABLULAR

	Sayfa
<b>Tablo2.1.</b> Bethesda sistemine göre TN TİİAB sonucuna yaklaşım.....	12
<b>Tablo2.2.</b> İnflamatuvar ve mekanik bel ağrısı özellikleri.....	14
<b>Tablo2.3.</b> ASAS 2009 axSpA tanı kriterleri.....	19
<b>Tablo4.1.</b> Hastaların aldığı tedaviler.....	26
<b>Tablo4.2.</b> Hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması.....	26
<b>Tablo4.3.</b> Grupların biyokimyasal parametrelerinin kıyaslanması.....	27
<b>Tablo4.4.</b> Grupların anti-TPO değeri ve Tiroid USG bulgularının karşılaştırılması.....	28
<b>Tablo4.5.</b> Anti-TNF alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sırasında bakılan TSH ve fT4 değerlerinin karşılaştırılması.....	30
<b>Tablo4.6.</b> NSAİİ alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sırasında bakılan TSH ve fT4 değerlerinin karşılaştırılması.....	30
<b>Tablo4.7.</b> Grupların tiroid bezi hacimlerinin karşılaştırılması.....	31
<b>Tablo4.8.</b> Hastaların D vitamini düzeyi ve nodül varlığının karşılaştırılması.....	31
<b>Tablo4.9.</b> Grupların HLA-B27 sonuçlarının karşılaştırılması.....	32
<b>Tablo4.10.</b> Çalışma gruplarının tedavi öncesi hastalık aktivite skorları ve aktivite skorlarının karşılaştırılması.....	32
<b>Tablo4.11.</b> Grupların TİİAB endikasyonu açısından karşılaştırılması.....	33
<b>Tablo4.12.</b> Hastalık tanı yaşı ve tiroid hacmi arasındaki ilişki.....	33
<b>Tablo4.13.</b> Hastalık tanı yaşı ile TN varlığı arasındaki ilişki.....	34
<b>Tablo4.14.</b> Anti- TNF grubunda HLA B-27 ile TİİAB endikasyonu ilişkisi.....	34
<b>Tablo4.15.</b> NSAİİ grubunda HLA B-27 sonucunun TİİAB endikasyonu ile ilişkisi.....	35

## KISALTMALAR

- ACR:** Amerikan Radyoloji Koleji
- AS:**Ankilozanspondilit
- ASAS:**Assessment of SpondyloArthritis International Society
- ATA:** Amerikan Tiroid Derneği
- AxSpA:**Aksiyalspondiloartropati
- BASDAI:**BathAnkylosingSpondylitisDisease Activity Index
- BT:**Bilgisayarlı tomografi
- COX1:**Siklooksijenaz
- CRP:** C-reaktif protein
- DMARD:** Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaç
- FT4:** Serbest T4
- H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:** Hidrojen peroksit
- HLA-B27:** İnsan lenfosit antijeni-27
- HRCT:** Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi
- IL:**İnterlökin
- İİAB:** İnce iğne aspirasyon biyopsisi
- JAK:**Januskinaz
- LE#:**Lenfosit
- MEN:**Multipl endokrin neoplazi
- MRG:** Manyetik rezonans görüntüleme
- NSAİİ:**Nonsteroid anti inflamatuvar ilaç
- PGE2:**Prostaglandin E2
- SED:** Eritrosit sedimentasyon hızı
- SpA:**Spondiloartropatiler
- STAT:** Sinyal transdüksiyonu ve transkripsiyon
- STIR:** Kısa T inversiyonF geri kazanımı
- T3:**Triiyodotironini
- T4:**Tetraiyodotiroinin

**TG:**Tiroglobulin

**TH:** T yardımcı hücresi

**TI-RADS:** Tiroid Görüntüleme, Raporlama ve Veri Sistemi

**TİİAB:**Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi

**TK:**Tiroid kanseri

**TN:**Tiroid nodülü

**TNF:**Tümör nekroz faktörü

**TPO:**Tiroidperoksidaz

**TSH:**Tiroidstimulan hormon

**USG:** Ultrasonografi

**WBC:**Lökosit

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ankilozanspondilit(AS), öncelikle omurga ve sakroiliak eklemleri etkileyen kronik inflamatuar bir hastalıktır. Spondiloartropatiler (SpA) olarak bilinen bir grup romatizmal hastalıktan en yaygın görülenidir. Aksiyel spondiloartropati (AxSpA) terimi ise AS olarak da adlandırılan radyografik aksiyel bulgusu olan ve radyografik bulgusu olmayan spondiloartropati hastaları kapsar. AxSpA'nın sıklığının %1 olduğu saptanmıştır (1, 2). AxSpA'nın erkeklerde kadınlara göre 4 kat daha sık görüldüğü bulunmuştur (3).

AxSpA patogeneğinde genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu bulunmuştur. Önemli çevresel etkiler arasında bağırsak mikrobiyal disbiyozu, enterik stres veya travma yer almaktadır. İnsan lenfosit antijeni-27 (HLA-B27) üzerinden inflamatuar kaskadın başlatılabileceği varsayılmaktadır. Bunun sonucunda interleukinlerden (IL) IL-23, IL-17, IL-22 ve tümör nekroz faktörü (TNF) üretimine yol açar (4).

TNF; aktif monositler, makrofajlar ve T hücreleri dahil olmak üzere çeşitli hücreler tarafından sentezlenen proinflamatuar, çok fonksiyonlu bir sitokindir. Bu sitokin; nötrofillerin aktivasyonu, makrofaj ve doğal öldürücü hücrelerin (NK) aktivasyonu, hücre adhezyonunu artırma ve enfektör makrofajların sitotoksitesitesinin indüklenmesi üzerinden etki gösterir (5, 6). Vücutta herhangi bir patojen olmamasına rağmen kronik inflamatuar hastalıkları olan hastalarda aşırı miktarda TNF tespit edilmiştir. Bu nedenle, TNF'nin bu hastalıkların patogeneğinde önemli olduğu ve tedavi hedefi olabileceği sonucuna varılmıştır (7).

AxSpA tedavisinde öncelikle non-steroid anti-inflamatuvar (NSAİİ) ilaçlar kullanılır. NSAİİ tedavisi ile iyileşmeyen hastalarda anti-TNF ilaçlar, AxSpA tedavisinde temel tedavi ajanı haline gelmiştir (8). Anti-TNF tedavisinin enfeksiyon ve malignitelerin insidansında artış, var olan kalp yetmezliğinin kötüleşmesi gibi etkileri saptanmıştır. Bazı incelemelerde lenfoma dışında kanser insidansının önemli ölçüde değişmediği belirtilirken, başka çalışmalarda solid tümörler ve cilt kanseri riskinin arttığı düşünülmektedir (9). Anti-TNF tedavisine başlamadan önce akciğer grafisi, fekal kan testi, meme muayenesi ve vajinal papsmear gibi yaşa uygun kanser

tarama testlerinin yapılması önerilir(10). Ancak anti-TNF başlanması planlanan olgularda tiroid kanseri taraması yapılmamaktadır.

Anti-TNF tedavinin tiroid bezine etkileri açısından literatürde Allanore ve ark tarafından 37 yaşında bir kadın hastada anti-TNF tedavi ile geçici hipertiroidizm saptanmıştır (11). Başka bir çalışmada anti-TNF alan axSpA hastalarında otoimmuntiroid hastalıklarının daha az görüldüğü saptanmıştır (12).

Bizim çalışmamızda;anti-TNF tedavi alan ve almayan axSpA hastaları tiroid ultrasonografisi (USG) ve tiroid fonksiyon testleri ile değerlendirilerek, tiroid malignitesi riskininve tiroid bezi fonksiyonlarınınanti-TNF tedavi ile olan ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

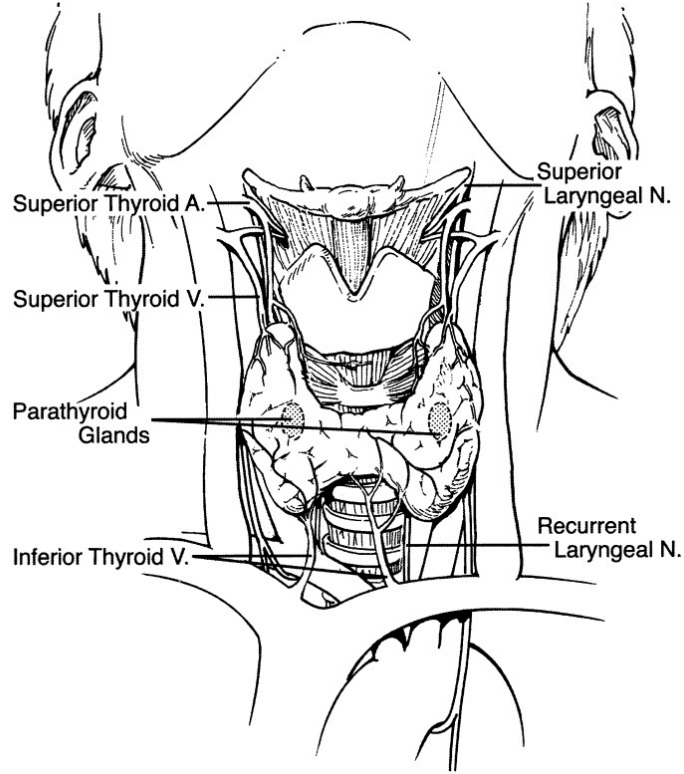


## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.Tiroid Bezi

#### 2.1.1.Anatomisi

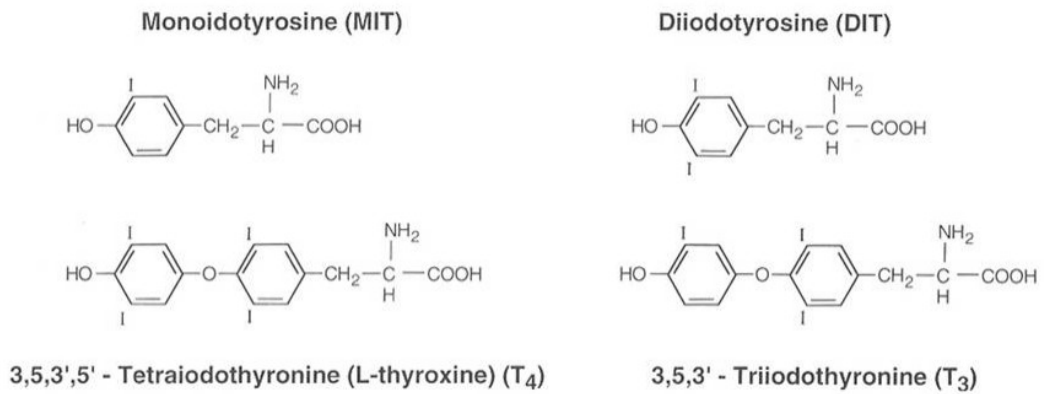
Tiroid bezi, larinksve trakeaya anterolateral konumlandırılmış sağ ile sol loblardan ve bu iki lobun krikoid kırırdağın hemen altında birleştiği isthmus tarafından oluşur. Bazen tiroglossal kanalın embriyolojik bir kalıntısı olan piramidal lob görülebilir. Tiroid bezi önünde infrahyoid kaslar bulunur. Tiroid bezine gelen kan akımının çoğu; eksternal karotis arterin ilk dalı olan superior tiroid arter ve tiroservikal gövdeden çıkan alt tiroid arter yoluyla oluşturulur. Tiroid bezinin venöz drenajı doğrudan iç jugulervene akan orta tiroid ven ve arteriyel pedikülle birlikte hareket eden iki veya üç çift damar ile sağlanır. Tiroid bezinin lenfatik drenajı ağırlıklı olarak arteriyel kan akışına eşlik eden lenfatikler yoluyla yapılır (13, 14). Tiroid bezinin uzunluğu yaklaşık 40mm, genişliği 15-20 mm ve kalınlığı 20-39 mm iken ağırlığı yaklaşık 15-25 gramdır (15). Tiroid bezi anatomisi şekil 2.1’de gösterilmiştir.



Şekil 2.1.Tiroid bezi anatomisi (13)

### 2.1.2.Fonksiyonu

Tiroid bezinin ana fonksiyonu, vücuttaki metabolik süreçlerin düzenlenmesi için gerekli tiroid hormonları olan tetraiyodotiroinin (T4) ve triiyodotironini (T3) üretmektir. Tiroid hormonlarının kritik hammaddesi iyottur, çünkü T4 ağırlığının %65'ini iyot oluşturur. Diyetle alınan iyot emilir ve iyodür olarak dolaşır. Tiroid, iyodürü tiroisitlerin bazolateral plazma membranında aktif olarak sodyum/iyodür semptörünü NIS ile yoğunlaştırır. Hücre içi iyodür daha sonra tiroid foliküllerinin lümeninde taşınır. Bu esnada tiroisit endoplazmik retikulumunda tiroid peroksidaz (TPO) ve tiroglobulin (TG) olmak üzere iki temel protein sentezlenir. TG, tirozinlerin iyodinasyonu ve hormon oluşumu için substrat olarak foliküllerin lümenine salgılanan bir glikoproteindir. TPO, apikal membranda hidrojen peroksiti ( $H_2O_2$ ) azaltarak iyodürün oksidasyon durumunu yükseltir ve iyodu TG'deki tirozinlere tutturur.  $H_2O_2$ , bir NADPH oksidaz tarafından tiroitte üretilir. TG'nin iyotlanması monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) üretir. Daha fazla iyodinasyon ile MIT ve DIT birleşince T3, iki DIT birleşince de T4 oluşur. Tiroid stimulan hormon (TSH) ise tiroid hormonu sentezinin neredeyse her aşamasını etkileyen bir stimülatördür (16). MIT, DIT, T3 ve T4'ün yapısal formülü şekil 2.2'de gösterilmiştir.



Şekil 2.2. MIT, DIT, T4 ve T3 yapısal formülü (16)

Tiroid hormonları vücudun normal gelişimi ve metabolizmasını düzenlemede rol alır. Tiroid hormon etkisinin artması (hipertiroidizm) taşikardi, kilo kaybı, lipolizin artması gibi hipermetabolik bir sürece neden olurken tiroid hormon azalması (hipotiroidizm) ise tam tersi bir şekilde hipometabolik bir durumu oluşturur (17).

Tiroid bezinden salgılanan bir diğer hormontiroidparafoliküler C hücreleri tarafından sentezlenen bir hipokalsemik faktör olan kalsitonindir. Kalsitonin, osteoklast üzerinden kemik rezorpsiyonunu ve kana kalsiyum akışını azaltır (18).

### **2.1.3.Muayenesi**

Normaldetiroid bezi inspeksiyon ile görülmez ve palpasyonla ele gelmez. Tiroid bezi muayenesi hasta oturur pozisyonda iken tiroid bezi öne doğru itilerek gerçekleştirilir. Bir şişlik görülürse, hastaya bir bardak su verilir ve yutma talimatı verilir; Kitle yukarı doğru hareket ederse, bu 'Tiroid aparatının' bir parçasıdır, yani tiroidin kendisi veya tiroid bezinin olağan bölgesinin dışında yerleşmiş bir tiroglossal kisttir. Boyunda başka hiçbir kitleyutkunmayla yer değiştirmez. Tiroglossal kistten şüphelenilirse, hastadan dilini dışa doğru çıkarması istenir. Tiroglossalkist ise dilin tabanına bağlı olduğu için kitle yukarı doğru hareket eder.

Palpasyon için hastadan boynunu tamamen esnetilmesi istenir, böylece sternokleidomastoid ve infrahyoid kaslar tamamen gevşer. Bu manevra olmadan, bezin doğru palpasyonu oldukça zordur. Bezin büyük olup olmadığı veya içinde kitle olup olmadığı belirlenir. Ardından bölgesel lenf nodlarına bakılmalıdır (19).

### **2.1.4.İlişkili Hastalıklar**

#### **Guatr**

Guatr,tiroid bezinin büyümesi olarak tanımlanır. Etiyolojisinde iyot eksikliği,sigara,doğal guatrojenler, selenyum eksikliği gibi sebepler yer alır. Guatr; toksik (hipertiroidizm, baskılanmış TSH veya her ikisinin semptomları ile ilişkili), veya non-toksik (normal bir TSH seviyesi ile ilişkili) ve diffuz veya nodüler olarak ayrılır. Tek veya çoklu nodül varlığı olan nodülertiroid hastalığı;malignite, toksisite ve lokal basınç semptomları riski nedeniyle ileri değerlendirme gerektirir. TSH ölçümü, USG vetiroidince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) ileguatr

değerlendirilmesi yapılır. Ayrıca posterior yerleşimli guatr gibi durumlarda gerekirse bilgisayarlı tomografi (BT) ile görüntüleme yapılabilir (20).

### **Hipotiroidizm**

Primerhipotiroidizmsubklinik veya aşikâr olabilir. Subklinikhipotiroidizm, normal T4 ile üst referans sınırının üstünde bir serum TSH ile karakterizedir. Tiroid fonksiyonu haftalarcaveya daha uzun süre stabil olduğunda, hipotalamik-hipofiz-tiroid eksenini normal çalıştığında,yeni veya devam eden ciddi bir hastalık olmaması halinde bu tanı konulmalıdır. Subnormal serbest T4 (fT4) ile genellikle 10 mIU/L'nin üzerindeki yüksek TSH değeri aşikâr hipotiroidizm olarak adlandırılır. İyot eksikliği, dünya çapında hipotiroidizmin en yaygın nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) gibi iyotun yeterli tüketildiğiülkelerdehipotiroidizmin en yaygın nedeni kronik otoimmünbir tiroidit olanHashimototiroiditidir. Hashimototiroiditinde anti-TPO antikoları genellikle pozitif görülür. Diğer hipotiroidi nedenleri; tiroid bezi ameliyatı, tiroid bezine radyoterapi tedavisi alınması, tirozinkinaz inhibitörü gibi ilaçların kullanımı, postpartumtiroidit gibi tiroiditlerdir.

Hipotiroidi hastaları kliniğe en sık kuru cilt, soğuğa hassasiyet, yorgunluk, kas krampları, kabızlık şikayetleri ile başvururlar. Daha az olarak dakarpal tünel sendromu, uyku apne sendromu, hiperprolaktinemi ve galaktore ile birlikte veya tek başına ortaya çıkabilen hipofiz hiperplazisi, menstrüel düzensizlik, hiponatremi görülebilir. Tedavide levotiroksin kullanılır (21).

### **Hipertiroidizm**

Hipertiroidizm, tiroid hormonlarının artmasına bağlı metabolizmanın hızlı çalışması ile karakterize durumdur.En yaygın nedeniGraves hastalığıdır. Bunun dışında sebepleri arasındatoksikmultinodüler guatr, subakuttiroidit, toksik adenom ve tirotoksikozfactitia bulunur. Hipertiroidizmin semptomları arasında sinirlilik, anksiyete, terlemede artış, ısı intoleransı, çarpıntı, titreme, artmış kalp atış hızı, ishal, menstruel düzensizlik, kardiyak problemler, yorgunluk ve kilo kaybı bulunur. Taşikardi, nemli cilt, hızlı konuşma veya genel hiperkinezihipertiroidizmin tipik fiziksel bulgularıdır. Tedavisinde etiyolojiye göre medikal tedavi, cerrahi, radyoaktif iyot tercih edilir (22).

## **Tiroid Kanseri**

Tiroid kanseri (TK) ABD'de kadınlarda görülen en yaygın beşinci kanserdir. Tanısal görüntüleme ve sürveyansın artmasının bir sonucu olarak dünya çapında sıklığı artmaktadır. Anaplastik, medüller, papiller, foliküler, az diferansiyetli tiroid kanserleri şeklinde görülebilir. Tiroid kanseri tiroid nodülünden (TN) gelişir. Bu sebeple riskli TN'lere İİAB yapılmalı, tiroid kanseri tanısı alırsa cerrahi ve gerekirse radyoaktif iyot tedavisi uygulanmalıdır. Dirençli hastalıkta gerekirse medikal tedaviler de verilebilir(23).

## **2.2.Tiroid Nodülleri**

### **2.2.1.Tanımı**

TN;tiroid bezindeki normal dokulara göre farklı yapıda saptanan, normalde olmaması gereken dokuya verilen isimdir. TN'lerin yaklaşık %5'i maligndir; diğerleri kolloid nodüller, kistler ve benign foliküler neoplazmlardır(24).

### **2.2.2.Epidemiyolojisi**

Klinik pratikte TN yaygın görülür.Kadınlarda erkeklere göre daha sık saptanır. Prevalansı tarama yöntemine göre değişmektedir.Palpasyon ile TN %4 sıklıkta görülür. USG ile ise prevalansı %67 saptanır.(24). Ülkemizde 18-65 yaş kişilerde USG ile yapılan araştırmada TN prevalansı %23.5, 65 yaşın üzerinde ise %37 olarak bulunmuştur(25). Yapılan başka bir çalışmada hiçbir tiroid hastalığı olmayan kişilerde otopsi sonucunda TN sıklığı yaklaşık %50 bulunmuştur (26).

### **2.2.3.Kanser Risk Faktörleri**

TN malignite riski yaşla birlikte değişir. Yapılan bir çalışmada çocukluk çağında saptanan TN'nin malignite riski yetişkinde saptananlara kıyasla 2 kat fazla bulunmuştur (27). Başka bir çalışmada erkeklerde görülen TN malignite riski kadınlara göre 2 kat fazla bulunmuş olup malignite riskinin 30-60 yaş aralığında bu aralığın dışındaki yaş aralığına göre daha düşük olduğu saptanmıştır (28).

Erken yaşta baş-boyun bölgesine radyasyon alınmasının bireylerin yaklaşık %10-40'ında 5-30 yıl sonra TN gelişimine neden olduğu görülmüştür. İyonize radyasyona maruz kalmanın yılda %2 oranında nodül gelişimi riskinde artışa neden olduğu bulunmuştur. Bu lezyonların %70'i benign, %30'u malign saptanmış olup radyasyon öyküsü malignite riskini arttırmaktadır (29).

İki veya daha fazla birinci derece akrabada papillertiroidkarsinom soygeçmişinin bulunması TN'nin malignite riskini arttırdığı bulunmuştur. PTEN, APC, WRN gibi bazı gen mutasyonları olan kişilerde tiroid kanseri sıklığının arttığı görülmüştür. Multipl endokrin neoplazi (MEN) 2A veya MEN 2B soygeçmişinin bulunması veya hastalarda RET gen mutasyonunun saptanması medüller tiroid kanser sıklığını arttırdığı bulunmuştur (30).

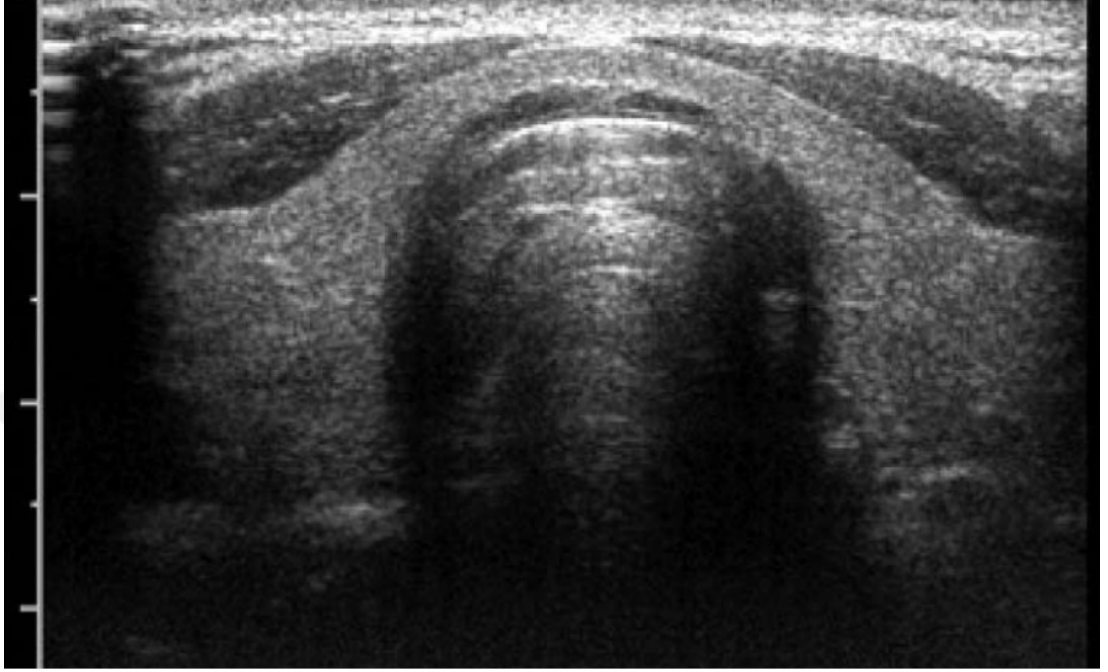
TN genelde asemptomatik insidentaloma şeklinde saptanır. Fakat bazı hastalarda ses kısıklığı görülür ve bunun sensitivitesi yüksek olmasa da, invaziv tiroidkarsinomu olan hastaların preoperatif tanımlanmasında çok spesifik olduğu bulunmuştur (31).

#### **2.2.4. Tiroid Ultrasonografisi**

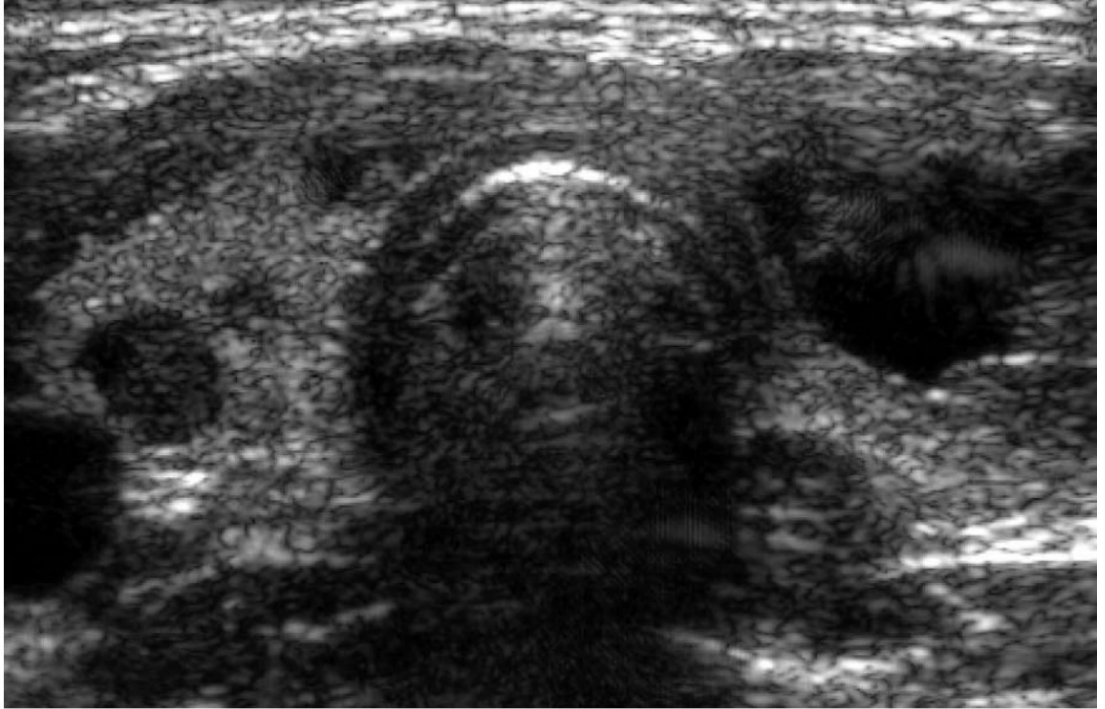
USG kullanımı, son yıllarda TN tanısı ve yaklaşımında muazzam bir popülerlik kazanmıştır. Yüksek frekanslı USG'lerin kullanımının artması ile bu prosedürün hassasiyeti artmıştır. USG ile 2 mm'ye kadar küçük TN tespit edilebilir. USG; nodülleri tespit edebilir, nodülün boyutunu ve nodülün bileşimini tahmin edebilir (Solid, kistik veya karışık). USG'de hipoekojenite, nodülervaskülarite, periferik halo yokluğu, düzensiz sınırlar, merkezi mikro kalsifikasyon ve servikal adenopati endişe verici ultrasonografik özellikler olarak belirtilmiştir. Bu özellikler yüksek malignite riskini belirleme ve tedaviye karar verme sürecinde yer almaktadır. Tiroid USG klinikte şu endikasyonlarda kullanılır (29):

1. Nodüllerin rutin takibini yapmak
2. Nodüle İİAB yapmak
3. Kistik nodüllere aspirasyon yapmak
4. Malignite için tiroidektomi sonrası takip yapmak
5. Sklerozan ajanlar veya perkütan etanol enjeksiyonu yapmak

USG'denormal tiroidbezi görünümü şekil 2.3'te, multinodüler guatr görünümü şekil 2.4'te gösterilmiştir.

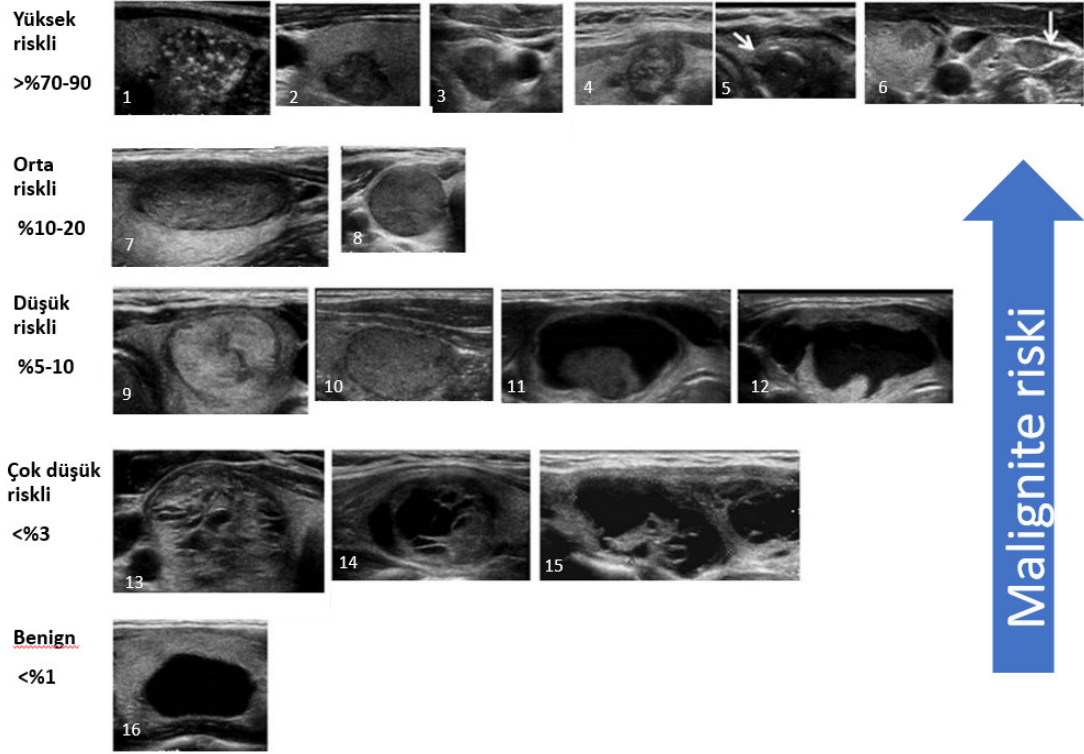


Şekil 2.3.USG'detransvers kesitte normal tiroid görünümü(29)



Şekil 2.4.USG'detransvers kesitemultinodüler guatr görünümü(29)

AmericanTiroid Derneği (ATA) 2015 kılavuzuna göre TiroidUSG'deki görünüme göre kanser riskleri şekil 2.5'te gösterilmiştir.



**Şekil 2.5.** ATA 2015 kılavuzuna göre USG bulgularına göre malignite riski(32).1: Mikrokalsifikasyon içeren düzensiz sınırlı hipoekoik nodül, 2: Hipoekoik düzensiz sınırlı nodül, 3: Boyu genişliğinden uzun nodül, 4: Ekstratiroidal uzanımı olan düzensiz sınırlı hipoekoik nodül, 5: Yumuşak doku ekstrüzyonu ile kesintiye uğramış kenar kalsifikasyonu, 6: Şüpheli lenf nodu ile birlikte düzensiz sınırlı TN, 7-8: Hipoekoik düzenli sınırlı nodül, 9: Hiperekoik düzenli sınırlı nodül, 10: İzoekoik düzenli sınırlı nodül, 11-12: Parsiyelkistik eksantrik solid nodül, 13: Spongiform nodül, 14-15: Malignite riskli özelliği olmayan parsiyelkistik nodül, 16: Kistik nodül.

### 2.2.5. Diğer Görüntüleme Yöntemleri

Lokal tümör invazyonu veya metastaz kanıtı olmadıkça, BT ve manyetik rezonans görüntülemenin (MRG)tiroid kanserlerini iyi huylu nodüllerden ayırmak için klinik kullanımı önerilmez. Bununla birlikte, bu yöntemler intratorasik veya retrofaringealuzanımı olan guatrın derecesini belirlemek için yararlı olabilir.

Solunum-sindirim sistemi veya tekrarlayan laringeal sinir invazyonu, lenf nodu metastazı şüphesigibiileritiroid kanserinde bu ek yöntemler kullanılabilir. İleri hastalığı olan hastalarda, IV kontrast maddeler uygulanmalıdır. BT, trakealbası derecesini USG'den daha etkili bir şekilde tanımlayabilir. BT solunum hareketi artefaktlarının daha düşük olması, tarama süresinin daha kısa olması ve daha yüksek çözünürlük alınması nedeniyle gerekli endikasyonlardaMRG'a kıyasla tercih edilir (33).

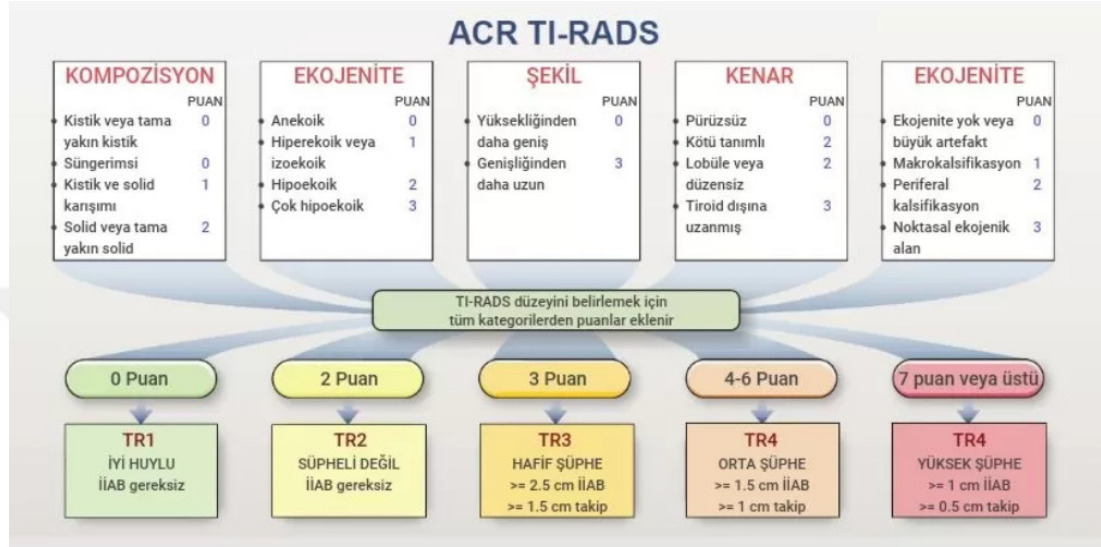
Pozitron emisyon tomografisi (PET) ile insidental saptanan fokalF-18 fluoro-2-deoksi-glikoz (FDG) tutan 1 cm ve üzerindeki TN'ye USG eşliğinde İİAB yapılması önerilir (32). İİAB patoloji sonucu belirsiz sitoloji bulunan TN preoperatif tanısında FDG-PET yüksek sensitif olmakla beraber FDG-PETpozitif nodülleri ayırt etmek için İİAB yapılması hala gerekmektedir. Ayrıcafolikülerneoplazmsitolojik tanısı saptananlarda iyi huylu ve malign nodül ayırımında FDG-PET yetersizdir, çünkü bu nodüllerin glukozmetabolik aktivitesi benzerdir(34).

#### **2.2.6. Yaklaşım**

TN olan her hastada tiroid fonksiyon testleri çalışılmalıdır. Hipertiroidi saptanan hastalarda sintigrafi ile toksik nodül olup olmadığı araştırılmalıdır. Düşük TSH çoğu zaman benignitegöstergesidir. Ardından tiroid USG bulgularına göre risk belirlenir. ATA 2015 kılavuzuna göre yüksek riskli TN; solidhipoekoik TN veya solidhipoekoikkomponenti bulunan parsiyelkistik bir TN ile birlikte düzensiz sınırların olması, mikrokalsifikasyon içermesi, TN boyunun eninden uzun olması, periferel kalsifikasyon ile birlikte ekstruzif yumuşak doku bileşeni içermesi, ekstratiroidal uzanım göstermesi gibi özelliklere sahiptir. Orta riskli TN; mikrokalsifikasyon içermeyen düzenli sınırları olan hipoekoiksolid TN, TN boyunun eninden daha uzun olması, ekstratiroidal uzanım gösteren TN olarak belirtilmiştir. Düşük riskli TN; mikrokalsifikasyon göstermeyen, düzensiz sınırlı TN, TN'nin boyunun eninden uzun olması, ekstratiroidal uzanım göstermeyen izoekoik ve hipoekoiksolid TN veya ekzantrijsolidkomponentliparsiyelkistikTN'dir.Çok düşük riskli olanlar; düşük, orta veya yüksek risk şüphesi USG bulgularına sahip olmayan süngerimsi veya parsiyelkistikTN'dir. Solid komponent bulunmayan saf kistik TN ise benign olarak sınıflandırılır. Yüksek ve orta riskli hastalarda TN  $\geq$ 1cm ise İİAB,

düşük riskli hastalarda TN  $\geq 1,5$  cm ise İİAB, çok düşük riskli hastalarda TN  $\geq 2$  cm ise İİAB veya USG takibi, benign ise biyopsisiz takibi önerilir(32).

TN yaklaşımında sık kullanılan diğer bir kılavuz biri Amerikan Radyoloji Koleji (ACR)'nin yaptığı Tiroid Görüntüleme, Raporlama ve Veri Sistemi (TI-RADS) kılavuzudur (35). ACRTI-RADS kılavuzu şekil 2.6'da gösterilmiştir.



Şekil 2.6. ACRTI-RADS kılavuzuna göre TN yaklaşımı (35)

İİAB sonucu Bethesda sistemine göre kategorilendirilir. Bethesda sistemine göre TN İİAB sonucuna yaklaşım tablo 2.1'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Bethesda sistemine göre TN İİAB sonucuna yaklaşım(36)

DİAGNOSTİK KATEGORİSİ	YAKLAŞIM
<b>1-Non diagnostik</b>	Malignite riski %5-10, Tekrar İİAB
<b>2-Benign</b>	Malignite riski %0-3, Takip
<b>3-Önemi belirsiz atipi veya önemi belirsiz foliküler lezyon</b>	Malignite riski %10-30, tekrar İİAB, moleküler test veya cerrahi
<b>4-Foliküler neoplazm veya folikülerneoplazm şüphesi</b>	Malignite riski %25-40, moleküler test veya cerrahi
<b>5-Malignite şüphesi</b>	Cerrahi
<b>6-Malign</b>	Cerrahi

## **2.3.AksiyelSpondiloartropati**

### **2.3.1. Tanım ve Epidemiyoloji**

AS, öncelikle omurga ve sakroiliak eklemleri etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Spondiloartropatiler olarak bilinen bir grup romatizmal hastalıktan en yaygın görülenidir. AxSpA terimi ise AS olarak da adlandırılan radyografik aksiyel bulgusu olan ve radyografik bulgusu olmayan SpA'lı hastaları kapsar. AxSpA'nın sıklığının %1 olduğu saptanmıştır (1, 2). AxSpA'nın erkeklerde kadınlara göre 4 kat daha sık görüldüğü bulunmuştur (3).

### **2.3.2. Patofizyoloji**

AxSpA patogenezinde genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu bulunmuştur. Önemli çevresel etkiler arasında bağırsak mikrobiyal disbiyozu, entezeal stres veya travma yer almaktadır. HLA-B27 üzerinden inflamatuvar kaskadın başlatılabileceği varsayılmaktadır. Bunun sonucunda IL-23, IL-17, IL-22 ve tümör nekroz faktörü (TNF) üretimine yol açar. Bunun dışında makrofajlar ve dendritik hücreler bağırsak mukozal hücrelerine ulaşır, mikrobiyotadan örnek alır ve ardından mikrobiyal antijenleri T yardımcı (TH)-17 hücrelerine sunar. Antijen sunan hücrelerden salınan IL-23, IL-23 reseptörü taşıyan hücelere etki ederek IL-17, IL-22 ve diğer sitokinlerin ve/veya kemokinlerin salgılanmasına yol açar. Bir sitokin reseptörünün hücre içi kısmında januskinaz (JAK) enzimlerinin fosforilasyonu ve aktivasyonu, çekirdeğe translokasyon yapan ve gen transkripsiyonunu başlatan sinyal transdüksiyonu ve transkripsiyon aktivasyonu (STAT) moleküllerinin fosforilasyonuna yol açar. Genetik olarak duyarlı bir konakta, kalıcı entezeal travma prostaglandin E2 (PGE2) salınımına ve IL-23 salgılanmasına yol açabilir. IL-17, IL-22 ve TNF, IL-23 reseptörü taşıyan veya IL-23'ten bağımsız hücreler tarafından salgılanır (4).

### **2.3.3. Klinik Bulgular**

AxSpA hastaları kliniğe en sık inflamatuvar bel ağrısı ile başvurur. Bel ağrısına genellikle yaklaşık 2 saate kadar süren sabah tutukluluğu eşlik eder. AxSpA tanısı genellikle 30-50 yaşlarında konulur, ancak semptomlar daha önce ortaya çıkabilir. Tüm inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi inflamatuvar sırt ağrısını mekanik

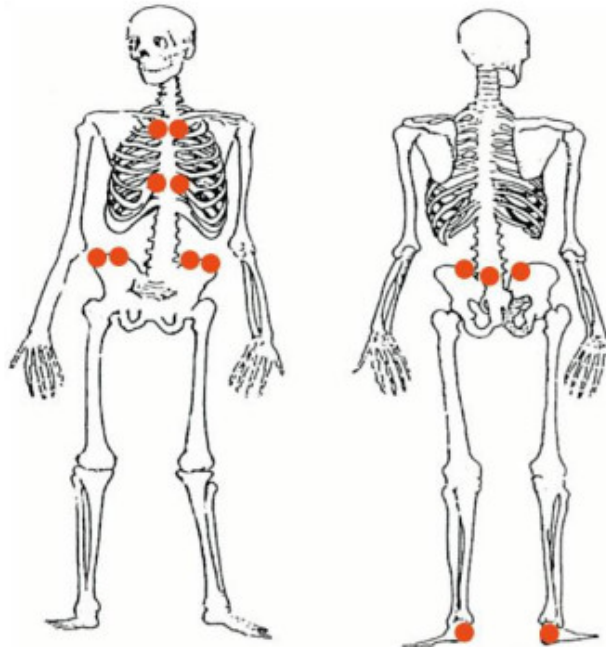
sırt ağrısından ayırt etmeyi zorlaştıran alevlenme ve sessiz dönemleri vardır. Bunun sonucunda teşhis koymada genellikle on yıla kadar bir gecikme görülür (37). İnflamatuvar ve mekanik bel ağrısının özellikleri tablo 2.2’de gösterilmiştir.

**Tablo 2.2.** İnflamatuvar ve mekanik bel ağrısı özellikleri(38)

<b>İNFLAMATUVAR BEL AĞRISI</b>	<b>MEKANİK BEL AĞRISI</b>
<b>Genellikle 40 yaşının altında başlar</b>	Herhangi bir yaşta başlar
<b>Sinsi başlangıçlıdır</b>	Genellikle ani başlangıçlıdır.
<b>Semptomlar egzersizle azalır</b>	Semptomlar egzersizle artar
<b>Dinlenme ile ağrı azalmaz</b>	Dinlenme ile ağrı genellikle azalır
<b>Gece ağrısı olur</b>	Gece ağrısı daha nadir görülür

\*Kriterlerinden 4’ünün sağlanması ile inflamatuvar bel ağrısının tanısı konulur.

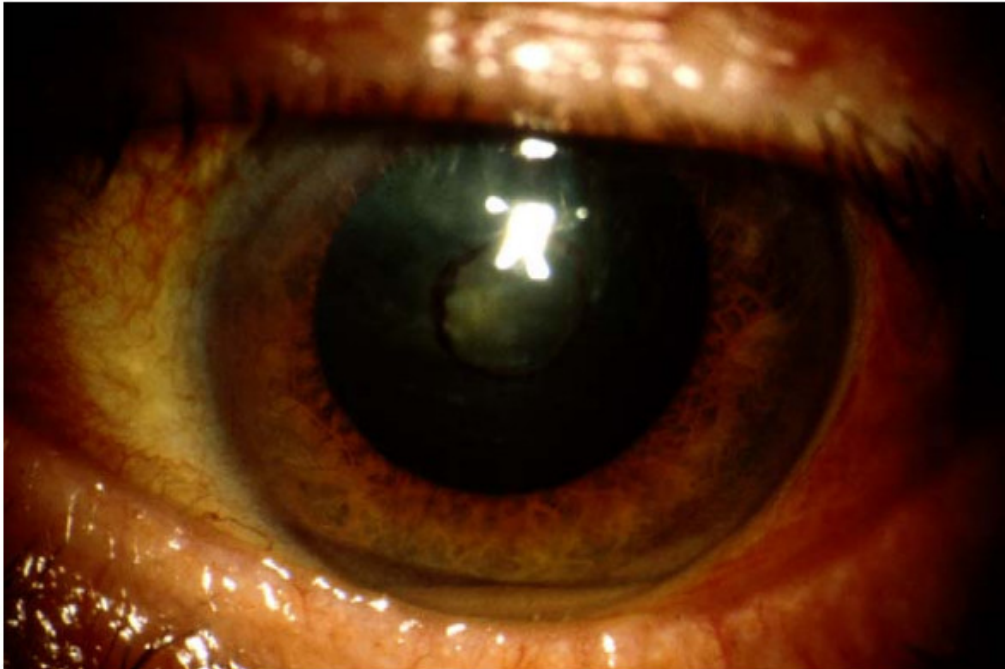
Entezit; bağların, tendonların, eklem kapsülünün veya fasyanın kemiğe yapışma bölgesi olan entezin etrafındaki inflamasyonu ifade eder. Entezis bölgesi yoğun kollajen, fibrokartilaj, bitişik bursa ve sinovyal kıvrımlardan oluşur. AS hastalarında aşiltendonenteziti gibi entezitler görülebilir(39).AxSpA hastalarında entezit bölgeleri şekil 2.7’de gösterilmiştir.



**Şekil 2.7.** AxSpA’da entezit bölgeleri (40)

Schober testi AxSpA hastalarında lomber omurganın ileri fleksiyonunu ölçmek için kullanılır. Hastanın, omuzları kadar genişlikte dik durması istenir. İki posteriorsuperioriliak çıkıntıyı birleştiren hayali bir yatay çizginin orta noktasına bir işaret yerleştirilir. Daha sonra ikinci bir işaret, birinci işaretin 10 cm üzerindeki hayali bir dikey çizgiyle yerleştirilir. Daha sonra hastaya, dizleri düz tutarak parmaklarla zemine dokunmak için mümkün olduğunca ileri doğru bükülmesi talimatı verilir. Daha sonra dik ve ileri bükülmüş konumdaki iki üst işaret arasındaki fark ölçülür. Fark  $\geq 5$  cm ise normal olarak kabul edilir, eğer daha düşük çıkarsa schober testi pozitifdir (41).

AxSpA hastaları eklem dışı tutulumlarla da kliniğe başvurabilir. Bunlardan biri olarak akut anteriorüveit, axSpA tanılı hastaların %25-40'ını etkiler. İrisin iltihabı ile karakterize olan akut ön üveit veya irit, axSpA'nin ilk bulgusu olabilir. Göz tutulumu dışında aort kapak yetersizliği gibi kalp kapak hastalıkları da görülebilir. Kardiyak tutulumun HLA-B27 pozitifliği ve yaş arttıkça daha sık ve daha kötü prognoza sahip olma eğiliminde olduğu bulunmuştur(37). HLA-B27 ilişkili akut anteriorüveit şekil 2.8'de gösterilmiştir.



**Şekil 2.8.** HLA-B27 ilişkili akut anteriorüveit(42).Siliyer enjeksiyon, hipopiyon ve kırık posteriorsineşimevcut.

AxSpA'nin Crohn ve Ülseratif kolit gibi inflamatuvar bağırsak hastalıkları ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bir meta-analizde axSpA hastalarında inflamatuvar bağırsak hastalığı prevalansı %6,8 saptanmıştır (43).

Pulmoner tutulum, axSpA hastalarında yaklaşık %1 sıklıkta görülür. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (HRCT) ile axSpA'nın akciğer tutulumu değerlendirilir. HRCT'de en sık görülen bulgular; plevral kalınlaşma, parankimal bantlar, lineer opasiteler ve bronşial kalınlaşmadır. Ancak hastaların sıklıkla asemptomatik olması sebebiyle bu bulguların klinik önemi net değildir (44).

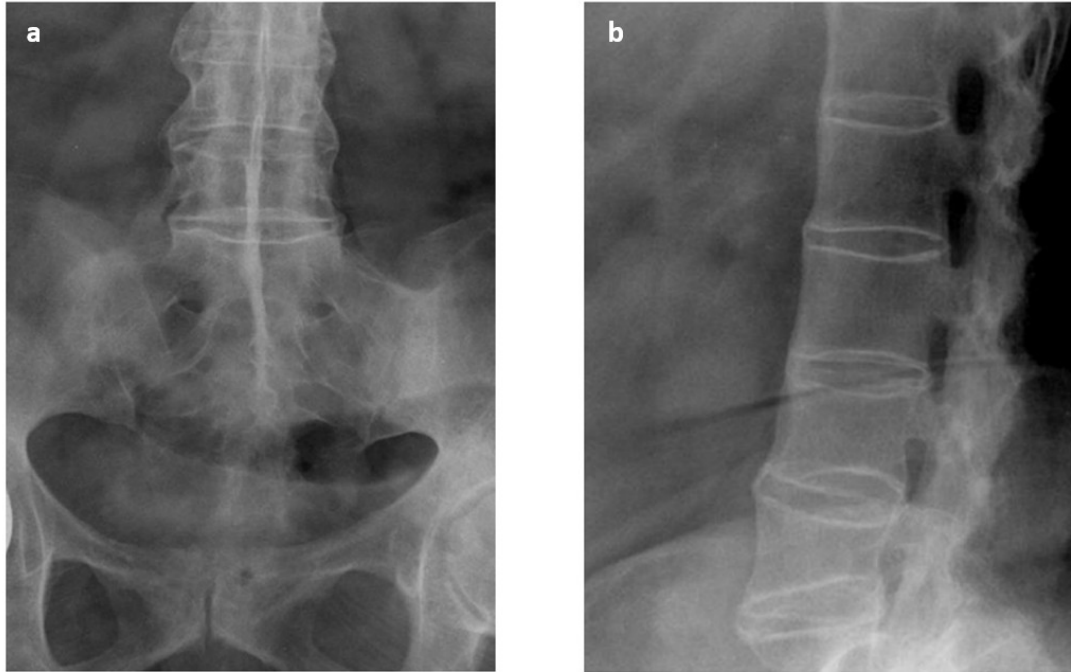
AxSpA'da renal tutulum nadirdir. Renal tutulum arasında en sık görülen hastalık %62 sıklıkta renalamiloidoz, ardından %30 sıklıkta immünoglobulin A (IgA) nefropatisidir. Renalamiloidoz hastalarında klinik olarak nefrotik düzeyde proteinüri oluşur, son dönem böbrek yetmezliği görülebilir. IgA nefropatisi hastalarında ise hematüri, proteinüri ve serum IgA yüksekliği saptanır (45).

AxSpA tanılı hastalarda osteoporotik kemik, omurga sertliği, denge ve öne bakış sorunları nedeniyle akut omurga kırığı insidansı genel popülasyona göre daha yüksektir. Kırıklar en sık servikal omurgada ve ardından torakolomber bileşkede, her üç kolonu da geçen bir hiperekstansiyon veya fleksiyon paterni ile ortaya çıkar. Tanıda sıklıkla gecikme yaşanır ve buna bağlı olarak nörolojik kötüleşme riski ortaya çıkar. Kural olarak, önemsiz bir travma öyküsüyle bile başvuran ankilozanspondilitli hastalar, ileri görüntüleme yöntemleri (BT veya MRG) kullanılarak akut omurga kırıkları açısından değerlendirilmelidir. Bu kırıklar genellikle stabil değildir ve iyatrojenik nörolojik yaralanmaları en aza indirmek için hasta pozisyonu ve transferler sırasında önceden var olan kifotik hizalamanın korunmasına dikkat edilmelidir. AxSpA hasta popülasyonunda kırıkların komplikasyon riski yüksektir; %65'in üzerinde nörolojik yaralanma ve %15 ila %30'a ulaşan ölüm oranı söz konusudur (46).

#### **2.3.4. Radyolojik Bulgular**

Sakroileit axSpA hastalarında görülen temel radyolojik bulgudur. Bu nedenle, pelvik radyografiler tanı için gereklidir. Pelvik bölge grafisi ile sakroileit New York Kriterlerine göre değerlendirilir. Buna göre evre 0 normal eklem, evre 1 şüpheli sakroileit bulguları, evre 2 eklemden skleroz ve erozyon varlığı, evre 3 eklemden ciddi

erozyon, eklem boşluğunda psödodilatasyon, parsiyel ankiloz; evre 4 ise komplet ankilozu göstermektedir. Bu kriterlere göre bilateral evre 2 ve üstü veya tek eklemden evre 3 ve üstü tutulum varsa sakroileit tanısı konulur (47). Vertebralarda klasik kareleşme bulgusu; osteitin neden olduğu anteriorsuperior ve inferior yüzeylerin erozyonlarıdır ve önemli bir radyolojik özelliktir. İntervertebral omurga ligamentlerinin kemikleşmesi ile disklerde sindesmofit adı verilen karakteristik kemiksi çıkıntılar oluşur. Geç aşamada, bu sindesmofitler boyut olarak artar, omurga kaynaşır ve bambu kamışı görünümünü oluşturur (48). AxSpA'nın pelvikografi bulguları şekil 2.9'da gösterilmiştir.

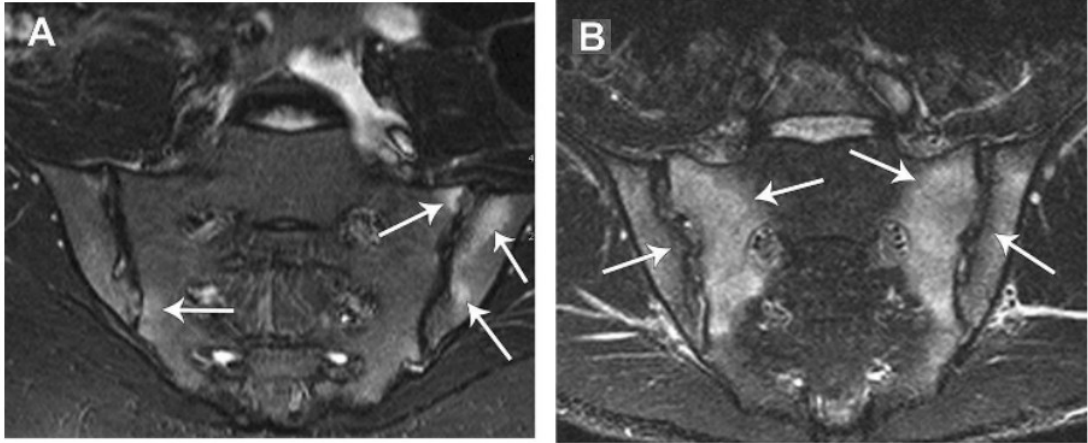


**Şekil 2.9.** AxSpA'nın pelvikografi bulguları (48). Pelvik grafide lomber omurganın füzyonu bambu omurga ile birlikte bilateralsakroileit (a), lomber omurganın lateral radyografisinde vertebral cisimleri köprüleyen ön sindesmofitler (b).

BT ve MRG, AxSpA'nın erken evrelerinde sakroileitin tanımlanmasında önemli ölçüde daha yüksek duyarlılık göstermektedir. BT, kronik kemik değişikliklerinin görselleştirilmesinde MRG'den daha üstün görünmektedir. Öte yandan MRG, akut inflamatuvar ve kronik yapısal lezyonları aynı anda görüntüleyebilen tek tekniktir ve erken kıkırdak değişikliklerini ve kemik iliği

ödemi BT'den daha iyi gösterir. MRG'nin bir diğer avantajı da radyasyona maruz kalınmamasıdır. Klinik belirtilerin varlığında kas-iskelet sistemi görüntülemesinde (X-ışını veya MRG) sakroileit varlığı axSpA için tanısaldır. Sakroiliak eklemlerde ve omurgada inflamasyonu tespit etmek için MRG kullanımı, axSpA'nın erken tanımlanması için önerilmektedir (48).

MRG'de aktif inflamatuvar lezyonlar, intravenöz gadolinyum uygulanmasından sonra hem kısa T inversiyon geri kazanımı (STIR) görüntülerinde hem de T1 sekansında ilave yağ bastırma özelliği ile birlikte veya birlikte olmadan görselleştirilebilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda gadolinyum kullanımında dikkatli olunması gereklidir. Genel olarak, STIR sekansları genellikle aktif (akut) enflamatuvar lezyonları yansıtan kemik iliği ödemi tespit etmek için yeterlidir. Bu sekansda sinovit, kapsülit ve aynı zamanda entezit tespit edilir (49). AxSpA'nın MRG görüntüsü şekil 2.10'da gösterilmiştir.



**Şekil 2.10.**AxSpA'nın MRG görüntüsü (49). İki görüntü de STIR sekansındadır, etkilenen alanlar okla gösterilmiş olup hiperintens görülmektedir.

### 2.3.5.Laboratuvar Bulguları

Akut faz reaktanları C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (SED) hastalarda yüksek saptanabilir. Yüksek CRP değerlerinin radyolojik progresyonu tahmin etmede kullanılabileceği bulunmuştur (50).

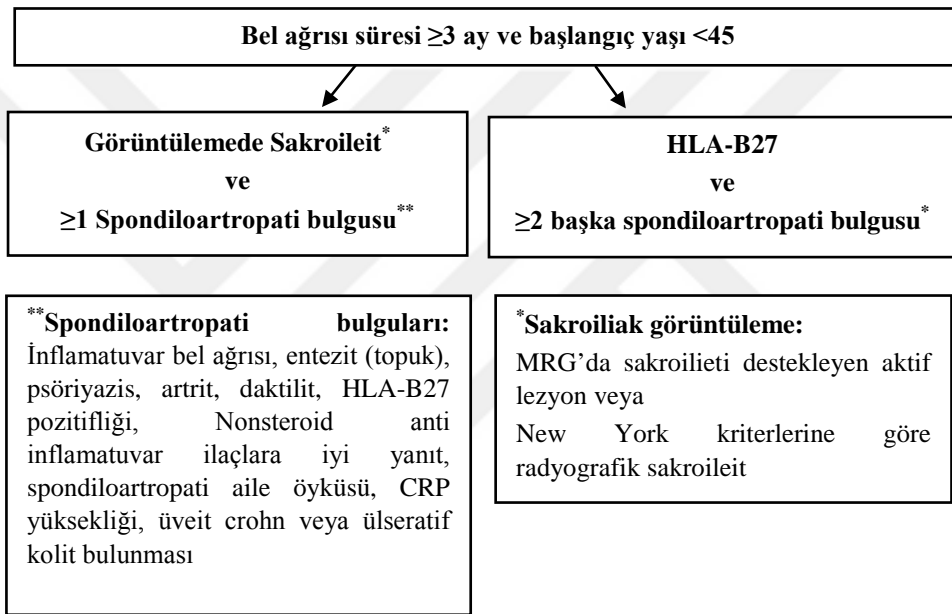
HLA-B27 beyaz kan hücrelerinin yüzeyinde bulunan bir proteindir ve bu genin etkileri net bilinmemekle beraber ankilozanspondilitli kişilerin %90'ından

fazlasının HLA-B27 genine sahip olduğu saptanmıştır. Hastalıkla ilişkili olmasına rağmen bu geni taşıyan 15 kişiden sadece birinde axSpA geliştiği bulunmuştur. HLA-B27 hastalığın tanı kriterlerinde de kullanılmaktadır (37).

### 2.3.6.Tanı

AxSpA tanısında Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) 2009 kriterleri kullanılır(48). Bu kriterler tablo 2.3'te gösterilmiştir.

**Tablo 2.3.** ASAS 2009 AxSpA tanı kriterleri(48)



### 2.3.7.Non-Farmakolojik Tedavi

Sigaranın kardiyovasküler risk ve diğer olumsuz etkilerine ek olarak, özellikle omurganın yapısal hasarını daha fazla ilerletmesi yoluyla axSpA üzerinde olumsuz bir etkisi olduğu bulunmuştur. Bu sebeple sigaranın bırakılması her hastaya tavsiye edilmelidir (51).

AxSpA tanılı hastaların ilk değerlendirme ve eğitimi için bir fizyoterapistle yönlendirilmesi gereklidir. Önerilen egzersizler arasında postüral eğitim, hareket açıklığı egzersizleri, germe, rekreasyonel aktiviteler ve bazen hidroterapi yer alır. Spinal füzyon veya ilerlemiş spinal osteoporozu olan hastalarda spinal manipülasyondan kaçınılmalıdır(8).

### **2.3.8.Non-Steroid Anti-İnflamatuvar Tedavi ve Yan Etkileri**

Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ),axSpAbaşlangıç tedavisi için tercih edilen ilaçlardır. Siklooksijenaz 1 (COX1, prostaglandin G/H sentaz 1 olarak da bilinir) ve COX2 (Prostaglandin G/H sentaz 2 olarak da bilinir) enzimlerini inhibe ederek çalışırlar, böylece axSpA'dainflamasyonun yanı sıra yeni kemik oluşumuyla da bağlantılı olan prostaglandin E2 seviyelerinin azalmasına yol açarlar(52).NSAİİ'ler eşit derecede etkilidir ve axSpA tedavisi için tercih edilen özel bir NSAİİ yoktur. Biyolojik olan Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaç (DMARD) tedavisine geçmeden önce, 2-4 hafta boyunca iki farklı NSAİİ tedavisi verilmesi önerilmektedir (8).

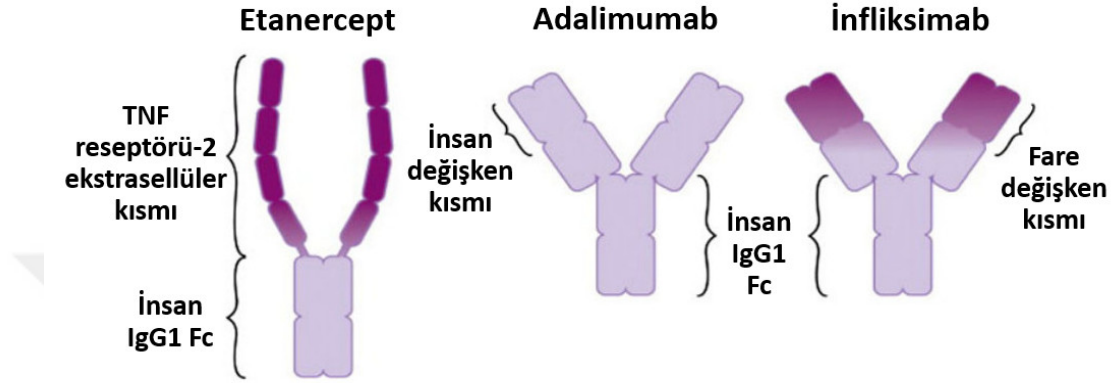
NSAİİ'lerinaxSpA'da radyografik ilerlemeyi azaltıp azaltmadığı tartışmalı olmakla birlikte 2020 yılında AxSpA hastalarını içeren bir meta-analiz çalışmasında NSAİİ grubundaki hastalar ile kontrol grubundaki hastalar arasında 2 yılda radyografik ilerleme açısından fark bulunmamıştır(53).

NSAİİ'ler hipertansiyon, peptik ülser hastalığı, altta yatan inflamatuvar bağırsak hastalığının kötüleşmesi, kronik böbrek yetmezliği ve kardiyovasküler hastalık dahil olmak üzere axSpA'nın çeşitli komorbiditeleri ile ilişkili olduklarından, uzun süreli NSAİİ verilirken dikkatli olunmalıdır. NSAİİ'ler artmış vasküler hastalık riski ile ilişkili olsa da, ironik bir şekilde, belki de sistemik inflamasyondaki azalma nedeniyle axSpA'dakardiyovaskülmortalitede bir miktar koruma sağladığı görülmüştür (4).

### **2.3.9. Anti-TNF Tedavi,Yan Etkileri ve Tiroid Bezine Etkileri**

Tümör nekroz faktörü (TNF); aktif monositler, makrofajlar ve T hücreleri dahil olmak üzere çeşitli hücreler tarafından sentezlenen proinflamatuvar, çok fonksiyonlu bir sitokindir. Bu sitokin; nötrofillerin aktivasyonu, makrofaj ve doğal öldürücü hücrelerin (NK) aktivasyonu, hücre adhezyonunu artırma ve enfektemakrofajlarınsitotoksitesinin indüklenmesi üzerinden etki gösterir (5, 6).Vücutta herhangi bir patojen olmamasınarağmen kronik inflamatuvar hastalıkları olan hastalarda aşırı miktarda TNF tespit edilmiştir. Bu nedenle, TNF'nin bu hastalıkların patogenezindeönemli bir rol oynadığı ve tedavi hedefi olabileceği sonucuna varılmıştır(7).Monoklonal antikorlar ve çözünür reseptörler olmak üzere

iki mekanizma üzerinden anti-TNF tedavisi geliştirilmiştir. Bu endikasyondainflksimab, adalimumab ve golimumabmonoklonal antikor olarak, etanersept ise çözünür bir reseptör olarak etki göstermektedir(9, 54).Etanersept, adalimumab ve inflksimabın yapısal görünümleri şekil 2.11’de gösterilmiştir.



**Şekil 2.11.**Etanercept, adalimumab ve inflksimabın yapısal görünümleri (9)

Erkentranslasyonel çalışmalar, axSpA'lı hastalardan alınan sakroiliak eklem biyopsi örneklerinde TNF mRNA ve protein miktarlarının arttığını bildirmiştir(55). Sonraki klinik çalışmaların sonuçlarına dayanarak, TNF inhibitörleri, NSAİİ'lere yetersiz yanıt veren veya intoleransı olan axSpA'lı hastaların tedavisinde temel tedaviyaşamı haline gelmiştir(4).

Anti-TNF tedavilerde genel olarak şu istenmeyen etkiler görülmektedir:

1. Enfeksiyon insidansında artış
2. Maligniteler
3. Demiyelinizan sendromlar
4. Kötüleşen konjestif kalp yetmezliği
5. İmmünojenisite
6. İnfüzyon/enjeksiyon reaksiyonları ve aşırı duyarlılık
7. Hepatotoksisite
8. Hemolojik bozukluklar

Anti-TNF kullanan RA'lıhastalarda, kullanmayan RA'lı hastalara kıyasla artmış lenfoma riski olduğu gösterilmiştir. Diğer kanserlerin insidansının anti-TNF

tedavilerinin kullanımı ile artıp artmadığı ise tartışmalıdır, bazı incelemelerde lenfoma dışında kanser insidansının önemli ölçüde değişmediği belirtilirken, başka çalışmalarda solid tümörler ve cilt kanseri riskinin arttığı düşünülmektedir (9). Literatürde bir çalışmada infliksimab kullanan SpA'lı bir hastada papillertiroidkarsinom geliştiği saptanmıştır(56). Terleme ve ark anti-TNF alan axSpA tanılı hastalarda yaptığı çalışmada anti-TNF tedavi alan hastalarda olmayanlara kıyasla tiroid kanseri sıklığı hafif artmış bulunmakla birlikte TN sıklığında anlamlı farklılık bulunmamıştır (57).

Anti-TNF tedavinin tiroid bezine etkileri açısından literatürde Allanore ve ark tarafından 37 yaşında bir kadın hastada anti-TNF tedavi ile geçici hipertiroidizm saptanmıştır (11). Fakat başka bir çalışmada granüloematöz otoimmün tiroiditi düzelttiğini, anti-TNF tedavinin apoptoz ve proinflamatuar sitokin salgılanmasını düzenleyerek inflamasyon ve fibrozisi baskıladığı sonucuna varılmıştır(58). Raterman ve ark RA'lı hastalarda yaptığı çalışmada 6 ay anti-TNF tedavisinin hipotiroidili hastalarda tiroid disfonksiyonunu iyileştirdiği bulunmuştur (59). Tarhan ve ark axSpA'lı hastalarda yaptığı çalışmada anti-TNF alan hastalarda otoimmün tiroid hastalıklarının daha az görüldüğü saptanmıştır (12).

### **2.3.10. Diğer Tedaviler**

Genetik, hayvan ve transkripsiyonel çalışmalardan elde edilen kanıtlar sonucunda IL-23-IL-17 yolunun axSpA patogeneziindeki rolünü doğrulanmıştır. Secukinumab ve ixekizumab, IL-17A inhibe edici monoklonal antikorlardır ve her ikisinin de axSpA'nın klinik belirti ve semptomlarını iyileştirdiği bulunmuştur(4). Anti-IL-17 antikor tedavisi belirgin sedef hastalığı olan hastalarda tercih edilebilir(8).

JAK inhibitörü olan upadacitinib ve tofacitinib, axSpA veya psoriasis artriti hastalarda bir veya daha fazla TNF inhibitörüne yetersiz yanıt veren veya bunları tolere edemeyen yetişkinlerin tedavisinde önerilmektedir (60).

AxSpA tedavisinde sistemik glukokortikoidler endike değildir. Çok sınırlı veriler, sadece çok yüksek dozlarda prednizolonun çok kısa süreli tedavi için bir miktar fayda sağlayabileceğini göstermektedir (38).

### 2.3.11. Hastalık Aktivitesi

AxSpA takibinde sıklıkla BathAnkylosingSpondylitisDisease Activity Index (BASDAI) skoru kullanılır.BASDAI kullanıcı dostu, güvenilir, değişime duyarlı ve hastalığın tüm spektrumunu yansıtan hastalık aktivitesini değerlendirmek için kendi kendine uygulanan kapsamlı bir araçtır.Buskorda halsizlik/yorgunluk, spinal/periferel eklem ağrısı/şişliği ve sabah tutukluğu gibi hastalığa özgü semptomları değerlendirilir ve 0-10 arasında puanlandırılarak bir skor üzerinden hesaplanır. Skorun artması hastalık aktivitesindeki artış anlamına gelir(61).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışmanın Dizaynı

Araştırmamız Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde (GÜTF) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2023/119 nolu Kararı ile Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Hastanesinde (GAÜH) Tıbbi Endokrinoloji Bölümü'nde 01.05.2023-01.10.2023 tarihleri arasında axSpA tanılı hastalardan prospektif olarak yapıldı.

#### 3.2. Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

##### Dahil edilme kriterleri :

1. AxSpA tanılı olmak
2. NSAİİ veya en az 1 yıldır anti- TNF tedavi alıyor olmak
3. İmmun sistemi etkileyen başka bir ilaç kullanmıyor olmak
4. 18 yaş üstü olmak

##### Dışlanma kriterleri:

1. 18 yaşın altındaki hastalar
2. Takibe düzenli gelmeyen hastalar
3. Bilinen tiroid hastalığı olan hastalar
4. Tiroid fonksiyonlarını etkileyen ilaç kullananlar (OKS, amiodoron, somatostatin analogu, lityum vs)

#### 3.3. Bakılan Parametreler ve Yöntem

GAÜH Romatoloji bölümünde Doç. Dr. Orhan Zengin tarafından axSpA hastalarının Tıbbi Endokrinoloji polikliniğinde yaş, cinsiyet bilgileri öğrenildi. Hastalara Doç. Dr. Zeynel Abidin Sayin tarafından tiroid USG'si yapıldı. GAÜH Biyokimya Laboratuvarında rutine taramalarda serum TSH, Free T4, anti TPO, CRP, SED, D

vitamini, hemogramdeğerlerinebakıldı. GAÜN genetiklaboratuvarındahastaların HLA-B27 varlığınıbakıldı.

### **3.4. İstatistiksel Yöntem**

Çalışmadan elde edilen verilerin tanımlayıcı istatistikleri sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerler ile kategorik değişkenler için frekans ve yüzde analizi ile verilmiştir. Çalışmada elde edilen değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu ShapiroWilk testi ile incelenmiştir. Bu değişkenlerin çalışma gruplarına göre karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t testi/Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Herbir çalışma grubunda tedavi öncesi ve tedavideki TSH ve FT4 değerlerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanılmıştır. Hastalık tanı yaşı ve tiroid hacmi arasındaki ilişkiyi belirlemede Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki-kare analizi ile test edilmiştir. Analizler SPSS 22.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir.  $p < 0,05$  anlamlılık seviyesi seçilmiştir.

#### 4.BULGULAR

Hastalar NSAİİ tedavisi alan ve anti-TNF tedavisi alan şeklinde iki grupta incelenmiştir. Hastaların aldığı tedaviler tablo 4.1’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1.**Hastaların aldığı tedaviler

<b>Kullanılan İlaç</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Adalimumab	12	11,3
Etanercept	12	11,3
Golimumab	12	11,3
İnfiliksımab	12	11,3
NSAİİ	48	45,3
Sertolizumab	10	9,4
Toplam	106	100,0

Hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.2.** Hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

<b>Değişkenler</b>		<b>Anti-TNF Grubu</b>	<b>NSAİİ Grubu</b>	<b>p</b>
<b>Cinsiyet</b> <b>(n(%))</b>	<b>Kadın</b>	21 (36,21)	30 (62,5)	0,007 <sup>*Ψ</sup>
	<b>Erkek</b>	37 (63,79)	18 (37,5)	
<b>Yaş (Ort±SS)</b>		51,1 ± 11,01	43,17 ± 14,34	0,002 <sup>*§</sup>
<b>Medyan</b>		52,5 (23-75)	40,5 (18-76)	
<b>(Min-Maks)</b>				
<b>Tanı Yaşı (Ort±SS)</b>		9,74 ± 4,11	4,98 ± 3,73	0,001 <sup>*§</sup>
<b>Medyan</b>		11,5 (1-16)	4 (1-14)	
<b>(Min-Maks)</b>				

\*p<0,05; Ψ: Ki-kare testi; §: Bağımsız örneklem t testi

Gruplarda cinsiyet yönünden anlamlı farklılık belirlenmiş olup Anti-TNF alan grupta erkek cinsiyet, NSAİİ alan grupta kadın cinsiyet daha sık saptanmıştır (p=0,007). Buna ek olarak Anti-TNF alan grubun yaş ve tanı yaşı ortalaması NSAİİ grubuna göre daha yüksektir(p=0,002, p=0,001).

Grupların biyokimyasal parametrelerinin kıyaslanması tablo4.3'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.3.**Grupların biyokimyasal parametrelerinin kıyaslanması

Değişkenler	Anti-TNF Grubu		NSAİİ Grubu		p
	Ort±SS	Medyan (Q1-Q3)	Ort±SS	Medyan (Q1-Q3)	
<b>TSH</b>	1,87 ± 1,25	1,81 (1,04-2,29)	1,92 ± 0,95	1,77 (1,2-2,24 )	0,657 <sup>‡</sup>
<b>Serbest T4</b>	0,92 ± 0,16	0,89 (0,82 -0,98)	0,89 ± 0,12	0,91 (0,81 -1)	0,408 <sup>§</sup>
<b>D vitamini</b>	17,12 ± 9,51	12 (10-22)	18,15 ± 9,62	15 (10 -24)	0,501 <sup>‡</sup>
<b>WBC</b>	8472,41± 2737,53	8050 (6520 -9680)	7378,13 ± 1799,95	7360 (5960 -8525)	0,051 <sup>‡</sup>
<b>LE#</b>	3231,9 ± 3149,2	2705 (2140-3380)	2337,71 ± 726,51	2290 (1885 -2660)	0,006 <sup>*‡</sup>
<b>CRP</b>	6,45 ± 9,02	4 (1 -8)	6,29 ± 5,93	4 (2 -9)	0,493 <sup>‡</sup>
<b>Sedimentasyon</b>	23,38 ± 17,6	20,5 (11 -31)	18,46 ± 9,64	17 (12,5 -25)	0,298 <sup>‡</sup>
<b>Tedavi öncesi TSH</b>	1,86 ± 1,64	1,35 (1,1-2,2)	1,82±0,85	1,7 (1,4 -2,3)	0,921 <sup>§</sup>
<b>Tedavi öncesi T4</b>	1,11 ± 0,27	1,2 (0,9 -1,2)	0,87±0,18	0,9 (0,7 -1)	0,009 <sup>*‡</sup>

(Devam ediyor)

**Tablo 4.3. (Devam)** Hastaların biyokimyasal parametrelerinin kıyaslanması

Değişkenler	Anti-TNF Grubu		NSAİİ Grubu		p
	Ort±SS	Medyan (Q1-Q3)	Ort±SS	Medyan (Q1-Q3)	
Tedavi öncesi WBC	8771,23 ± 2440,5	8400 (6950 -10370)	8035,37±2101,1	7520 (6800 -9390)	0,122 <sup>§</sup>
Tedavi öncesi LE#	2528,04 ± 879,19	2460 (1835 -3085)	2280,73 ± 661,14	2150 (1890 -2690)	0,133 <sup>§</sup>

\*p<0,05; ‡: Mann-Whitney U test, §: Student's t-test. LE#: Lenfosit, WBC: Lökosit

Çalışma gruplarının TSH, serbestT4, D vitamini, lökosit (WBC), CRP, SED; tedavi öncesi TSH, WBC ve lenfosit (LE#) değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır(p>0,05). Çalışma gruplarının tedavi altında lenfosit değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur, anti-TNF tedavi alanların LE# değerleri NSAİİ alan gruba göre daha yüksektir(p=0,006). Ayrıca gruplar arasında tedavi öncesi FT4 değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur, anti- TNF tedavi alanların tedavi öncesi FT4 değerleri NSAİİ alan gruba göre daha yüksek saptanmıştır(p=0,009).

Grupların anti-TPO ve Tiroid USG bulgularının karşılaştırılması Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.4.** Grupların anti-TPO değeri ve Tiroid USG bulgularının karşılaştırılması

Değişkenler		Anti-TNF Grubu	NSAİİ Grubu	p
		N (%)	N (%)	
Anti TPO	Pozitif	2 (3,45)	2 (4,17)	0,847
	Negatif	56 (96,55)	46 (95,83)	
Nodül	Var	26 (44,83)	21 (43,75)	0,911
	Yok	32 (55,17)	27 (56,25)	

(Devam ediyor)

**Tablo 4.4.(Devam)** Grupların anti-TPO değeri ve Tiroid USG bulgularının karşılaştırılması

Değişkenler		Anti-TNF Grubu	NSAİİ Grubu	p
		N (%)	N (%)	
Nodül Sayısı	Tekli	8 (30,8)	13 (61,9)	0,033*
	Çoklu	18 (69,2)	8 (38,1)	
Nodül ekojenitesi	Hipo	9 (34,62)	8 (38,1)	0,848
	İzo	5 (19,23)	5 (23,81)	
	Hiper	0 (0)	0 (0)	
	Karışık	12 (46,15)	8 (38,1)	
Tiroid Bezi Yapısı	Homojen	23 (39,66)	24 (50)	0,286
	Heterojen	35 (60,34)	24 (50)	
Nodül boyutu	<1cm	11 (44)	17 (80,95)	0,011*
	≥1cm	14 (56)	4 (19,05)	

\*p<0,05; Ki-kare testi

Gruplarda anti-TPO pozitifliği, nodül varlığı, nodül ekojenitesi ve tiroid bezi yapısı arasında fark bulunmamıştır (p>0,05).Gruplarda nodül sayısı açısından fark saptanmıştır (p=0,033). Anti-TNF tedavi alan grupta çoklu nodüle sahip hasta sayısı, NSAİİ tedavi alan gruptaki çoklu nodüle sahip hasta sayısından fazladır. Anti-TNF grubunda TN boyutları daha büyük bulunmuştur (p=0,011).Anti-TNF grubunda ≥1 cm nodül sayısı, NSAİİ grubundaki ≥1cm nodül sayısından fazla saptanmıştır.

Anti-TNF grubunda tedavi öncesi ve sırasındaki TSH ve FT4 değerlerinin karşılaştırılması tablo 4.5'te gösterilmiştir. Anti-TNF grubunda; tedavi öncesi ve sırasındaki TSH arasında farklılık bulunmamıştır (p=0,139). Anti-TNF grubunda; tedavi öncesi ve sırasındaki FT4 değerleri arasında fark saptanmamıştır (p=0,074).

**Tablo 4.5.** Anti-TNF alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sırasında bakılan TSH ve FT4 değerlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Anti TNF grubu			
	N	Ort±SS	Medyan (Q1-Q3)	p
<b>TSH</b>	30	2,20±1,32	1,99(1,20-2,70)	0,139
<b>Tedavi Öncesi TSH</b>	30	1,86±1,64	1,35(1,10-2,20)	
<b>FT4</b>	16	0,98±0,16	0,94(0,87-1,07)	0,074
<b>Tedavi Öncesi FT4</b>	16	1,11±0,27	1,20(0,90-1,20)	

\*p<0,05; Wilcoxon testi

NSAİİ alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sırasında bakılan TSH ve FT4 değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.6 'da gösterilmiştir.

**Tablo 4.6.** NSAİİ alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sırasında bakılan TSH ve FT4 değerlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	NSAİİ grubu			
	N	Ort±SS	Medyan (Q1-Q3)	p
<b>TSH</b>	21	1,86±0,86	1,80(1,31-2,09)	0,835
<b>Tedavi Öncesi TSH</b>	21	1,82±0,85	1,70(1,40-2,30)	
<b>FT4</b>	11	0,85±0,13	0,84(0,79-0,96)	0,838
<b>Tedavi Öncesi FT4</b>	11	0,87±0,18	0,90(0,70-1,00)	

\*p<0,05; Wilcoxon testi

NSAİİ tedavisi alan hasta grubunda; tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki TSH değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,835). Ayrıca tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki FT4 değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,838).

Grupların tiroidbezi hacimlerinin karşılaştırılması Tablo 4.7 'de gösterilmiştir. Gruplar arasında tiroidbezi hacimleri karşılaştırıldığında gruplar arasında fark bulunmamıştır( $p>0,518$ ).

**Tablo 4.7.** Grupların tiroidbezi hacimlerinin karşılaştırılması

	Anti-TNF Grubu		NSAİİ Grubu		p
	Ort±SS	Medyan (Q1-Q3)	Ort±SS	Medyan (Q1-Q3)	
<b>TiroidBezi Hacmi</b>	16,81±9,70	14 (11-20)	14,77±5,22	13,50 (11-17)	0,518

\* $p<0,05$ ; Mann-Whitney U Testi

Grupların D vitamini düzeyi ve nodül varlığının karşılaştırılması Tablo 4.8'de gösterilmiştir. Çalışma gruplarının D vitamini düzeyleri ile nodül varlığı arasında bir ilişki görülmemiştir( $p=0,327$ ).

**Tablo 4.8.** Hastaların D vitamini düzeyi ve nodül varlığının karşılaştırılması

		D vitamini				p
		<20 IU		>20 IU		
		n	N %	n	N %	
<b>Nodül</b>	<b>Var</b>	22	44	14	56	0,327
	<b>Yok</b>	28	56	11	44	

\* $p<0,05$ ; Ki-kare testi

Grupların HLA-B27 sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 4.9' da gösterilmiştir. Anti-TNF ve NSAİİ gruplarının HLA-B27 sonuçları arasında bir ilişki bulunmamıştır( $p=0,684$ ).

**Tablo 4.9.**Grupların HLA-B27 sonuçlarının karşılaştırılması

		Anti-TNF grubu		NSAİİ Grubu		p
		n	N %	n	N %	
HLA B27	Pozitif	12	33,3	11	28,9	0,684
	Negatif	24	66,7	27	71,1	

\*p<0,05; Ki-kare testi

Çalışma gruplarının tedavi öncesi BASDAI hastalık aktivite skorları ve aktivite skorlarının karşılaştırılması Tablo 4.10 da verilmiştir.

**Tablo 4.10.** Çalışma gruplarının tedavi öncesi hastalık aktivite skorları ve aktivite skorlarının karşılaştırılması

	Anti-TNF Grubu			NSAİİ Grubu			p
	N	Ort± SS	Medyan (Q1-Q3)	N	Ort ±SS	Medyan (Q1-Q3)	
Aktivite Skoru	55	4,08 ±1,49	4,30 (3,00-4,90)	15	4,93 ±0,89	5,20 (4,80-5,50)	0,038*§
Tedavi Öncesi Aktivite Skoru	55	7,47 ±0,52	7,50 (7,20-7,80)	15	7,41 ±0,71	7,50 (7,10-7,90)	0,773‡

\*p<0,05; ‡: Mann-Whitney U test, §: Student's t-test

Gruplar arasında tedavi öncesi aktivite skorları açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak çalışma grupları arasında aktivite skorları açısından anlamlı fark bulunmuştur (p<0,05). NSAİİ alan hastaların aktivite skorları anti-TNF alan hastaların aktivite skorundan daha yüksek bulunmuştur.

Grupların TİİAB endikasyonu açısından karşılaştırılması Tablo 4.11'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.11.** Grupların TİİAB endikasyonu açısından karşılaştırılması

		Anti-TNF Grubu		NSAİİ Grubu		p
		n	N %	n	N %	
TİİAB Endikasyonu	Var	20	34,5	8	16,7	0,038*
	Yok	38	65,5	40	83,3	

\*p<0,05; Ki-kare testi

Gruplar arasında TİİAB endikasyonu olan nodüle sahip hasta sayıları arasında fark saptanmış olup anti-TNF alan grupta NSAİİ alan gruba göre TİİAB endikasyonu olan nodüle sahip hasta sayısı daha fazlabulunmuştur(p=0,038). Anti-TNF grubunda 4, NSAİİ grubunda 4 kişiye TİİAB yapılmış olup, hastaların hiçbirinde malignite saptanmadı.

Hastalık tanı yaşı ve tiroid hacmi arasındaki ilişki Tablo 4.12 'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.12.**Hastalık tanı yaşı ve tiroid hacmi arasındaki ilişki

		Tanı Yaşı	Tiroid Hacmi
Tanı Yaşı	Korelasyon katsayısı	1,000	0,209*
	p	.	0,031*
	N	106	106
Tiroid Hacmi	Korelasyon katsayısı	0,209*	1,000
	p	0,031*	.
	N	106	106

\*p<0,05; Spearman korelasyon analizi

Hastalık tanı yaşı ile tiroid hacmi arasında aynı yönlü bir ilişki görülmüştür (p=0,031, r=0,209). Tanı yaşı arttıkça tiroid hacmi artmaktadır.

**Tablo 4.13.**Hastalık tanı yaşı ile TN varlığı arasındaki ilişki

<b>TİROİD NODÜLÜ</b>							
<b>Var</b>				<b>Yok</b>			
	<b>N</b>	<b>Ort±SS</b>	<b>Medyan (Q1-Q3)</b>	<b>N</b>	<b>Ort±SS</b>	<b>Medyan (Q1-Q3)</b>	<b>p</b>
<b>Tanı Yaşı</b>	47	8,38±4,61	10,00 (4,00-13,00)	59	6,95±4,51	7,00 (2,00-10,00)	0,085

\*p<0,05; Mann-Whitney U test

Hastalık tanı yaşı ile TN varlığı arasındaki ilişki tablo 4.13'te gösterilmiş olup, anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p=0,085).

Anti- TNF grubunda HLA B-27 sonucunun TİİAB endikasyonu ile ilişkisi Tablo 4.14 'te gösterilmiş olup aralarında ilişki saptanmamıştır (p=0,220).

**Tablo 4.14.**Anti- TNF grubunda HLA B-27 ile TİİAB endikasyonu ilişkisi

<b>Anti – TNF Grubu</b>						
		<b>TİİAB Endikasyonu</b>				<b>p</b>
		<b>Var</b>		<b>Yok</b>		
		<b>N</b>	<b>N %</b>	<b>N</b>	<b>N %</b>	
<b>HLA B-27</b>	<b>Pozitif</b>	6	46,2	6	26,1	0,220
	<b>Negatif</b>	7	53,8	17	73,9	

\*p<0,05; Ki-kare testi

NSAİİ grubunda HLA B-27 sonucunun TİİAB endikasyonu ile ilişkisi Tablo 4.15 'te gösterilmiş olup aralarında ilişki saptanmamıştır (p=0,559).

**Tablo 4.15.**NSAİİ grubunda HLA B-27 sonucunun TİİAB endikasyonu ile ilişkisi

<b>NSAİİ Grubu</b>						
		<b>TİİAB Endikasyonu</b>				<b>p</b>
		<b>Var</b>		<b>Yok</b>		
		<b>N</b>	<b>N %</b>	<b>N</b>	<b>N %</b>	
<b>HLA B-27</b>	<b>Pozitif</b>	2	40,0	9	27,3	0,559
	<b>Negatif</b>	3	60,0	24	72,7	

\*p<0,05; Ki-kare testi

## 5. TARTIŞMA

TNF; aktif monositler, makrofajlar ve T hücreleri dahil olmak üzere çeşitli hücreler tarafından sentezlenen proinflamatuvar, çok fonksiyonlu bir sitokindir. Bu sitokin; nötrofillerin aktivasyonu, makrofaj ve NK'nin aktivasyonu, hücre adhezyonunu artırma ve enfektamakrofajların sitotoksitesinin indüklenmesi üzerinden etki gösterir (5, 6). Vücutta herhangi bir patojen olmamasına rağmen kronik inflamatuvar hastalıkları olan hastalarda aşırı miktarda TNF tespit edilmiştir. Bu nedenle, TNF'nin bu hastalıkların patogenezinde önemli olduğu ve tedavi hedefi olabileceği sonucuna varılmıştır(7). Erken transkripsiyonel çalışmalarda axSpA'lı hastalardan alınan sakroiliak eklem biyopsi örneklerinde TNF mRNA ve protein miktarlarının arttığı saptanmıştır (55). İlerleyen çalışmalar ile TNF inhibitörleri, NSAİİ'lere yetersiz yanıt veren veya intoleransı olan axSpA'lı hastaların tedavisinde temel tedavi ajanı haline gelmiştir(4).

Yapılan çeşitli çalışmalarda anti-TNF tedavisi esnasında sıklığı artan birçok durum saptanmıştır. Bunlar enfeksiyon insidansında artış, maligniteler, demiyelinizan sendromlar, konjestif kalp yetmezliğinin kötüleşmesi, immünojenisite, hepatotoksisite, hemolojik bozukluklar, infüzyon/enjeksiyon ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır (9).

Bizim çalışmamızda axSpA tanılı NSAİİ tedavisi alan 58 ve anti-TNF tedavisi alan 48 tane hasta incelenmiştir. Anti-TNF tedavisi alan hastaların 12'sinin Adalimumab, 12'sinin Etanercept, 12'sinin Golimumab, 12'sinin İnfiliksımab, 10'unun Sertolizumab kullandığı saptanmıştır.

Wallman ve ark yaptığı randomize kontrollü çalışmada anti-TNF tedavisi başlanan hastaların %63'ünün erkek olduğu ve erkeklerde kadınlara göre daha sık anti-TNF kullanıldığı bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada hastaların anti-TNF tedavisi başlamadan önce geçen ortalama hastalık süresinin 6 (2-11) yıl olduğu saptanmıştır(62). Bizim çalışmamızda da anti-TNF grubunda 37 (%63,79) kişi erkek iken NSAİİ grubunda 18 (%37,5) kişi erkek bulunmuş olup Anti-TNF tedavi alan hastalarda erkek cinsiyetin daha sık olduğu bulunmuştur (p=0,007). Anti-TNF grubunun yaş ortalaması 51,1 iken NSAİİ grubunda 43,17 saptanmış olup anti-TNF grubunda daha yüksek saptanmıştır (p=0,002). Buna ek olarak anti-TNF grubunun ortalama hastalık tanı yaşı

11,5 (1-16) yıl iken NSAİİ grubunda 4 (1-14) yıl saptanmış olup anti-TNF grubunda daha yüksek bulunmuştur (p=0,001).

Literatürde anti-TNF alan axSpA tanılı hastaların tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışma vardır. Bianchi ve ark yaptığı çalışmada AS iletiroid fonksiyon bozukluğu arasında bir ilişki bulunmamıştır. Fakat başka bir çalışmada AS tanılı hastalarda tiroid fonksiyon bozuklukları kontrol grubuna göre daha sık görülmüştür. Bu çalışmalarda hastaların aldığı tedavilerden bahsedilmemiştir (63, 64). Tarhan ve ark AS tanılı hastalarda yaptığı çalışmada anti-TNF alan hastalarda subklinik veya klinik bir hipo/hipertiroidi saptanmamıştır(12). İnflamatuvar bağırsak hastalığı tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada ise anti-TNF tedavisi sonrası TSH seviyeleri benzer saptanmış iken ft4 daha düşük bulunmuştur (65). Bizim çalışmamızda gruplar arasında TSH, ft4, tedavi öncesi TSH değerlerinde anlamlı farklılık görülmezken anti-TNF grubunun tedavi öncesi ft4 düzeyleri NSAİİ grubuna göre yüksek bulunmuştur (p=0,009). Ayrıca grupların kendi içindeki tedavi öncesi ve sonrası TSH ve ft4 düzeyleri arasında farklılık saptanmamıştır, hiçbir hastada tiroid fonksiyon bozukluğu bulunmamıştır.

WBC gibi birçok hemogram ile ilişkili parametreler dermatolojik hastalıklarda sistemik inflamasyona yanıt olarak değişiklikler görülür. Bunlar içinden lenfopeni, nötrofili sık olarak olarak saptanır(66). Gökmen ve ark NSAİİ ve anti-TNF alan AS tanılı hastalarda yaptığı çalışmada WBC değeri iki grupta da benzer bulunmuş olup, LE# değeri istatistiksel anlamlı olmamakla beraber anti-TNF alan grupta daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada SED, CRP değerleri ise NSAİİ alan grupta daha yüksek bulunmuştur(67). Bizim çalışmamızda gruplar arasında inflamasyon markerlarından WBC, CRP, SED, tedavi öncesi WBC ve tedavi öncesi LE# değerlerinde anlamlı farklılık görülmemiştir. Ancak anti-TNF tedavi alan grupta LE# değeri NSAİİ grubuna göre yüksek saptanmıştır(p=0,006).

Kesitsel çalışmalarda, D vitamini eksikliğinin axSpA hastalarında sık görüldüğü ve yapısal hasar ile ilişkili olduğu görülmüştür. Deneysel çalışmalar da D vitamininin SpA'da kritik öneme sahip moleküler yollara, özellikle de entezalen inflamasyon ve kemikleşmeye müdahale ettiği bulunmuştur. Ancak bu çalışmalarda axSpA hastalarının

vitamin D düzeyleri aldığı tedavilere göre kıyaslanmamıştır(68).Bizim çalışmamızda D vitamini değerleri gruplar arasında benzer bulunmuştur.

TN yüksek çözünürlüklü ultrasonların yaygınlaşmasıyla tanısı daha sık konulan tiroid lezyonlarıdır. Bu lezyonların önemi kanser riskinin bulunmasıdır. Yapılan çalışmalarda TN ile ilişkili çeşitli risk faktörleri bildirilmiştir. Bunlardan bazıları yaş, cinsiyet ve radyasyona maruz kalma öyküsü gibi değiştirilemeyen faktörler iken, değiştirilebilen faktörler olarak iyot alımı, sigara, alkol kullanımı, östrojen seviyeleri, obezite ve metabolik sendrom olarak saptanmıştır(69). Bolat ve ark yaptığı çalışmada sağlıklı kişilerde D vitamin eksikliğinin TN varlığı ile ilişkisi olduğu bulunmuştur (70). Başka bir çalışmada ise TN olan ve tiroid kanseri olan iki ayrı hasta grubunda sağlıklı kişilere göre vitamin D eksikliği açısından farklılık olmadığı saptanmıştır (71).Bizim çalışmamızda ise axSpA tanılı hastalarda D vitamini ile nodül varlığı arasında bir ilişki görülmedi.

Tarhan ve ark yaptığı çalışmada anti-TNF tedavi alan AS tanılı hastalarda anti-TPO düzeyi NSAİİ alanlara göre daha düşük bulunmuştur. Ayrıca bu araştırmada anti-TNF tedavisi ile TN varlığı arasında bir ilişki olmadığı görülmüştür (12). RA tanılı anti-TNF kullanan hastalarda yapılan bir çalışmada ise anti-TNF kullanımı ile anti-TPO düzeyleri arasında bir ilişki olmadığı bulunmuştur (72). Başka bir çalışmada anti-TNF tedavisi alan axSpA tanılı hastaların %10'unda TİİAB endikasyonu olan nodül saptanmış olup iki tane hastaya papillertiroid kanseri tanısı koyulmuştur. Anti-TNF almayan hastalarda ise TİİAB endikasyonu olan nodül görülmemiştir. Ek olarak, anti-TNF alan grupta TN'lerin istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla beraber daha fazla multipl olma eğiliminde olduğu (Anti-TNF grubunda %33, kontrol grubunda %0)saptanmıştır. Tiroidekojenitesi açısından ise gruplar arasında farklılık saptanmamıştır(57).Bizim çalışmamızda ise anti-TPO, TN varlığı, nodül ekojenitesi, tiroid bezi yapısı açısından gruplar arasında farklılık bulunmamakla birlikte TN sayısı ve nodül boyutu anti-TNF grubunda daha fazla saptanmıştır (p=0,033, p=0,011).Ayrıca anti-TNF grubunda TİİAB endikasyonu gerektiren nodül sayısının NSAİİ grubuna göre daha fazla olduğu bulunmuştur (p=0,038).Ek olarak anti-TNF grubunda 4, NSAİİ grubunda 4 kişiye TİİAB yapılmış olup hastaların hiçbirinde malignite saptanmadı.

Guatr, tiroid bezinin büyümesi olarak tanımlanır. Etiyolojisinde iyot eksikliği, sigara, doğal guatrojenler, selenyum eksikliği gibi sebepler yer alır(20). Bianchi ve ark yaptığı çalışmada AS tanılı hastalarda tiroid volümünün normal popülasyona göre daha fazla olduğu saptanmıştır (63). Bizim çalışmamızda tiroid bezi hacmi iki grup arasında benzer saptanmıştır. Ayrıca hastalık tanı yaşı ile nodül varlığı arasında bir ilişki saptanmamakla beraber tanı yaşı ile tiroid hacmi arasında aynı yönlü bir ilişki bulunmuştur ( $p=0,031$ ,  $r=0,209$ ). Hastalık süresi arttıkça tiroid hacminde artış görülmüştür.

Terlemez ve ark çalışmasında axSpA hastalarında yaptığı çalışmada anti-TNF kullanan ve kullanmayan grup arasında HLA-B27 pozitifliği açısından farklılık bulunmamıştır. Ayrıca bu çalışmada anti-TNF alan grupta hastalık aktivite skoru daha düşük saptanmıştır(57). Bizim çalışmamızda da gruplar arasında HLA-B27 pozitifliği açısından farklılık saptanmadı. HLA-B27 pozitifliği ile TİİAB endikasyonu gerektiren nodül varlığı arasında bir ilişki bulunmamıştır. Ek olarak gruplar arasında tedavi öncesi aktivite skorları benzer bulunmakla beraber anti-TNF grubunda aktivite skoru NSAİİ grubuna göre daha düşük saptanmıştır ( $p=0,038$ ).

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda; anti-TPO, TN varlığı açısından gruplar arasında farklılık bulunmamasıyla birlikte anti-TNF grubunda TN sayısı (soliter/multipl) daha fazla ve TN boyutu daha büyük saptandı. Ayrıca anti-TNF grubunda TİİAB endikasyonu gerektiren nodül sayısının NSAİİ grubuna göre daha fazla olduğu bulundu. Ek olarak hastalık yaşı ile tiroid hacmi arasında aynı yönlü bir ilişki saptandı. Bu sebeple anti-TNF alan axSpA hastalarının TN açısından USG ile araştırılması ve tiroid kanseri taramasının yapılması, bu hastalarda olası tiroid kanserinin erken tanınmasını sağlayabilir.

AxSpA tanılı hastalarda NSAİİ ve anti-TNF tedavisi alan hastalarda öncesi/sonrası TSH, fT4 değerleri incelendi ve sonuç olarak bu tedavilerin tiroid fonksiyonlarını etkilemediği bulundu.

AxSpA'da çeşitli organ tutulumlarında bir risk faktörü olan HLA-B27 pozitifliğinin TİİAB endikasyonu gerektiren nodül sayısı arasında bir ilişkisi olmadığı bulundu.

Anti-TNF alan grupta hastalık aktivitesinin daha düşük, LE#değerinin daha yüksek olduğu bulundu. Bunun nedeni NSAİİ tedavisine göre anti-TNF tedavisinin axSpA hastalarında daha etkin olması olabilir.

## 7.KAYNAKLAR

- 1.Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet* (London, England). 2017;390(10089):73-84.
- 2.Baraliakos X, Listing J, Fritz C, Haibel H, Alten R, Burmester GR, et al. Persistent clinical efficacy and safety of infliximab in ankylosing spondylitis after 8 years--early clinical response predicts long-term outcome. *Rheumatology* (Oxford, England). 2011;50(9):1690-9.
- 3.Carbone LD, Cooper C, Michet CJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Ankylosing spondylitis in Rochester, Minnesota, 1935-1989. Is the epidemiology changing? *Arthritis and rheumatism*. 1992;35(12):1476-82.
- 4.Danve A, Deodhar A. Treatment of axial spondyloarthritis: an update. *Nature reviews Rheumatology*. 2022;18(4):205-16.
- 5.Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Autoantibody production in patients treated with anti-TNF-alpha. *Expert review of clinical immunology*. 2008;4(2):275-80.
- 6.Furst DE, Wallis R, Broder M, Beenhouwer DO. Tumor necrosis factor antagonists: different kinetics and/or mechanisms of action may explain differences in the risk for developing granulomatous infection. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2006;36(3):159-67.
- 7.Wallis RS, Ehlers S. Tumor necrosis factor and granuloma biology: explaining the differential infection risk of etanercept and infliximab. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2005;34(5 Suppl1):34-8.
- 8.Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, NJ). 2019;71(10):1599-613.
- 9.Connor V. Anti-TNF therapies: a comprehensive analysis of adverse effects associated with immunosuppression. *Rheumatology international*. 2011;31(3):327-37.
- 10.Pham T, Bachelez H, Berthelot JM, Blacher J, Bouhnik Y, Claudepierre P, et al. TNF alpha antagonist therapy and safety monitoring. *Joint bone spine*. 2011;78 Suppl 1:15-185.
- 11.Allanore Y, Brémont C, Kahan A, Menkès CJ. Transient hyperthyroidism in a patient with rheumatoid arthritis treated by etanercept. *Clinical and experimental rheumatology*. 2001;19(3):356-7.
- 12.Tarhan F, Orük G, Niflioğlu O, Ozer S. Thyroid involvement in ankylosing spondylitis and relationship of thyroid dysfunction with anti-TNF  $\alpha$  treatment. *Rheumatology international*. 2013;33(4):853-7.
- 13.Miller FR. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngologic clinics of North America*. 2003;36(1):1-7, vii.
- 14.Braun EM, Windisch G, Wolf G, Hausleitner L, Anderhuber F. The pyramidal lobe: clinical anatomy and its importance in thyroid surgery. *Surgical and radiologic anatomy : SRA*. 2007;29(1):21-7.

15. Mohebati A, Shaha AR. Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations. *Clinical anatomy* (New York, NY). 2012;25(1):19-31.
16. Rousset B, Dupuy C, Miot F, Dumont J. Chapter 2 Thyroid Hormone Synthesis And Secretion. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Copyright © 2000-2023, MDText.com, Inc.; 2000.
17. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiological reviews*. 2014;94(2):355-82.
18. Inzerillo AM, Zaidi M, Huang CL. Calcitonin: the other thyroid hormone. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2002;12(9):791-8.
19. Ellis H. The clinical examination of the thyroid gland. *British journal of hospital medicine* (London, England : 2005). 2010;71(10):M148-9.
20. Knobel M. Etiopathology, clinical features, and treatment of diffuse and multinodular nontoxic goiters. *Journal of endocrinological investigation*. 2016;39(4):357-73.
21. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2012;18(6):988-1028.
22. Johnson JL, Felicetta JV. Hyperthyroidism: a comprehensive review. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*. 1992;4(1):8-14.
23. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet* (London, England). 2016;388(10061):2783-95.
24. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2008;22(6):901-11.
25. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, *Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. Ankara 2023. 123 p.
26. Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1955;15(10):1270-80.
27. Belfiore A, Giuffrida D, La Rosa GL, Ippolito O, Russo G, Fiumara A, et al. High frequency of cancer in cold thyroid nodules occurring at young age. *Acta endocrinologica*. 1989;121(2):197-202.
28. Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, Giuffrida D, Milazzo G, Lupo L, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *The American journal of medicine*. 1992;93(4):363-9.
29. Sriram U, Patacsil LM. Thyroid nodules. *Disease-a-month : DM*. 2004;50(9):486-526.
30. Bano G, Hodgson S. Diagnosis and Management of Hereditary Thyroid Cancer. Recent results in cancer research *Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer*. 2016;205:29-44.
31. Miller MC. The patient with a thyroid nodule. *The Medical clinics of North America*. 2010;94(5):1003-15.

- 32.Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* : official journal of the American Thyroid Association. 2016;26(1):1-133.
- 33.Lee JY, Baek JH, Ha EJ, Sung JY, Shin JH, Kim JH, et al. 2020 Imaging Guidelines for Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: Korean Society of Thyroid Radiology. *Korean journal of radiology*. 2021;22(5):840-60.
- 34.Giovanella L, Suriano S, Maffioli M, Ceriani L. 18FDG-positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) scanning in thyroid nodules with nondiagnostic cytology. *Clinical endocrinology*. 2011;74(5):644-8.
- 35.Grant EG, Tessler FN, Hoang JK, Langer JE, Beland MD, Berland LL, et al. Thyroid Ultrasound Reporting Lexicon: White Paper of the ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TIRADS) Committee. *Journal of the American College of Radiology : JACR*. 2015;12(12 Pt A):1272-9.
- 36.Baloch Z, LiVolsi VA. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytology (TBSRTC): From look-backs to look-ahead. *Diagnostic cytopathology*. 2020;48(10):862-6.
- 37.Bond D. Ankylosing spondylitis: diagnosis and management. *Nursing standard (Royal College of Nursing (Great Britain))* : 1987). 2013;28(16-18):52-9; quiz 60.
- 38.Sieper J, van der Heijde D, Landewé 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). *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(6):784-8.
- 39.D'Agostino MA, Olivieri I. Enthesitis. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2006;20(3):473-86.
- 40.Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewé R, van ver Tempel H, Mielants H, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003;62(2):127-32.
- 41.Ramiro S, van Tubergen A, Stolwijk C, van der Heijde D, Royston P, Landewé R. Reference intervals of spinal mobility measures in normal individuals: the MOBILITY study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(6):1218-24.
- 42.Chang JH, McCluskey PJ, Wakefield D. Acute anterior uveitis and HLA-B27. *Survey of ophthalmology*. 2005;50(4):364-88.
- 43.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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(1):65-73.
- 44.Souza AS, Jr., Müller NL, Marchiori E, Soares-Souza LV, de Souza Rocha M. Pulmonary abnormalities in ankylosing spondylitis: inspiratory and expiratory high-resolution CT findings in 17 patients. *Journal of thoracic imaging*. 2004;19(4):259-63.
- 45.Vilar MJ, Cury SE, Ferraz MB, Sesso R, Atra E. Renal abnormalities in ankylosing spondylitis. *Scandinavian journal of rheumatology*. 1997;26(1):19-23.
- 46.Chaudhary SB, Hullinger H, Vives MJ. Management of acute spinal fractures in ankylosing spondylitis. *ISRN rheumatology*. 2011;2011:150484.

47. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68 Suppl 2:ii1-44.
48. Raychaudhuri SP, Deodhar A. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. *Journal of autoimmunity*. 2014;48-49:128-33.
49. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, Landewé R, van der Heijde D, Baraliakos X, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(10):1520-7.
50. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64(5):1388-98.
51. Villaverde-García V, Cobo-Ibáñez T, Candelas-Rodríguez G, Seoane-Mato D, Campo-Fontecha PDD, Guerra M, et al. The effect of smoking on clinical and structural damage in patients with axial spondyloarthritis: A systematic literature review. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2017;46(5):569-83.
52. Lisowska B, Kosson D, Domaracka K. Lights and shadows of NSAIDs in bone healing: the role of prostaglandins in bone metabolism. *Drug design, development and therapy*. 2018;12:1753-8.
53. Karmacharya P, Duarte-Garcia A, Dubreuil M, Murad MH, Shahukhal R, Shrestha P, et al. Effect of Therapy on Radiographic Progression in Axial Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2020;72(5):733-49.
54. Melo AT, Campanilho-Marques R, Fonseca JE. Golimumab (anti-TNF monoclonal antibody): where we stand today. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2021;17(6):1586-98.
55. Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H, et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis and rheumatism*. 1995;38(4):499-505.
56. Golmia R, Scheinberg M. Infliximab use and sequential occurrence of autoantibodies and neoplasia in a patient with spondyloarthritis. *Revista brasileira de reumatologia*. 2010;50(6):723-6.
57. Terlemez R, Akgün K, Palamar D, Boz S, Sarı H. The clinical importance of the thyroid nodules during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with axial spondyloarthritis. *Clinical rheumatology*. 2017;36(5):1071-6.
58. Chen K, Wei Y, Sharp GC, Braley-Mullen H. Decreasing TNF-alpha results in less fibrosis and earlier resolution of granulomatous experimental autoimmune thyroiditis. *Journal of leukocyte biology*. 2007;81(1):306-14.
59. Raterman HG, Jamnitski A, Lems WF, Voskuyl AE, Dijkmans BA, Bos WH, et al. Improvement of thyroid function in hypothyroid patients with rheumatoid arthritis after 6 months of adalimumab treatment: a pilot study. *The Journal of rheumatology*. 2011;38(2):247-51.

60. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2023;82(1):19-34.
61. 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. *The Journal of rheumatology*. 1994;21(12):2286-91.
62. Wallman JK, Jöud A, Olofsson T, Jacobsson LTH, Bliddal H, Kristensen LE. Work disability in non-radiographic axial spondyloarthritis patients before and after start of anti-TNF therapy: a population-based regional cohort study from southern Sweden. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2017;56(5):716-24.
63. Bianchi G, Marchesini G, Zoli M, Falasconi MC, Iervese T, Vecchi F, et al. Thyroid involvement in chronic inflammatory rheumatological disorders. *Clinical rheumatology*. 1993;12(4):479-84.
64. Peluso R, Lupoli GA, Del Puente A, Iervolino S, Bruner V, Lupoli R, et al. Prevalence of thyroid autoimmunity in patients with spondyloarthropathies. *The Journal of rheumatology*. 2011;38(7):1371-7.
65. Paschou SA, Palioura E, Kothonas F, Myroforidis A, Loi V, Poulou A, et al. The effect of anti-TNF therapy on thyroid function in patients with inflammatory bowel disease. *Endocrine journal*. 2018;65(11):1121-5.
66. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratislavske lekarske listy*. 2001;102(1):5-14.
67. Gökmen F, Akbal A, Reşorlu H, Gökmen E, Güven M, Aras AB, et al. Neutrophil-Lymphocyte Ratio Connected to Treatment Options and Inflammation Markers of Ankylosing Spondylitis. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2015;29(4):294-8.
68. Guillot X, Prati C, Wendling D. Vitamin D and spondyloarthritis. *Expert review of clinical immunology*. 2014;10(12):1581-9.
69. Fan J, Fu S, Chen X, Li Y, Zhao Y, Lv F, et al. Thyroid nodules and its association with vitamin D in centenarians. *Experimental gerontology*. 2022;161:111730.
70. Bolat H, Erdoğan A. Benign nodules of the thyroid gland and 25-hydroxy-vitamin D levels in euthyroid patients. *Annals of Saudi medicine*. 2022;42(2):83-8.
71. Laney N, Meza J, Lyden E, Erickson J, Treude K, Goldner W. The Prevalence of Vitamin D Deficiency Is Similar between Thyroid Nodule and Thyroid Cancer Patients. *International journal of endocrinology*. 2010;2010:805716.
72. Elkayam O, Burke M, Vardinon N, Zakut V, Yitzhak RB, Paran D, et al. Autoantibodies profile of rheumatoid arthritis patients during treatment with infliximab. *Autoimmunity*. 2005;38(2):155-60.