T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUK ROMATOLOJİ HASTALARINDA TİROİD FONKSİYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Rümeysa AYSİN SAKA

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2026

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUK ROMATOLOJİ HASTALARINDA TİROİD FONKSİYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Rümeysa AYSİN SAKA

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Yelda BİLGİNER

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2026

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. Yelda BİLGİNER danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazdığımı beyan ederim.

Dr. Rümeysa AYSİN SAKA

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanması, yürütülmesi ve tamamlanması sürecinde bilgi birikimi, akademik rehberliği, sabrı ve desteğiyle bana yol gösteren; bilimsel düşünme becerimin gelişmesine önemli katkılar sunan değerli tez danışmanım Prof. Dr. Yelda BİLGİNER'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin endokrinoloji boyutunun oluşturulması, değerlendirilmesi ve olgunlaşması sürecinde bilgi birikimi, klinik deneyimi ve titiz akademik yaklaşımıyla çalışmama büyük katkı sağlayan; tüm yoğunluğuna rağmen desteğini, ilgisini ve yol göstericiliğini her zaman hissettiren saygıdeğer Prof. Dr. Zeynep Alev ÖZÖN'e gönülden teşekkür ederim.

Tez çalışmamın istatistiksel analizlerini gerçekleştiren ve sonuçların değerlendirilmesine katkı sağlayan Biyoistatistik Anabilim Dalından Arş. Gör. Hanife AVCI YÖN'e teşekkür ederim.

Başta Çocuk Romatoloji ve Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalları olmak üzere, uzmanlık eğitimime katkıda bulunan Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalının tüm öğretim üyelerine, uzman hekimlerine ve sağlık çalışanlarına teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca zorlukları ve güzel anları paylaştığım asistan arkadaşlarıma ve çalışma arkadaşlarıma gönülden teşekkür ederim.

Hayatım boyunca sevgi, emek ve fedakârlıklarıyla bana güç veren annem Mürüvvet AYSİN'e, babam Harun AYSİN'e ve kardeşim Dr. Ömer Faruk AYSİN'e; bu süreçte sabrı ve anlayışıyla her zaman yanımda olan sevgili eşim Samed SAKA'ya ve desteklerini esirgemeyen kıymetli ailesine sonsuz sevgi ve minnetlerimi sunarım.

Dr. Rümeysa AYSİN SAKA

Ankara, 2026

ÖZET

Aysin Saka R., Çocuk Romatoloji Hastalarında Tiroid Fonksiyonunun Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara, 2026. Juvenil idiyopatik artrit (JİA), çocukluk çağının en sık görülen kronik romatizmal hastalığıdır. İnflamasyon, otoimmün yatkınlık ve sitokin aracılı immün-endokrin etkileşimler nedeniyle JİA'da tiroid değerlendirmesi klinik önem taşır. Bu çalışmada, anti-tümör nekroz faktör (anti-TNF) tedavisinin tiroid fonksiyonları ve otoimmünitesi üzerindeki olası etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı. Retrospektif, tek merkezli çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Çocuk Romatoloji Bilim Dalında izlenen 120 JİA hastası dahil edildi. Hastaların 67'si en az altı ay anti-TNF tedavisi almış, 53'ü almamıştı. Tiroid ve inflamasyon parametreleri tedavi öncesi ve sonrası grup içinde ve gruplar arasında değerlendirildi. Anti-TNF almayanlarda son ölçüm 'tedavi sonrası', varsa en az altı ay önceki ölçüm 'tedavi öncesi' olarak kabul edildi. Tedavi öncesi tiroid parametreleri gruplar arasında benzerdi. Tedavi sonrası tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikor düzeyleri gruplar arasında benzerken, tiroglobulin düzeyi anti-TNF alanlarda daha düşüktü (13,80 ve 17,80 ng/mL; p=0,010). sT4 iki grupta azaldı (her ikisi için p<0,001), hiçbir hastada sT4 referans altına düşmedi. Tiroid parametrelerinin yüzde değişimleri gruplar arasında benzerdi (tüm p>0,05). Anti-TNF alanlarda C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) azaldı (her ikisi için p<0,001). Tedavi sonrası TSH ≥5 mIU/L oranı anti-TNF almayanlarda daha yüksek olsa da fark anlamlı değildi (%11,3 ve %3,0; p=0,136). Anti-TNF tedavisinin JİA'da tiroid fonksiyonları veya otoimmünitesine belirgin olumsuz etkisini destekleyen tutarlı bulgu saptanmadı. Bu sonuçlar, tiroid izleminin yalnızca anti-TNF kullanımına göre değil; klinik bulgular, hastalık aktivitesi, otoimmünite öyküsü ile laboratuvar verileri doğrultusunda bireyselleştirilebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Juvenil idiyopatik artrit, anti-TNF, tiroid fonksiyonu, tiroid otoimmünitesi, tiroglobulin.

ABSTRACT

Aysin Saka R., Evaluation of Thyroid Function in Pediatric Rheumatology Patients. Hacettepe University Faculty of Medicine, Specialty Thesis in Pediatrics. Ankara, 2026. Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common chronic rheumatic disease of childhood. Inflammation, autoimmune predisposition, and cytokine-mediated immune–endocrine interactions underscore the clinical importance of thyroid evaluation in JIA. This study aimed to evaluate the potential effects of anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) therapy on thyroid function and autoimmunity. This retrospective, single-center study included 120 patients with JIA followed at the Division of Pediatric Rheumatology, Hacettepe University. Of these, 67 had received anti-TNF therapy for at least six months, whereas 53 had not. Thyroid and inflammatory parameters were compared within and between groups at pre- and post-treatment time points. In patients not receiving anti-TNF therapy, the latest measurement was designated as "post-treatment," and an available measurement obtained at least six months earlier as "pre-treatment." Baseline thyroid parameters were comparable between groups. At follow-up, thyroid function tests and thyroid autoantibody levels were comparable between groups, whereas thyroglobulin levels were lower in the anti-TNF group (13.80 vs. 17.80 ng/mL; $p=0.010$). Free thyroxine (fT4) levels decreased in both groups ($p<0.001$ for both), but no patient had an fT4 level below the reference range. Percentage changes in thyroid parameters were comparable between groups (all $p>0.05$). C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) decreased in the anti-TNF group ($p<0.001$ for both). Although the proportion of patients with thyroid-stimulating hormone (TSH) ≥5 mIU/L at follow-up was higher in the non-anti-TNF group, the difference was not statistically significant (11.3% vs. 3.0%; $p=0.136$). No consistent findings supporting a significant adverse effect of anti-TNF therapy on thyroid function or autoimmunity in JIA were identified. These findings suggest that thyroid monitoring may be individualized based on clinical findings, disease activity, history of autoimmunity, and laboratory results rather than anti-TNF use alone.

Keywords: Juvenile idiopathic arthritis, anti-TNF, thyroid function, thyroid autoimmunity, thyroglobulin.

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN iii
TEŞEKKÜR iv
ÖZET v
ABSTRACT vi
İÇİNDEKİLER vii
SİMGELER VE KISALTMALAR x
TABLOLAR xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. Juvenil İdiyopatik Artritin Tanımı ve Sınıflandırılması 4
2.2. Juvenil İdiyopatik Artritin Epidemiyolojisi 5
2.3. Juvenil İdiyopatik Artritin Etiyolojisi ve Etiyopatogenezi 6
2.4. Juvenil İdiyopatik Artrit Alt Tiplerinin Klinik Özellikleri 8
2.4.1. Oligoartiküler JİA 8
2.4.2. RF Negatif Poliartiküler JİA 8
2.4.3. RF Pozitif Poliartiküler JİA 9
2.4.4. Juvenil Psöriatik Artrit 9
2.4.5. Entezit İlişkili Artrit 10
2.4.6. Sistemik JİA 10
2.4.7. Sınıflandırılamayan JİA 11
2.4.8. Eklem Dışı Bulgular ve Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi 12
2.5. Juvenil İdiyopatik Artritte Tedavi Yaklaşımları 13
2.6. Biyolojik Tedaviler ve Anti-TNF Ajanlar 14
2.6.1. TNF-α'nın İmmünolojik Rolü 15
2.6.2. Anti-TNF Ajanların Temel Özellikleri 15
2.7. Tiroid Bezinin Yapısı, Fizyolojisi ve Fonksiyon Testleri 18
2.8. Tiroid Otoimmünitesi ve Çocukluk Çağında Otoimmün Tiroid Hastalıkları 19
2.9. Juvenil İdiyopatik Artrit ve Tiroid Otoimmünitesi 20
2.10. TNF-α, Anti-TNF Tedaviler ve Tiroid Üzerine Olası Etkiler 22

2.11. Genel Değerlendirme: JİA, Anti-TNF Tedavi ve Tiroid İlişkisi 24
3. GEREÇ VE YÖNTEM 26
3.1. Çalışmanın Tasarımı, Yeri ve Zamanı 26
3.2. Çalışma Grupları 26
3.3. Dahil Etme Kriterleri 27
3.4. Dışlama Kriterleri 27
3.5. Hasta Seçimi ve Dışlanan Hastalar 28
3.6. JİA Alt Tiplerinin Sınıflandırılması 29
3.7. Değerlendirilen Değişkenler 29
3.8. İnflamasyon Belirteçlerinin Değerlendirilmesi 30
3.9. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi 30
3.10. Farmakolojik Tedavilerin Değerlendirilmesi 31
3.11. Tiroid Fonksiyonları ve Tiroid Otoimmünitesinin Değerlendirilmesi 32
3.12. Etik Kurul Onayı 34
3.13. İstatistiksel Analiz 35
4. BULGULAR 37
4.1. Demografik, Klinik ve İmmünolojik Özellikler 37
4.2. Anti-TNF Tedavi Durumu ve İlaç Kullanımının Dağılımı 41
4.3. Tedavi Öncesi TSH Ölçümü Bulunan Hastalarda İlaç Kullanımının Dağılımı 43
4.4. Tedavi Başlangıcından Tiroid Panelinin Değerlendirilmesine Kadar Geçen Süre 44
4.5. Anti-TNF Alan ve Almayan Hastalarda Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması 45
4.6. Anti-TNF Tedavisine Göre TSH Kategorilerinin Dağılımı 50
4.7. Anti-TNF Alt Tiplerine Göre Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması 51
4.8. Çok Değişkenli Doğrusal Regresyon Analizi 52
4.9. Duyarlılık Analizi 53
5. TARTIŞMA 56
5.1. Çalışmanın Ana Bulgularının Yorumu 56
5.2. Demografik ve Klinik Özelliklerin Literatürle Karşılaştırılması 57
5.3. Tedavi Dağılımlarının Değerlendirilmesi 58
5.4. Tiroid Paneli Bulgularının Yorumu 59

5.5. Anti-TNF Ajan Alt Tipleri, Grup İçi Değişimler ve Alt Grup Analizleri 61
5.6. Çok Değişkenli Doğrusal Regresyon Analizi Bulgularının Yorumu 62
5.7. TSH Yüksekliği ve Klinik Çıkarımlar 64
5.8. Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Sınırlılıkları 65
6. SONUÇLAR 68
7. KAYNAKLAR 73
8. EKLER 90
EK-1: Hastalık Aktivite Ölçümleri 90
EK-2: Etik Kurul Onayı 92

SİMGELER VE KISALTMALAR

% : Yüzde
< : Küçüktür
> : Büyüktür
≤ : Küçük veya eşittir
≥ : Büyük veya eşittir
± : Ortalama ± standart sapma gösterimi
β : Standardize regresyon katsayısı
ANA : Antinükleer antikor
Anti-CCP : Anti-siklik sitrüline peptid antikoru
anti-dsDNA : Anti-çift sarmallı DNA antikoru
Anti-Tg : Anti-tiroglobulin antikoru
Anti-TNF : Anti-tümör nekroz faktörü
Anti-TPO : Anti-tiroid peroksidaz antikoru
B : Standardize edilmemiş regresyon katsayısı
BASDAI : Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
ÇAA : Çeyrekler arası aralık
CD4+ : CD4 yüzey belirteci pozitif T hücresi
CRP : C-reaktif protein
CTLA-4 : Sitotoksik T lenfosit ilişkili protein 4
CV : Varyasyon katsayısı
DMARD : Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç
EİA : Entezit ilişkili artrit
ESH : Eritrosit sedimantasyon hızı
F : F test istatistiği
GA : Güven aralığı
HLA : İnsan lökosit antijeni
HLA-B27 : İnsan lökosit antijeni B27
HSP : Henoch-Schönlein purpurası / IgA vasküliti
IFN-γ : İnterferon gama
IgA : İmmünoglobulin A
IL : İnterlökin
ILAR : International League of Associations for Rheumatology
IU/mL : Uluslararası ünite/mililitre
İBH : İnflamatuvar bağırsak hastalığı
JADAS : Juvenile Arthritis Disease Activity Score
JADAS-27 : 27 eklemli Juvenile Arthritis Disease Activity Score
JAK : Janus kinaz

JİA : Juvenil idiyopatik artrit
JNK : c-Jun N-terminal kinaz
JPsA : Juvenil psöriatik artrit
LACC1/FAMIN : Laccase domain containing 1 (FAMIN) geni
MAPK : Mitogen-activated protein kinase
mg/L : Miligram/litre
mIU/L : Mili-internasyonel ünite/litre
mm/saat : Milimetre/saat
MTX : Metotreksat
n : Hasta sayısı
NF-κB : Nuclear factor kappa B
ng/mL : Nanogram/mililitre
NSAİİ : Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
p : İstatistiksel anlamlılık değeri
pmol/L : Pikomol/litre
PTPN22 : Protein tirozin fosfataz nonreseptör tip 22 geni
Q1 : Birinci çeyrek (25. persentil)
Q3 : Üçüncü çeyrek (75. persentil)
RANK : Receptor activator of nuclear factor kappa B
RANKL : Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand
RF : Romatoid faktör
R^2 : Belirlilik katsayısı
SH : Standart hata
sJADAS : Systemic Juvenile Arthritis Disease Activity Score
sJİA : Sistemik juvenil idiyopatik artrit
SPSS : Statistical Package for the Social Sciences
sT3 : Serbest triiyodotironin
sT4 : Serbest tiroksin
STAT4 : Sinyal iletici ve transkripsiyon aktivatörü 4 geni
Tg : Tiroglobulin
Th1 : Tip 1 T yardımcı hücresi
Th17 : Tip 17 T yardımcı hücresi
TNF : Tümör nekroz faktörü
TNF-α : Tümör nekroz faktörü alfa
TNFR1 : Tümör nekroz faktörü reseptörü 1
TNFR2 : Tümör nekroz faktörü reseptörü 2
TSH : Tiroid uyarıcı hormon
V : Cramér's V etki büyüklüğü

TABLOLAR

Tablo		Sayfa
2.1.	ILAR sınıflandırmasına göre juvenil idiyopatik artrit alt tipleri	5
2.2.	JİA tedavisinde kullanılan başlıca ilaç grupları	14
2.3.	JİA'da kullanılan başlıca anti-TNF ajanların temel özellikleri	17
2.4.	Anti-TNF tedaviler, tiroid fonksiyonu ve tiroid otoimmünitesi ile ilişkili başlıca çalışmaların özeti	23
3.1.	Hasta seçimi ve dışlanma nedenleri	28
3.2.	Tiroid parametrelerinin ölçümünde kullanılan kitlerin analitik performans özellikleri	32
3.3.	Tiroid parametreleri için kullanılan laboratuvar referans aralıkları	33
4.1.	Çalışma popülasyonunun temel demografik, klinik ve immünolojik özellikleri (n=120)	38
4.2.	Anti-TNF tedavisi alan ve almayan hastaların temel demografik, klinik ve immünolojik özelliklerinin karşılaştırılması	40
4.3.	Anti-TNF tedavi durumunun ve kullanılan anti-TNF ajanlarının dağılımı	41
4.4.	Anti-TNF tedavi durumuna göre ilaç kullanım kombinasyonlarının karşılaştırılması	42
4.5.	Anti-TNF tedavi durumuna göre ilaç bazında kullanım sıklıklarının karşılaştırılması	43
4.6.	Tedavi öncesi TSH ölçümü bulunan hastalarda kan örneği alındığı sıradaki ilaç kullanım dağılımı (n=102)	44
4.7.	Anti-TNF tedavi durumuna göre tedavi başlangıcından tiroid panelinin değerlendirilmesine kadar geçen sürenin karşılaştırılması	45
4.8.	Anti-TNF tedavisi alan ve almayan hastalarda tedavi öncesi laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	46
4.9.	Anti-TNF tedavisi alan ve almayan hastalarda tedavi sonrası laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	47
4.10.	Anti-TNF tedavisi alan ve almayan hastalarda laboratuvar parametrelerinin tedavi öncesi ve sonrası grup içi karşılaştırılması	48
4.11.	Anti-TNF tedavisi alan ve almayan hastalarda tiroid parametrelerinin yüzde değişimlerinin karşılaştırılması	49
4.12.	Anti-TNF tedavi durumuna göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası TSH kategorilerinin dağılımı	50

4.13. Anti-TNF ajan alt tiplerine göre tiroid parametreleri ve inflamatuvar belirteçlerin karşılaştırılması 51

4.14. Tedavi sonrası sT3 düzeyiyle ilişkili faktörlerin çok değişkenli doğrusal regresyon analizi sonuçları 53

4.15. İki hasta dışlanarak gerçekleştirilen duyarlılık analizinde tiroid parametrelerinin ana analizle karşılaştırılması 54

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Juvenil idiyopatik artrit (JİA), 16 yaşından önce başlayan ve en az altı hafta süren artrit ile tanımlanan, çocukluk çağının en sık görülen kronik romatizmal hastalığıdır (1-2). Başlangıç yaşı, eklem tutulumu, sistemik bulgular, otoantikor profili, üveit riski, hastalık seyri ve tedavi yanıtındaki farklılıklar JİA'nın heterojen yapısını göstermektedir (2-4). Bu nedenle JİA hastalarında eşlik eden otoimmün durumlar değerlendirilirken hastalık alt tipi ve klinik özellikler birlikte ele alınmalıdır.

JİA patogenezi; genetik yatkınlık, çevresel tetikleyiciler, doğuştan ve adaptif immün yanıt bozuklukları, immün tolerans kaybı ve sitokin ağındaki düzensizliklerin etkileşimi ile şekillenir (3,5). TNF-α, interlökin-1 ve interlökin-6 gibi proinflamatuvar mediatörler sinovyal inflamasyonun sürdürülmesinde ve doku hasarında rol oynar (3,5-6). Bu durum, JİA'nın yalnızca eklemle sınırlı değil, sistemik immün düzenlenme bozukluğu ile ilişkili bir hastalık olarak ele alınmasını gerektirir.

İmmün sistem ile endokrin sistem arasındaki çift yönlü ilişki, kronik inflamatuvar hastalıkların izleminde tiroid fonksiyonlarını önemli hâle getirir. Tiroid hormonları çocukluk çağında büyüme, pubertal gelişim, kemik metabolizması, enerji dengesi ve nörokognitif gelişim için gereklidir. İnflamatuvar sitokinler hipotalamo-hipofizer-tiroid aksını ve tiroid bezinde hormon sentezini etkileyebilir (7). Hashimoto tiroiditi ise çocukluk ve ergenlik döneminde edinilmiş hipotiroidinin önemli nedenlerinden biridir ve diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülebilir (8).

Juvenil idiyopatik artritte (JİA) tiroid fonksiyonları ve tiroid otoimmünitesi üzerine yapılan çalışmalar sınırlı olup bulgular tam anlamıyla tutarlı değildir. Bazı çalışmalarda JİA hastalarında subklinik hipotiroidi, anti-tiroid antikor pozitifliği, otoimmün tiroidit ve çölyak hastalığı sıklığının arttığı bildirilmiştir (9-10). Buna karşılık Türkiye'den bildirilen bir çalışmada otoimmün tiroid hastalığı sıklığı %5 bulunmuş ve klinik belirti yokluğunda tüm JİA hastalarında rutin taramanın gerekli olmayabileceği belirtilmiştir (11). Bu farklılıklar; yaş, cinsiyet, JİA alt tipi, ailede

otoimmün hastalık öyküsü, antinükleer antikor pozitifliği, hastalık aktivitesi, coğrafi özellikler ve tarama yaklaşımları ile ilişkili olabilir.

Juvenil idiyopatik artrit (JİA) tedavisinin temel amacı inflamasyonu baskılamak, eklem hasarını ve fonksiyon kaybını azaltmak, büyüme ve gelişmeyi korumak ve yaşam kalitesini artırmaktır (3,12-13). Tedavi seçimi hastalık alt tipi, aktivite düzeyi, prognostik faktörler, eklem dışı tutulumlar ve önceki tedavi yanıtına göre bireyselleştirilir (12-13). Konvansiyonel tedavilere yetersiz yanıt veren hastalarda anti-TNF ajanlar etkili seçeneklerdir; ancak çocukluk çağında uzun dönem güvenlilik ve sistemik etkilerin izlenmesi önemini korumaktadır (12,14-15). TNF-α blokajı inflamatuvar yükü azaltarak hipotalamo-hipofiz-tiroid aksını olumlu etkileyebilir. Bununla birlikte TNF-α'nın tiroid folikül hücreleri ve immün yanıt üzerindeki düzenleyici etkileri nedeniyle, bu sitokinin baskılanması tiroid bezinin inflamatuvar yanıtını ve otoantikor gelişimine eğilimi teorik olarak değiştirebilir (6-7,15). Etanersept tedavisi sırasında subakut tiroidit gelişen bir JİA olgusu bildirilmiş olsa da olgu bildirimleri nedensellik kurmak için yeterli değildir (16).

Çocukluk çağında tiroid fonksiyon bozukluklarına bağlı halsizlik, kilo artışı, büyüme hızında azalma, pubertal gecikme ve kas-iskelet sistemi yakınmaları romatolojik hastalık bulguları ile örtüşebilir. Bu nedenle JİA hastalarında tiroid fonksiyonları ve tiroid otoimmünitesinin değerlendirilmesi klinik açıdan önem taşır. Mevcut literatürde JİA ile tiroid otoimmünitesi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar bulunmakla birlikte, anti-TNF tedavisi alan ve almayan JİA hastalarını tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikorları açısından karşılaştıran pediatrik veriler sınırlıdır. Anti-TNF tedavisi alan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası tiroid parametrelerinin aynı çalışma içinde ele alınması da nadirdir.

Bu çalışmanın temel amacı, JİA tanılı hastalarda anti-TNF tedavisi ile tiroid fonksiyonları ve tiroid otoimmünitesi arasındaki olası ilişkiyi değerlendirmektir. Bu kapsamda, anti-TNF tedavisi alan ve almayan hastaların tiroid fonksiyon testleri ile tiroid otoimmünite belirteçleri, her bir grubun kendi içinde ve iki grup arasında karşılaştırılmıştır. İkincil olarak, inflamatuvar belirteçler, hastalık aktivitesi, ANA pozitifliği, üveit varlığı, kişisel veya ailesel otoimmünite öyküsü, JİA alt tipi ve eşlik

eden tedaviler ile tiroid parametreleri arasındaki olası ilişkilerin araştırılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Juvenil İdiyopatik Artritin Tanımı ve Sınıflandırılması

Juvenil idiyopatik artrit (JİA), 16 yaşından önce başlayan, en az altı hafta devam eden ve enfeksiyöz, malign, travmatik, ortopedik veya diğer romatolojik nedenlerin dışlanması ile tanımlanan kronik artritler grubudur (1-2,17). JİA tek bir hastalık değildir; başlangıç yaşı, eklem tutulum paterni, sistemik bulgular, serolojik özellikler, üveit riski, hastalık seyri ve tedavi yanıtı bakımından heterojen bir çocukluk çağı romatizmal hastalık grubudur (1,3,17).

Tanıda temel yaklaşım, kronik artritin gösterilmesi ve çocukluk çağında artrite yol açabilecek diğer nedenlerin uygun klinik ve laboratuvar değerlendirme ile dışlanmasıdır. Artrit; eklem şişliği veya eklem hareket kısıtlılığına eşlik eden ağrı, ısı artışı ya da hassasiyet ile karakterizedir (17-18). Ateş, döküntü, kilo kaybı, gece ağrısı, yaygın lenfadenopati, mukokutanöz bulgular, gastrointestinal semptomlar, enfeksiyon bulguları veya maligniteyi düşündüren laboratuvar anormallikleri varlığında ayırıcı tanı özellikle dikkatle yapılmalıdır (1-2,17-18).

Günümüzde JİA sınıflandırmasında International League of Associations for Rheumatology (ILAR) sınıflandırması yaygın olarak kullanılmaktadır. ILAR sınıflandırması, hastalığın ilk altı ayındaki eklem tutulum sayısı, sistemik bulgular, psöriyazis veya entezit varlığı, romatoid faktör (RF) durumu ve dışlama ölçütlerini esas alır (2). Bu sınıflandırma tanı koydurucu bir algoritma olmaktan çok, klinik araştırmalarda hasta gruplarının standart biçimde tanımlanmasını ve karşılaştırılmasını sağlar. Bununla birlikte biyolojik olarak benzer hastaların farklı kategorilere dağılabilmesi ve bazı olguların sınıflandırılamayan grup altında kalması ILAR sınıflandırmasının başlıca sınırlılıklarıdır (3,19).

Tablo 2.1. ILAR sınıflandırmasına göre juvenil idiyopatik artrit alt tipleri

ILAR alt tipi	Temel tanım	Klinik ve immünolojik önemi
Oligoartiküler JİA	Hastalığın ilk altı ayında 1-4 eklem tutulumu, persistan veya uzamış (extended) form şeklinde izlenebilir.	En sık alt tiplerden biridir. ANA pozitifliği ve kronik anterior üveit riski nedeniyle otoimmün zemin açısından önemlidir.
RF negatif poliartiküler JİA	İlk altı ayda 5 veya daha fazla eklem tutulumu ve tekrarlayan ölçümlerde RF negatifliği.	Heterojen seyir gösterir. Yaygın eklem tutulumu, inflamasyon yükü ve biyolojik tedavi gereksinimi bakımından önem taşır.
RF pozitif poliartiküler JİA	İlk altı ayda 5 veya daha fazla eklem tutulumu ve en az üç ay arayla iki ölçümde RF pozitifliği.	Eroziv seyir ve yüksek hastalık yükü açısından önemlidir; ancak çocukluk çağında daha nadirdir.
Entezit ilişkili artrit	Artrit ve entezit birlikteliği veya spondiloartrit ilişkili klinik, genetik ya da aile öyküsü özellikleri.	Erkeklerde ve daha ileri çocukluk yaşlarında daha sık görülür. Aksiyel tutulum ve dirençli entezit varlığında anti-TNF tedavi gereksinimi artabilir.
Juvenil psöriatik artrit	Artrit ile psöriyazis birlikteliği veya daktilit, tırnak bulguları ve ailede psöriyazis öyküsü gibi ölçütler.	Deri, tırnak, eklem ve üveit bulgularının birlikte değerlendirilmesini gerektirir.
Sistemik JİA	Artrite eşlik eden, en az iki hafta süren ve günlük yükselme gösteren ateş ile döküntü, lenfadenopati, hepatosplenomegali veya serozit bulguları.	Otoinflamatuvar mekanizmaları baskındır. IL-1 ve IL-6 hedefli tedaviler daha ön plandadır.
Sınıflandırılamayan JİA	Hiçbir kategoriye tam uymayan veya birden fazla kategori ölçütünü birlikte karşılayan olgular.	JİA heterojenitesini ve sınıflandırma sistemlerinin sınırlılıklarını gösterir.

Kaynak: ILAR Edmonton 2001 sınıflandırması temel alınarak düzenlenmiştir (2). ANA: antinükleer antikor; ILAR: International League of Associations for Rheumatology; JİA: juvenil idiyopatik artrit; RF: romatoid faktör; TNF: tümör nekroz faktörü.

2.2. Juvenil İdiyopatik Artritin Epidemiyolojisi

JİA çocukluk çağının en sık görülen kronik romatizmal hastalığıdır (3,20). Hastalığın sıklığı ülkeler ve çalışmalar arasında değişkenlik gösterir. Bu değişkenlik, kullanılan sınıflandırma ölçütleri, olgu tanımlama yöntemi, toplum temelli veya merkez temelli çalışma tasarımı, sevk zinciri, sağlık hizmetlerine erişim, etnik yapı ve coğrafi özelliklerle ilişkilidir (3,20).

Thierry ve arkadaşlarının sistematik derlemesinde JİA prevalansı 100.000 çocukta 16-150 olgu, yıllık insidansı ise 100.000 çocukta 1,6-23 olgu arasında

bildirilmiştir (20). Bu geniş aralık, hastalığın gerçek epidemiyolojik farklılıklarının yanı sıra kayıt sistemleri ve pediatrik romatoloji hizmetlerine erişim gibi yöntemsel faktörleri de yansıtır. Bu nedenle tek merkezli çalışmalar toplum prevalansını doğrudan göstermese de ilgili merkezin hasta profili, sevk özellikleri ve klinik deneyimi hakkında önemli bilgi sağlar (20).

JİA alt tiplerinin dağılımı coğrafi ve etnik gruplara göre değişir. Batı Avrupa ve Kuzey Amerika kohortlarında oligoartiküler JİA çoğunlukla en sık alt tip olarak bildirilirken, bazı Asya ve Orta Doğu kohortlarında entezit ilişkili artrit ve sistemik JİA oranları daha yüksek bulunabilmektedir (3,20-21). Türkiye'de yürütülen JUPITER çalışmasında oligoartiküler JİA en sık alt tip olarak bildirilmiş, bunu entezit ilişkili artrit ve RF negatif poliartiküler JİA izlemiştir (21). Bu dağılım, Türkiye'de oligoartiküler JİA'nın sık olduğunu ancak entezit ilişkili artrit oranının da dikkat çekici olabileceğini göstermektedir (21).

2.3. Juvenil İdiyopatik Artritin Etiyolojisi ve Etiyopatogenezi

Juvenil idiyopatik artritin (JİA) etiyolojisi çok faktörlüdür ve tek bir nedene bağlanamamaktadır (1,3,22). Genetik yatkınlık, çevresel tetikleyiciler, enfeksiyonlar, mukozal bağışıklık, bağırsak mikrobiyotası, epigenetik düzenlenme ve immün tolerans bozukluklarının etkileşimi sonucunda kronik inflamasyon geliştiği düşünülmektedir (1,22-23). Bu nedenle JİA, alt tipler arasında değişen oranlarda otoimmün ve otoinflamatuvar mekanizmaların yer aldığı heterojen bir hastalık grubu olarak kabul edilmektedir (1,3,22).

Genetik yatkınlık JİA gelişiminde önemli rol oynar. İnsan lökosit antijeni (HLA) bölgesi bazı JİA alt tiplerinde hastalık duyarlılığı ve klinik fenotiple ilişkilidir. HLA dışı genler arasında PTPN22 ve STAT4 gibi otoimmüniteyle ilişkili varyantlar JİA duyarlılığıyla ilişkilendirilmiş; LACC1/FAMIN varyantları ise ailesel veya monogenik artrit fenotiplerinde bildirilmiştir (24-26). JİA'nın aynı ailede birden fazla kardeşte görülebilmesi ve JİA hastalarının akrabalarında diğer otoimmün hastalıkların daha sık bildirilmesi, ortak genetik ve immünolojik yatkınlığı desteklemektedir (27-28).

Sistemik JİA dışındaki birçok alt tipte adaptif bağışıklık yanıtı belirgindir. Antijen sunan hücrelerin aktivasyonu sonucunda CD4+ T yardımcı hücreleri, özellikle Th1 ve Th17 alt grupları, sinovyal inflamasyonun sürdürülmesine katkıda bulunur (1,22,29). TNF-α, IL-1 beta, IL-6 ve IL-17 gibi proinflamatuvar sitokinler sinovyal hücre aktivasyonu, endotel aktivasyonu, lökosit göçü, anjiyogenez, kıkırdak matriks yıkımı ve osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunda rol oynar (1,29-30). Regülatör T hücre fonksiyonundaki yetersizlik ve sinovyal dokuda makrofaj, dendritik hücre, fibroblast benzeri sinoviyosit, T ve B lenfosit etkileşimleri inflamatuvar döngünün kronikleşmesine katkı sağlayabilir (1,3,22).

Sistemik JİA, diğer alt tiplerden farklı olarak doğuştan gelen bağışıklık sistemi aktivasyonu, monosit-makrofaj yanıtı ve IL-1, IL-6 ile IL-18 aracılı inflamatuvar yolakların ön planda olduğu otoinflamatuvar özellikli bir hastalık olarak değerlendirilir (31-35). Makrofaj aktivasyon sendromu, sistemik JİA'nın yaşamı tehdit edebilen ağır hiperinflamatuvar komplikasyonudur ve ateş paterni değişikliği, sitopeni eğilimi, ferritin artışı, karaciğer enzim yüksekliği, hipofibrinojenemi ve koagülopati ile akla gelmelidir (34,36-38). Bu ayrıntı, sistemik JİA'da tedavi hedeflerinin diğer JİA alt tiplerinden farklılaşabilmesi açısından önemlidir.

TNF-α, özellikle sistemik olmayan JİA alt tiplerinde sinovyal inflamasyonun sürdürülmesinde merkezi bir aracı moleküldür (39-41). Sinovyal makrofajlar, fibroblast benzeri sinoviyositler ve aktf T hücreleri tarafından üretilen TNF-α; TNFR1 ve TNFR2 reseptörleri üzerinden NF-kappa B ve MAPK yolaklarını aktive eder. Bu süreç IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi ikincil sitokinlerin üretimini artırır, adezyon molekülü ekspresyonunu yükseltir, inflamatuvar hücre göçünü kolaylaştırır ve RANK/RANKL sistemi aracılığıyla osteoklast aktivasyonuna katkıda bulunur (39-41). Anti-TNF ajanlar bu inflamatuvar döngüyü baskılayarak eklem inflamasyonu, ağrı, şişlik ve fonksiyon kaybında klinik iyileşme sağlayabilir (39,41-42).

2.4. Juvenil İdiyopatik Artrit Alt Tiplerinin Klinik Özellikleri

2.4.1. Oligoartiküler JİA

Oligoartiküler JİA, hastalığın ilk altı ayında bir ile dört eklemin tutulduğu JİA alt tipidir. Hastalık seyri boyunca tutulan eklem sayısı dördü aşmayan olgular sürekli (persistan) oligoartiküler JİA, ilk altı aydan sonra beş veya daha fazla eklem tutulumuna ilerleyen olgular ise uzamış (extended) oligoartiküler JİA olarak değerlendirilir (2,43). Çoğunlukla erken çocukluk döneminde başlar ve kız çocuklarında daha sık görülür. Diz ve ayak bileği gibi alt ekstremite büyük eklemlerinde asimetrik tutulum tipiktir (43-44).

Bu alt tipte akut faz yanıtı normal veya hafif yüksek olabilir. ANA pozitifliği özellikle erken başlangıçlı olgularda sık görülür ve kronik anterior üveit açısından önemli bir risk belirtecidir (4,45). ANA pozitifliği ve kronik anterior üveit riski nedeniyle oligoartiküler JİA, otoimmünite ile ilişkili klinik özelliklerin en belirgin gözlendiği alt tiplerden biridir.

Oligoartiküler JİA'da biyolojik tedavi gereksinimi her hastada beklenen bir durum değildir; persistan ve sınırlı eklem tutulumunda NSAİİ veya eklem içi glukokortikoid uygulamaları yeterli olabilir. Bununla birlikte uzamış forma ilerleme, tekrarlayan aktif sinovit, metotreksata yetersiz yanıt, temporomandibular eklem tutulumu veya eşlik eden/dirençli üveit varlığında biyolojik tedaviler gündeme gelebilir (4,12-13,46). Bu özellikler, oligoartiküler JİA'nın biyolojik tedavi gereksinimi açısından kendi içinde heterojen bir alt tip olduğunu göstermektedir.

2.4.2. RF Negatif Poliartiküler JİA

Romatoid faktör (RF) negatif poliartiküler JİA, hastalığın ilk altı ayında beş veya daha fazla eklem tutulumu bulunmasına karşın RF'nin tekrarlayan ölçümlerde negatif olduğu alt tiptir (2,47). Klinik seyir hafif ve asimetrik eklem tutulumundan yaygın poliartiküler hastalığa kadar değişebilir. Diz, ayak bileği, el bileği ve el küçük eklemleri tutulabilir; bazı hastalarda kalça veya temporomandibular eklem gibi işlevsel açıdan önemli eklemler de etkilenebilir (43,47-48).

Bu grupta ANA pozitifliği ve üveit görülebilir (4,47). Hastalık aktivitesi, aktif eklem sayısı ve inflamatuvar belirteçler hastadan hastaya değişkenlik gösterir. Bu nedenle RF negatif poliartiküler JİA, yalnızca eklem tutulum sayısı ile değil, inflamatuvar yük ve otoimmünite göstergeleriyle birlikte ele alınması gereken heterojen bir alt tiptir.

RF negatif poliartiküler JİA'da biyolojik tedavi gereksinimi genellikle yaygın eklem tutulumu, yüksek hastalık aktivitesi, fonksiyonel kısıtlılık veya konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlara (DMARD) yetersiz yanıt varlığında ortaya çıkar (12,46,49). Metotreksat bu grupta temel tedavi seçeneklerinden biri olmakla birlikte, kalıcı aktif artrit veya kötü prognostik özelliklerin sürmesi durumunda TNF inhibitörleri dâhil biyolojik ajanlar kullanılabilir (12,46,50). Bu özellikler, RF negatif poliartiküler JİA'yı anti-TNF tedavi gereksinimi gelişebilen sistemik olmayan JİA alt tipleri arasında önemli hâle getirir.

2.4.3. RF Pozitif Poliartiküler JİA

Romatoid faktör (RF) pozitif poliartiküler JİA, ilk altı ayda beş veya daha fazla eklem tutulumu ve en az üç ay arayla yapılan iki ölçümde RF pozitifliği ile tanımlanır (2,47). Genellikle geç çocukluk ve ergenlik döneminde başlar, kız çocuklarında daha sık görülür ve erişkin romatoid artrite benzeyen simetrik küçük eklem tutulumu ile seyredebilir (47,51). Anti-CCP pozitifliği varlığında eroziv seyir ve kalıcı eklem hasarı riski artabilir (12,47).

Bu alt tip çocukluk çağında daha nadir görülmekle birlikte hastalık yükü, yapısal hasar riski ve biyolojik tedavi gereksinimi açısından önemlidir. Yüksek hastalık aktivitesi veya konvansiyonel tedavilere yetersiz yanıt durumunda biyolojik tedavilere daha erken ihtiyaç duyulabilir (12,46).

2.4.4. Juvenil Psöriatik Artrit

Juvenil psöriatik artrit, artrite psöriyazisin eşlik ettiği ya da psöriyazis olmaksızın daktilit, tırnak bulguları veya birinci derece akrabada psöriyazis öyküsü gibi özelliklerin bulunduğu JİA alt tipidir (2,52-57). Klinik görünüm heterojendir;

bazı hastalarda erken başlangıçlı, ANA pozitifliği ve üveit riski bulunan oligoartiküler fenotipe benzeyen bir tablo, bazı hastalarda ise entezit veya aksiyel tutulumun daha belirgin olduğu spondiloartrit benzeri bir seyir görülebilir (52-57).

Bu alt tipte deri, tırnak, eklem ve göz bulgularının birlikte değerlendirilmesi gerekir. Psöriyazis ve diğer immün aracılı inflamatuvar hastalıklarla ortak patogenetik mekanizmaların bulunması, bu alt tipin otoimmünite spektrumu içinde değerlendirilmesine katkı sağlar. Hastalık aktivitesi ve tedavi gereksinimi klinik fenotipe göre değişebilir. Dirençli periferik artrit, entezit, aksiyel tutulum veya üveit varlığında biyolojik tedavi seçenekleri gündeme gelebilir (12,46,58-59). Bu nedenle juvenil psöriatik artrit, hem otoimmün/immün aracılı hastalık birlikteliği hem de anti-TNF tedavi kullanımı açısından önem taşır.

2.4.5. Entezit İlişkili Artrit

Entezit ilişkili artrit (EİA), çocukluk çağındaki spondiloartrit spektrumunu temsil eden ve artrit ile entezitin birlikte bulunması ya da artrit/entezite spondiloartrit ilişkili klinik, genetik veya aile öyküsü özelliklerinin eşlik etmesi ile tanımlanan JİA alt tipidir (2,60-61). Genellikle geç çocukluk ve ergenlik döneminde başlar, erkeklerde daha sık görülür ve HLA-B27 ilişkisi belirgin olabilir (60-63). Alt ekstremite ağırlıklı asimetrik artrit, entezit, inflamatuvar bel ağrısı ve sakroileit başlıca klinik özelliklerdir (60,64-67).

Entezit ilişkili artritte dirençli entezit, aksiyel tutulum veya sakroileit varlığında konvansiyonel tedaviler yetersiz kalabilir ve TNF inhibitörleri önemli bir tedavi seçeneği hâline gelebilir (12,46,59,68). Bu nedenle anti-TNF tedavi kullanılan JİA hasta gruplarında entezit ilişkili artrit oranı artabilir. Bu alt tipin erkek cinsiyet, daha ileri başlangıç yaşı ve spondiloartrit fenotipi ile ilişkili özellikleri, klinik değerlendirmede dikkate alınması gereken ayırt edici unsurlardır.

2.4.6. Sistemik JİA

Sistemik JİA, artrite eşlik eden veya artritten önce başlayabilen, en az iki hafta süren ve günlük yükselme gösteren ateş ile geçici döküntü, lenfadenopati, hepatosplenomegali veya serozit bulgularından en az birinin bulunduğu JİA alt

tipidir (2,35,69-70). Diğer JİA alt tiplerinden farklı olarak doğuştan gelen bağışıklık sistemi aktivasyonu, monosit-makrofaj yanıtı ve IL-1, IL-6 ile IL-18 aracılı inflamatuvar yolaklar ön plandadır (31-35). Bu nedenle sistemik JİA güncel literatürde otoinflamatuvar özellikleri baskın bir hastalık olarak değerlendirilmektedir.

Laboratuvar olarak yüksek akut faz reaktanları, lökositoz, trombositoz, anemi ve ferritin yüksekliği görülebilir. Makrofaj aktivasyon sendromu, sistemik JİA'nın yaşamı tehdit edebilen en önemli komplikasyonlarından biridir ve ateş paterninde değişiklik, sitopeni eğilimi, ferritin artışı, karaciğer enzim yüksekliği ve koagülopati ile akla gelmelidir (34,36-38). Sistemik JİA'da belirgin inflamasyonun eşlik ettiği dönemlerde, tiroid dışı hastalık sendromuna benzer hormonal değişikliklerin gelişme olasılığı göz önünde bulundurulmalı; tiroid fonksiyon testleri hastalık aktivitesi ve klinik durumla birlikte değerlendirilmelidir (72).

Tedavi açısından sistemik JİA'da IL-1 ve IL-6 hedefli tedaviler daha ön plandadır; TNF inhibitörleri sistemik aktivitenin baskın olduğu dönemde genellikle ilk tercih değildir (13,34-35). Bu durum, biyolojik tedavi tercihlerinin JİA alt tiplerine göre değişebileceğini gösterir. Dolayısıyla sistemik JİA, farklı immünopatogenetik özellikleri ve tedavi hedefleri nedeniyle diğer alt tiplerden ayrı değerlendirilmesi gereken bir gruptur.

2.4.7. Sınıflandırılamayan JİA

Sınıflandırılamayan JİA, hiçbir ILAR kategorisine tam olarak uymayan veya birden fazla kategori ölçütünü aynı anda karşılayan olguları kapsar (2). Bu grup, JİA sınıflandırmasının klinik heterojenliği her zaman tam olarak yansıtamadığını gösterir. Bu hastalarda tiroid fonksiyonları, otoimmünite belirteçleri ve biyolojik tedavi gereksinimi, baskın klinik fenotip ve eşlik eden özelliklere göre değişkenlik gösterebilir.

JİA alt tipleri tiroid otoimmünitesi ve biyolojik tedavi bağlamında farklı klinik önemler taşır. Oligoartiküler ve erken başlangıçlı ANA pozitif fenotip otoimmün zemin ve üveit riski açısından; poliartiküler alt tipler inflamatuvar yük ve

biyolojik tedavi gereksinimi açısından; entezit ilişkili artrit ve juvenil psöriatik artrit anti-TNF tedaviye yönlendirebilen entezit, aksiyel tutulum ve üveit birlikteliği açısından; sistemik JİA ise otoinflamatuvar karakteri ve sistemik inflamasyonun tiroid fonksiyon testlerini etkileyebilmesi açısından önem taşır (4,12-13,34-35,45-46,60).

2.4.8. Eklem Dışı Bulgular ve Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Üveit, JİA'da özellikle erken başlangıçlı, ANA pozitif ve oligoartiküler fenotipte önemli bir eklem dışı bulgudur. Kronik anterior üveit asemptomatik seyredebildiğinden düzenli oftalmolojik tarama görme kaybını önlemek açısından önemlidir (4,45). Entezit ilişkili artritte ise göz tutulumu daha çok akut anterior üveit şeklinde ortaya çıkabilir ve semptomatik seyredebilir (60-62).

Hastalık aktivitesi, JİA'da yalnızca eklem sayısı ile değil; ağrı, fonksiyonel kısıtlılık, hekim/hasta değerlendirmesi, akut faz yanıtı, üveit ve sistemik bulgularla birlikte ele alınmalıdır (12-13,46). Eritrosit sedimantasyon hızı ve C-reaktif protein inflamasyon yükünü yansıtan pratik belirteçlerdir; ancak bazı JİA alt tiplerinde aktif sinovite rağmen normal veya hafif yüksek kalabilir. Bu durum, JİA hastalarında tiroid parametrelerinin yorumlanmasında klinik aktivite, inflamatuvar yük, kullanılan tedaviler ve eşlik eden otoimmün özelliklerin birlikte değerlendirilmesinin önemini gösterir (43,47,60).

Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS), JİA'da hastalık aktivitesini sayısal olarak değerlendirmek amacıyla kullanılan bileşik ölçütlerden biridir. Temel bileşenleri hekim global değerlendirmesi, hasta veya ebeveyn global değerlendirmesi, aktif eklem sayısı ve akut faz belirteci olarak genellikle eritrosit sedimantasyon hızıdır; klinik JADAS uygulamasında akut faz belirteci yer almayabilir (43,73). Bununla birlikte hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde alt tipin baskın klinik özellikleri dikkate alınmalıdır. Entezit ilişkili artritte entezit, aksiyel yakınmalar ve spondiloartrit bulguları; sistemik JİA'da ise ateş, sistemik bulgular ve belirgin akut faz yanıtı hastalık aktivitesinin yorumunu etkiler. Bu nedenle oligoartiküler, poliartiküler ve psöriatik fenotiplerde JADAS; entezit ilişkili

artritte BASDAI gibi spondiloartrit temelli ölçekler; sistemik JİA'da ise sJADAS gibi sistemik bulguları dikkate alan ölçütler kullanılabilir (43,73-75).

2.5. Juvenil İdiyopatik Artritte Tedavi Yaklaşımları

JİA tedavisinin temel hedefleri inflamasyonu baskılamak, ağrıyı azaltmak, eklem hasarını ve fonksiyon kaybını önlemek, büyüme ve gelişmeyi korumak, üveit ve diğer eklem dışı komplikasyonları erken saptamak ve yaşam kalitesini artırmaktır (12-13,46). Güncel yaklaşım, hastalık alt tipi, aktivite düzeyi, kötü prognostik özellikler, ekstraartiküler tutulumlar ve önceki tedavi yanıtına göre bireyselleştirilmiş tedavi planlanmasını gerektirir (12-13,35,46).

Tedavi basamakları genel olarak nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), eklem içi veya kısa süreli sistemik glukokortikoidler, konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar ve biyolojik ya da hedefe yönelik tedavilerden oluşur. Ancak tedavi seçimi her hastada aynı sırayı izlemek zorunda değildir; yüksek hastalık aktivitesi, kötü prognostik özellikler, aksiyel tutulum, dirençli entezit, aktif üveit veya sistemik inflamasyon varlığında daha erken hedefe yönelik tedavi gerekebilir (12-13,35,46).

Tablo 2.2. JİA tedavisinde kullanılan başlıca ilaç grupları

Tedavi grubu	Başlıca örnekler	Klinik kullanım alanı
NSAİİ	Naproksen, ibuprofen ve benzeri ajanlar	Ağrı ve inflamasyon kontrolünde destekleyici tedavidir. Hafif veya erken dönem periferik hastalıkta yararlı olabilir; aktif poliartiküler hastalıkta tek başına yeterli değildir.
Glukokortikoidler	Eklem içi triamsinolon; kısa süreli sistemik glukokortikoidler	Sınırlı aktif eklem tutulumunda eklem içi uygulama düşünülebilir. Sistemik kullanım yan etkiler nedeniyle mümkün olan en kısa sürede azaltılmalıdır.
Konvansiyonel sentetik DMARD	Metotreksat, sülfasalazin, leflunomid	Özellikle poliartiküler hastalıkta ve konvansiyonel tedavi gerektiren kalıcı artritte kullanılır. Metotreksat JİA'da temel DMARD ajanlarından biridir.
Biyolojik DMARD	TNF, IL-1, IL-6, IL-17 inhibitörleri; abatasept	Konvansiyonel tedaviye yetersiz yanıt, yüksek hastalık aktivitesi, aksiyel tutulum, dirençli entezit, üveit veya sistemik inflamasyon varlığında kullanılır.
Hedefe yönelik sentetik DMARD	JAK inhibitörleri	Seçilmiş dirençli olgularda, kanıt düzeyi ve güvenlilik verileri dikkate alınarak değerlendirilir.

Kaynaklar: güncel JİA tedavi yaklaşımları temel alınarak düzenlenmiştir (12-13,35,46,76). DMARD: hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç; IL: interlökin; JAK: Janus kinaz; JİA: juvenil idiyopatik artrit; NSAİİ: nonsteroid antiinflamatuvar ilaç; TNF: tümör nekroz faktörü.

2.6. Biyolojik Tedaviler ve Anti-TNF Ajanlar

Biyolojik tedaviler, JİA patogenezinde rol oynayan belirli sitokinleri, reseptörleri veya hücresel yolakları hedefleyen hastalık modifiye edici tedavilerdir (12-13,35,46,50,76). JİA'da biyolojik tedavi kararı; hastalık alt tipi, hastalık aktivitesi, konvansiyonel tedavilere yanıt, kötü prognostik özellikler, üveit, entezit, sakroileit ve sistemik inflamasyon gibi bulgular birlikte değerlendirilerek verilmelidir (12-13,35,46). Bu nedenle biyolojik tedaviler yalnızca eklem yakınmalarını azaltan ilaçlar olarak değil, hastalığın inflamatuvar yükünü ve uzun dönem komplikasyon riskini etkileyebilen hedefe yönelik tedaviler olarak ele alınmalıdır.

JİA'da kullanılan biyolojik ajanlar başlıca TNF inhibitörleri, IL-1 inhibitörleri, IL-6 reseptör inhibitörleri, IL-17 eksenini hedefleyen tedaviler ve T hücre ko-stimülasyon inhibitörleri olarak sınıflandırılabilir (12-13,35,46,76). Sistemik JİA'da IL-1 ve IL-6 yolakları daha ön plandayken, sistemik olmayan

poliartiküler seyir, entezit ilişkili artrit, sakroileit, dirençli entezit, juvenil psöriatik artrit ve JİA ilişkili üveit gibi durumlarda TNF inhibitörleri önemli tedavi seçenekleridir (12-13,41,46,77).

2.6.1. TNF-α'nın İmmünolojik Rolü

Tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α), doğuştan gelen ve edinilmiş bağışıklık yanıtları arasında köprü kuran temel proinflamatuvar sitokinlerden biridir. Başlıca monositler, makrofajlar, aktive T lenfositleri, doğal öldürücü hücreler, endotel hücreleri ve sinovyal fibroblastlar tarafından üretilir (39-40). Çözünebilir ve membrana bağlı formları bulunan TNF-α, TNFR1 ve TNFR2 reseptörleri üzerinden NF-κB, MAPK ve JNK yolaklarını aktive ederek inflamatuvar yanıtın sürdürülmesine katkıda bulunur (39-40).

Juvenil idiyopatik artrit (JİA) patogenezinde TNF-α özellikle sistemik olmayan alt tiplerde endotel aktivasyonu, lökosit göçü, sinovyal fibroblast proliferasyonu, anjiyogenez, pannus oluşumu, kıkırdak matriks yıkımı ve RANK/RANKL aracılı osteoklast aktivasyonu üzerinden eklem hasarına katkı sağlar (39-41). Bu nedenle TNF-α, yalnızca inflamasyonun bir göstergesi değil, aynı zamanda tedavide doğrudan hedeflenebilen merkezi bir aracı moleküldür (41-42).

TNF-α'nın sistemik immün yanıt üzerindeki etkileri, otoimmünite ve endokrin-immün etkileşimler açısından da önemlidir. TNF-α; T hücre yanıtı, B hücre aktivasyonu, makrofaj ve dendritik hücre işlevleri, otoantikor oluşumu ve farklı dokulardaki immün mikroçevre üzerinde dolaylı etkiler gösterebilir (39,41,78). Bu nedenle TNF-α blokajı eklem inflamasyonunu azaltırken, otoimmünite ve tiroid gibi endokrin organlarla ilişkili immün yanıtlar üzerinde de teorik etkiler oluşturabilir.

2.6.2. Anti-TNF Ajanların Temel Özellikleri

Anti-TNF ajanlar, TNF-α'nın çözünebilir ve/veya membrana bağlı formlarına bağlanarak TNF reseptörleriyle etkileşimini azaltır. Böylece ikincil proinflamatuvar sitokin üretimi, endotel aktivasyonu, adezyon molekülü ekspresyonu, inflamatuvar hücre göçü, sinovyal hücre aktivasyonu ve osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonu

baskılanır (39-41). Klinik olarak aktif eklem sayısında ve hastalık aktivitesinde azalma, fonksiyonel durumda ise iyileşme sağlanabilir (79-81).

Juvenil idiyopatik artritte (JİA) klinik uygulamada en sık kullanılan TNF inhibitörleri etanersept, adalimumab ve infliksimabdır; golimumab ise bazı poliartiküler seyirli olgularda ek seçenek olarak değerlendirilebilir (12, 41, 46). Ajan seçimi JİA alt tipi, üveit veya inflamatuvar bağırsak hastalığı varlığı, önceki tedavi yanıtı, uygulama yolu, yaş, eş zamanlı metotreksat kullanımı, immünojenisite riski, hasta-aile tercihi ve güvenlik profiline göre yapılmalıdır (12-13,46,82).

Tablo 2.3. JİA'da kullanılan başlıca anti-TNF ajanların temel özellikleri

Ajan	Yapı ve uygulama	JİA'daki temel kullanım özellikleri
Etanersept	Çözünebilir TNF reseptör füzyon proteini; subkutan uygulanır.	Poliartiküler JİA'da uzun dönem etkinlik ve güvenlilik verileri bulunan bir ajandır. JİA ilişkili aktif kronik anterior üveitte monoklonal antikor yapısındaki TNF inhibitörleri tercih edilir.
Adalimumab	Tam insan monoklonal anti-TNF antikoru; subkutan uygulanır.	Poliartiküler JİA ve üveit eşlik eden hastalarda sık kullanılan bir anti-TNF seçeneğidir. Metotreksat ile birlikte kullanım immünojenisiteyi azaltabilir.
İnfliksimab	Kimerik monoklonal anti-TNF antikoru; intravenöz infüzyonla uygulanır.	Seçilmiş olgularda, özellikle JİA ilişkili üveitte kullanılabilir. İntravenöz infüzyon gereksinimi ve immünojenisite riski klinik kararda dikkate alınır.
Golimumab	İnsan monoklonal anti-TNF antikoru; subkutan uygulanır.	Metotreksata yetersiz yanıt veren iki yaş ve üzerindeki poliartiküler JİA hastalarında metotreksat ile birlikte kullanılabilen bir anti-TNF ajanıdır.

Kaynaklar: pediatrik JİA çalışmaları ve güncel tedavi önerileri temel alınarak düzenlenmiştir (12,41,46,79-81,83-86). Anti-TNF: anti-tümör nekroz faktörü; JİA: juvenil idiyopatik artrit.

Anti-TNF tedaviler çocuklarda genel olarak kabul edilebilir bir güvenlik profiline sahip olmakla birlikte, tedavi öncesi tarama ve tedavi süresince düzenli izlem gerektirir (41,48,87). Anti-TNF tedavisi öncesinde latent tüberküloz açısından tarama yapılmalı; hepatit B ve hepatit C enfeksiyonu, geçirilmiş ciddi veya tekrarlayan enfeksiyonlar, riskli temas öyküsü ve eşlik eden kronik hastalıklar bireysel riskler doğrultusunda değerlendirilmelidir (12,48-49). Aşı durumu tedavi öncesinde değerlendirilmelidir; canlı aşılar immünsüpresif tedavi başlamadan önce güncel kılavuzlara ve hastanın bağışıklık durumuna uygun zamanlama ile planlanmalıdır (12,13,48,49).

Tedavi sırasında ciddi enfeksiyon, enjeksiyon yeri veya infüzyon reaksiyonu, hematolojik ve hepatik laboratuvar değişiklikleri, demiyelinizan hastalık bulguları, paradoksal psöriyazis, inflamatuvar bağırsak hastalığı bulguları ve lupus benzeri otoimmün olaylar açısından dikkatli izlem yapılmalıdır (41,78,87). Anti-TNF tedavi altında otoantikor gelişimi her zaman klinik otoimmün hastalık gelişimi anlamına gelmez; bu durum yakınmalar, fizik muayene bulguları, hastalık aktivitesi ve eşlik

eden otoimmünite öyküsü ile birlikte değerlendirilir. Bu genel yaklaşım, anti-TNF tedavilerin tiroid otoimmünitesiyle olası ilişkisi ele alınırken de önemlidir.

2.7. Tiroid Bezinin Yapısı, Fizyolojisi ve Fonksiyon Testleri

Tiroid bezi, boynun ön bölgesinde yer alan ve büyüme, pubertal gelişim, enerji metabolizması, kemik sağlığı, kardiyovasküler fonksiyonlar ve nörobilişsel gelişim üzerinde önemli etkileri bulunan endokrin bir organdır (71,88). Tiroid hormon sentezi hipotalamo-hipofizer-tiroid aksı tarafından düzenlenir. Hipotalamustan salgılanan tirotropin salgılatıcı hormon hipofizden tiroid uyarıcı hormon (TSH) salınımını artırır; TSH ise tiroid folikül hücrelerinde iyot alımı, tiroglobulin sentezi, hormon yapımı ve hormon salınımını uyarır (71,88).

Tiroid bezinden başlıca tiroksin (T4) ve daha az miktarda triiyodotironin (T3) salgılanır. Dolaşımdaki T4, periferik dokularda deiyodinaz enzimleri aracılığıyla daha aktif form olan T3'e dönüşür. Bu nedenle tiroid fonksiyonları değerlendirilirken TSH, serbest T4 (sT4) ve gerektiğinde serbest T3 (sT3) birlikte yorumlanmalıdır (71-72,88). Çocuklarda yaş, pubertal evre, vücut kitle indeksi, akut hastalık, ilaç kullanımı, laboratuvar yöntemi ve örnekleme zamanı tiroid hormon düzeylerini etkileyebilir; bu nedenle sonuçlar yaşa uygun referans aralıkları ve klinik bulgularla birlikte değerlendirilmelidir (71,88).

TSH, primer tiroid fonksiyon bozukluklarının taranmasında en duyarlı temel parametrelerden biridir. Yüksek TSH ve düşük sT4 primer hipotiroidiyi, baskılanmış TSH ve yüksek sT4/sT3 hipertiroidiyi düşündürür. TSH yüksekliğine karşın sT4 düzeyinin normal olduğu durum subklinik hipotiroidi olarak tanımlanır. Çocuklarda hafif TSH yüksekliği, özellikle TSH 5-10 mIU/L aralığında, sT4 normal ve tiroid otoantikorları negatif ise geçici olabileceğinden çoğu olguda klinik durum ve laboratuvar izlemi ile değerlendirilir (71).

Tiroglobulin, tiroid folikül hücrelerinde sentezlenen ve tiroid hormonlarının öncül proteini olan bir glikoproteindir. Tiroglobulin düzeyi tiroid hacmi, TSH uyarısı, tiroid folikül bütünlüğü, inflamatuvar veya destrüktif süreçler ve anti-tiroglobulin antikor varlığından etkilenebilir. Bu nedenle tiroglobulin tek başına

tiroid otoimmünitesinin veya tiroid fonksiyon bozukluğunun göstergesi olarak yorumlanmamalı; TSH, sT4, sT3, otoantikor profili ve klinik bulgularla birlikte değerlendirilmelidir (88-90).

2.8. Tiroid Otoimmünitesi ve Çocukluk Çağında Otoimmün Tiroid Hastalıkları

Otoimmün tiroid hastalıkları, tiroid dokusuna karşı gelişen hücresel ve hümoral immün yanıt sonucunda ortaya çıkar ve çocukluk ile ergenlik döneminde en sık görülen otoimmün endokrin hastalıklar arasında yer alır (88,91). Bu hastalık grubunda genetik yatkınlık, HLA ve HLA dışı immün düzenleyici genler, T ve B lenfosit yanıtları, sitokinler, çevresel etkenler ve iyot durumu birlikte rol oynar (92-93).

Hashimoto tiroiditi, tiroid bezinde lenfositik infiltrasyon, anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) ve/veya anti-tiroglobulin (anti-Tg) antikor pozitifliği ve zaman içinde hipotiroidiye ilerleme eğilimi ile karakterizedir (88-90). Hastalar başlangıçta ötiroid kalabilir; izlemde subklinik hipotiroidi veya sT4 düşüklüğünün eşlik ettiği belirgin hipotiroidi gelişebilir (71,88-89). Bu nedenle Hashimoto tiroiditi, tek bir laboratuvar sonucundan çok tiroid hormon düzeyleri (sT3 ve sT4), tiroid uyarıcı hormon (TSH) düzeyi, tiroid otoantikor pozitifliği, guatr varlığı ve klinik bulguların birlikte değerlendirilmesiyle ele alınmalıdır.

Tiroid ultrasonografisi, çocukluk çağında otoimmün tiroidit şüphesi bulunan hastalarda yapısal değerlendirmeyi destekleyen yardımcı bir yöntemdir. Hashimoto tiroiditinde tiroid parankiminde heterojenite, hipoekoik görünüm ve bazı olgularda artmış vaskülarite görülebilir. Bununla birlikte ultrasonografi bulguları tek başına tanı koydurucu kabul edilmemeli; otoantikorlar, tiroid fonksiyon testleri ve klinik bulgularla birlikte yorumlanmalıdır (88-90).

Anti-TPO antikoru, tiroid hormon sentezinde görev alan tiroid peroksidaz enzimine; anti-Tg antikoru ise tiroglobuline karşı gelişir. Bu antikorlar Hashimoto tiroiditinde birlikte pozitif olabileceği gibi, bazı olgularda yalnızca biri saptanabilir (88-90). Anti-TPO veya anti-Tg pozitifliği tiroid otoimmünitesini destekler; ancak tek başına klinik tiroid hastalığı anlamına gelmez. Çocuklarda otoantikor pozitifliği

uzun süre ötiroid seyredebilir, izlemde subklinik hipotiroidi gelişebilir veya daha nadiren belirgin hipotiroidiye ilerleyebilir (71,88,90).

Graves hastalığı, TSH reseptörünü uyaran antikorlar sonucunda gelişen otoimmün hipertiroidi tablosudur (88,94). Çocuklarda Hashimoto tiroiditine göre daha nadir görülmekle birlikte taşikardi, kilo kaybı, tremor, guatr, okul başarısında azalma, davranış değişikliği ve pubertal süreçte etkilenme gibi bulgularla ortaya çıkabilir. Graves hastalığında TSH düzeyi genellikle baskılanırken sT4 ve/veya sT3 düzeylerinde yükseklik görülebilir; tanısal değerlendirmede klinik ve serolojik bulgular birlikte ele alınmalıdır (88,89,94).

Çocukluk çağında tiroid otoimmünitesi uzun süre belirti vermeden seyredebilir. Kız cinsiyet, ergenlik dönemi, ailede otoimmün tiroid hastalığı öyküsü, başka otoimmün hastalıkların varlığı, guatr ve persistan TSH yüksekliği risk değerlendirmesinde dikkate alınır (71,88,90-91). Halsizlik, kilo değişikliği, büyüme hızında azalma, pubertal gecikme, okul performansında düşme ve duygu durum değişiklikleri gibi bulgular özgül olmayabilir. Bu nedenle tiroid fonksiyon testleri, otoantikor durumu ve klinik bulgular çocuk hastanın yaş ve pubertal dönemiyle birlikte yorumlanmalıdır (88-90).

2.9. Juvenil İdiyopatik Artrit ve Tiroid Otoimmünitesi

JİA ve otoimmün tiroid hastalıkları farklı organ sistemlerini etkileyen klinik tablolar olmakla birlikte, ortak immünolojik mekanizmalar ve otoimmün yatkınlık zemininde birlikte görülebilir (9,95-96). JİA'da immün tolerans bozukluğu, kronik inflamasyon, otoantikor pozitifliği ve diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik eğilimi, tiroid otoimmünitesinin çocuk romatoloji izlemi içinde dikkate alınmasını gerektiren temel nedenler arasındadır (3,95,97).

JİA hastalarında antitiroid antikor pozitifliği, otoimmün tiroidit ve subklinik hipotiroidi sıklığını inceleyen çalışmaların sonuçları tam olarak tutarlı değildir (9,11,95-96). Bu farklılıklar yaş, cinsiyet, JİA alt tipi, ANA pozitifliği, ailede otoimmün hastalık öyküsü, coğrafi özellikler, tarama yöntemi, izlem süresi ve çalışma tasarımı ile ilişkili olabilir. Bu nedenle JİA'da tiroid otoimmünitesi tek bir

değişkenle açıklanabilecek basit bir ilişki olarak değil, çok faktörlü bir klinik durum olarak ele alınmalıdır.

JİA ve otoimmün tiroid hastalıkları arasındaki birliktelik yalnızca ortak otoimmün yatkınlıkla açıklanmamalıdır. Her iki hastalıkta da T hücre aktivasyonu, regülatör T hücre fonksiyonlarında bozulma, sitokin aracılı inflamasyon, B hücre yanıtı ve belirli HLA ilişkileri rol oynayabilir (26,32,92-93). Bu ortak immünolojik zemin, JİA hastalarında tiroid otoimmünitesinin klinik izlemde göz önünde bulundurulmasını destekler.

Stagi ve arkadaşları JİA hastalarında otoimmün tiroidit, subklinik hipotiroidi ve çölyak hastalığı sıklığının arttığını bildirmiştir (9). Türkiye'den bildirilen Ünsal ve arkadaşlarının çalışmasında ise otoimmün tiroid hastalığı sıklığı daha düşük bulunmuş ve klinik belirti yokluğunda tüm JİA hastalarında rutin tiroid taramasının gerekliliği tartışmalı değerlendirilmiştir (11). Pharmachild kayıt verilerinde semptomatik otoimmün tiroid hastalığı prevalansı düşük olmakla birlikte, ailede otoimmün tiroid hastalığı öyküsü, kız cinsiyet, ANA pozitifliği ve daha ileri başlangıç yaşı, risk faktörleri arasında bildirilmiştir (95).

Bu veriler, JİA'da tiroid otoimmünitesinin risk temelli bir yaklaşımla ele alınmasını destekler. ANA pozitifliği, ailede otoimmün tiroid hastalığı veya başka otoimmün hastalık öyküsü, kız cinsiyet, ergenlik dönemi, açıklanamayan halsizlik, büyüme hızında azalma, kilo değişikliği, guatr, persistan TSH yüksekliği veya tiroid otoantikor pozitifliği bulunan hastalar daha dikkatli izlenebilir (90,95-96). Buna karşılık tüm JİA hastalarında aynı yoğunlukta rutin taramayı destekleyen güçlü kanıt bulunmadığı da göz önünde bulundurulmalıdır (11,95).

JİA hastalarında tiroid fonksiyon bozukluklarının belirtileri romatolojik hastalık bulguları ile örtüşebilir. Halsizlik, kilo değişikliği, büyüme hızında azalma, pubertal gecikme, kas-iskelet yakınmaları ve yaşam kalitesinde bozulma hem tiroid disfonksiyonunda hem de kronik inflamatuvar hastalıklarda görülebilir. Bu nedenle tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoimmünite belirteçleri, klinik bağlamdan bağımsız değil; hastalık aktivitesi, inflamasyon belirteçleri, tedavi kullanımı, aile öyküsü ve eşlik eden otoimmün özelliklerle birlikte yorumlanmalıdır (71,88,96-97).

2.10. TNF-α, Anti-TNF Tedaviler ve Tiroid Üzerine Olası Etkiler

İmmün sistem ile endokrin sistem arasında çift yönlü bir ilişki vardır. Kronik inflamasyon ve proinflamatuvar sitokinler hipotalamo-hipofiz-tiroid aksı, periferik tiroid hormon metabolizması ve tiroid dokusundaki immün yanıt üzerinde etkili olabilir (72,93). Tiroid folikül hücreleri inflamatuvar uyarılar altında antijen sunumu, adezyon molekülü ekspresyonu ve sitokin yanıtları açısından değişiklik gösterebilir (89,92-93). IFN-γ, IL-1, IL-6, IL-17 ve TNF-α gibi sitokinler tiroid dokusundaki inflamatuvar mikroçevreyi ve otoantijen sunumunu etkileyerek otoimmün tiroid hastalıklarının gelişimine katkıda bulunabilir (89,92-93).

TNF-α'nın tiroid üzerindeki etkisi tek yönlü değildir. Tiroid folikül hücrelerinde TNF reseptörlerinin gösterilmiş olması, TNF-α'nın tiroid dokusu üzerinde doğrudan etkiler oluşturabileceğini düşündürmektedir (92-93). TNF-α bir yandan inflamatuvar mikroçevreyi güçlendirerek otoantijen sunumunu ve lokal immün hücre aktivasyonunu artırabilir; diğer yandan sistemik inflamasyonun şiddeti hipotalamo-hipofizer-tiroid aksı ve periferik hormon metabolizması üzerinde geçici değişiklikler oluşturabilir (71-72,93). Bu nedenle JİA'da tiroid fonksiyon testleri değerlendirilirken otoimmün tiroid hastalığı, inflamatuvar yük ve tiroid dışı hastalık olasılığı birlikte düşünülmelidir (71-72,93).

Anti-TNF tedavisinin tiroid fonksiyonları ve tiroid otoimmünitesi üzerindeki etkisini doğrudan değerlendiren geniş ölçekli, prospektif ve uzun dönem pediatrik JİA çalışmaları sınırlıdır (16,95-96). Bu nedenle mevcut veriler kesin nedensellik kurmaktan çok, patofizyolojik temel ve klinik izlem gerekçesi sağlayan kanıtlar olarak ele alınmaktadır. Literatürde JİA'da tiroid otoimmünitesi sıklığını inceleyen çalışmalar, anti-TNF tedavilerin immünolojik etkilerine ilişkin veriler, erişkin romatoid artrit ve ankilozan spondilit çalışmaları, inflamatuvar bağırsak hastalığı verileri ve olgu bildirimleri birlikte değerlendirilmektedir (9,16,41,78,87,95-96,98-101).

Tablo 2.4. Anti-TNF tedaviler, tiroid fonksiyonu ve tiroid otoimmünitesi ile ilişkili başlıca çalışmaların özeti

Çalışma/veri kaynağı	Hasta grubu veya klinik bağlam	Bulguların özeti
Stagi ve ark. (9)	JİA	Otoimmün tiroidit, subklinik hipotiroidi ve çölyak hastalığı sıklığında artış bildirilmiştir.
Ünsal ve ark. (11)	JİA	Otoimmün tiroid hastalığı sıklığı daha düşük bulunmuş; belirti yokluğunda tüm hastalara rutin tiroid taramasının gerekliliği tartışmalı değerlendirilmiştir.
Pharmachild kayıt verileri (95)	JİA	Semptomatik otoimmün tiroid hastalığı düşük sıklıkta bildirilmiş; aile öyküsü, kız cinsiyet, ANA pozitifliği ve daha ileri başlangıç yaşı risk faktörleri arasında yer almıştır.
İBH ve pediatrik Crohn verileri (98,101)	Anti-TNF tedavi alan hastalar	Anti-TNF tedavi sırasında tiroid testlerinin çoğunlukla kararlı seyredebileceği ve bazı pediatrik Crohn hastalarında tiroid otoimmünitesi veya subklinik disfonksiyon riskinin artmak yerine azalabileceği ileri sürülmüştür.
Etanersept ilişkili olgu bildirimi (16)	JİA	Etanersept kullanımı sırasında subakut tiroidit gelişimi bildirilmiştir. Nedensellik kurulamasa da anti-TNF alan hastalarda yeni tiroid yakınmaları klinik izlemde önem taşır.

Not: Tablo, doğrudan JİA verileri ile anti-TNF tedaviye ilişkin dolaylı pediatrik ve erişkin verileri birlikte özetlemektedir. Anti-TNF: anti-tümör nekroz faktörü; ANA: antinükleer antikor; İBH: inflamatuvar bağırsak hastalığı; JİA: juvenil idiyopatik artrit; TNF: tümör nekroz faktörü.

Erişkin inflamatuvar bağırsak hastalığı kohortlarında anti-TNF tedavi sırasında tiroid fonksiyonları ve otoantikorlar çoğunlukla kararlı seyretmiş; romatoid artrit ve ankilozan spondilit çalışmalarında ise inflamasyonun baskılanmasının tiroid aksı üzerinde olumlu etkiler oluşturabileceği bildirilmiştir (98-100). Pediatrik Crohn hastalığında infliksimab tedavisinin bazı hastalarda tiroid otoimmünitesi ve subklinik tiroid disfonksiyonu riskini artırmaktan çok azaltabileceği ileri sürülmüştür (101). Bu çalışmalar çocukluk çağı JİA popülasyonu için dolaylı kanıt niteliğindedir; ancak TNF-α blokajı ile tiroid fonksiyonları arasında incelenmeye değer patofizyolojik bir bağlantı bulunabileceğini destekler.

Buna karşılık JİA'da etanersept kullanımı sırasında subakut tiroidit gelişen bir olgu bildirilmiştir (16). Olgu bildirimi düzeyindeki bu veri nedensellik için yeterli değildir; ancak anti-TNF tedavi alan hastalarda yeni gelişen boyun ağrısı, tirotoksik

belirtiler, TSH baskılanması veya açıklanamayan tiroid test bozukluklarının klinik izlemde önem taşıyabileceğini gösterir (16,78). Anti-TNF tedavilerle ilişkili otoimmün olaylar arasında ANA ve anti-dsDNA pozitifliği, lupus benzeri tablo, paradoksal psöriyazis ve nadiren tiroidit bildirilebilmesi, TNF-α blokajının immün tolerans üzerinde çift yönlü etkiler oluşturabileceğini düşündürür (16,41,78,87).

TNF-α blokajı sistemik inflamasyonun baskılanması yoluyla hipotalamo-hipofiz-tiroid aksı üzerindeki inflamatuvar yükü azaltabilir ve periferik tiroid hormon metabolizmasını daha dengeli hâle getirebilir (72,98,100). Buna karşılık T hücre yönelimi, B hücre aktivasyonu ve otoantikor üretimindeki değişiklikler duyarlı bireylerde paradoksal otoimmün olaylarla ilişkili olabilir (39,41,78). Bu nedenle anti-TPO veya anti-Tg pozitifliği tek başına klinik tiroid hastalığı kabul edilmemeli; TSH, sT4, sT3, klinik bulgular, tedavi süresi ve hastalık aktivitesi ile birlikte yorumlanmalıdır (71,88,90).

2.11. Genel Değerlendirme: JİA, Anti-TNF Tedavi ve Tiroid İlişkisi

JİA, otoimmünite, TNF-α ve tiroid otoimmünitesi arasında klinik açıdan anlamlı bir kesişim bulunmaktadır. JİA heterojen bir çocukluk çağı romatizmal hastalığıdır; bazı alt tiplerde otoimmün mekanizmalar, ANA pozitifliği, kronik inflamasyon ve eşlik eden otoimmün hastalıklara yatkınlık daha belirgindir (3,95,97). Tiroid otoimmünitesi ise çocukluk çağında uzun süre sessiz seyredebilir ve halsizlik, kilo değişikliği, büyüme etkilenmesi veya kas-iskelet yakınmaları gibi bulgular JİA aktivitesiyle karışabilir (71,88,96).

Anti-TNF tedaviler JİA'da inflamasyonu baskılayarak klinik iyileşme sağlayan önemli biyolojik ajanlardır. Bununla birlikte TNF-α'nın immün yanıt, otoantikor oluşumu ve endokrin-immün etkileşimler üzerindeki rolü, bu tedavilerin tiroid fonksiyonları ve tiroid otoimmünitesi ile ilişkili olası etkilerinin bilimsel olarak incelenmesine zemin oluşturur (16,41,78,93,98-101). Mevcut literatürde erişkin inflamatuvar hastalıklardan ve JİA dışı pediatrik kohortlardan elde edilen veriler bulunmakla birlikte, anti-TNF tedavi alan JİA hastalarında tiroid fonksiyonları, tiroid otoantikorları, tiroglobulin, hastalık aktivitesi ve eşlik eden otoimmünite değişkenlerini birlikte ele alan veriler sınırlıdır (16,95-96).

Bu nedenle JİA hastalarında tiroid parametrelerinin değerlendirilmesi, kronik inflamasyon, hastalık aktivitesi, eşlik eden tedaviler, aile öyküsü ve otoimmün yatkınlık gibi değişkenlerin bir arada ele alınmasını gerektirir. Bu yaklaşım, tiroid testlerindeki değişikliklerin yalnızca ilaç etkisi veya tek başına otoimmünite göstergesi olarak yorumlanmasını önler ve biyolojik tedavi izlemine daha dengeli bir klinik çerçeve sağlar.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Tasarımı, Yeri ve Zamanı

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Romatoloji Bilim Dalında yürütülen tek merkezli, retrospektif ve karşılaştırmalı bir çalışmadır. Elektronik hasta kayıtları 1 Ocak 2014 - 30 Temmuz 2025 tarihleri arasında ILAR sınıflama kriterlerine (2) göre juvenil idiyopatik artrit (JİA) tanısı ile izlenen hastalar açısından tarandı; hastaların 1 Ekim 2025 tarihine kadar olan izlem verileri değerlendirildi.

Çalışmada anti-tümör nekroz faktör (anti-TNF) tedavisi alan ve almayan JİA hastalarının demografik, klinik ve immünolojik özellikleri ile farmakolojik tedavi kullanımları karşılaştırıldı. Laboratuvar değerlendirmelerinde tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoimmünite belirteçleri, tiroglobulin düzeyi ve inflamasyon belirteçleri tedavi öncesi ve sonrası dönemlerde gruplar arasında, her bir grupta ise iki dönem arasında karşılaştırıldı. Ayrıca tiroid parametrelerinin tedavi öncesi ve sonrası yüzde değişimleri gruplar arasında karşılaştırıldı.

3.2. Çalışma Grupları

Çalışmaya toplam 120 hasta dahil edildi. Anti-TNF alan grupta en az altı ay süreyle etanersept, adalimumab veya infliksimab tedavisi kullanmış 67 hasta, anti-TNF almayan grupta ise herhangi bir TNF inhibitörü kullanmamış 53 hasta yer aldı.

Anti-TNF alan grup, tedavi sonrası değerlendirme döneminde TNF inhibitörü tedavisini en az altı ay süreyle sürdüren hastalardan oluşturuldu. Bu hastalarda metotreksat, kolşisin, kortikosteroid veya diğer eşlik eden tedavilerin kullanılması grup sınıflandırmasını değiştirmedi; TNF inhibitörü kullanan tüm hastalar anti-TNF alan gruba dahil edildi. Anti-TNF almayan grup, çalışma döneminde TNF inhibitörü kullanmamış hastalardan oluşturuldu. Bu grupta anti-TNF dışı tedavi kullanan hastalar ile herhangi bir tedavi almayan hastalar birlikte değerlendirildi. Daha önce anti-TNF tedavisi kullanmış ancak değerlendirme döneminde anti-TNF kullanmayan

hastalar, olası kalıcı veya gecikmiş tedavi etkilerini önlemek amacıyla anti-TNF almayan gruba dahil edilmedi.

JİA alt tiplerindeki hasta sayıları önceden belirlenmedi; hastalar başvuru ve izlem kayıtlarına göre retrospektif olarak değerlendirildi.

3.3. Dahil Etme Kriterleri

- Hacettepe Üniversitesi Çocuk Romatoloji Bilim Dalında JİA tanısı ile izlenmiş olmak.
- Anti-TNF alan grup için etanersept, adalimumab veya infliksimab tedavilerinden birini kullanıyor olmak ve tedavinin en az altı ayı tamamlandıktan sonra, tedavi devam ederken yapılmış tiroid paneli değerlendirmesinin bulunması.
- Anti-TNF almayan grup için daha önce anti-TNF tedavisi kullanmamış olmak ve izlem dönemine ait tiroid paneli değerlendirmesinin bulunması.
- Tiroid fonksiyon testleri [serbest triiyodotironin (sT3), serbest tiroksin (sT4), tiroid uyarıcı hormon (TSH)], tiroglobulin düzeyi ve/veya tiroid otoimmünite belirteçleri [anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO), anti-tiroglobulin (anti-Tg)] ile ilgili laboratuvar kayıtlarının bulunması.
- Elektronik hasta kayıtlarında tiroid fonksiyonlarının ve tiroid otoimmünitesinin değerlendirilmesine olanak sağlayacak yeterli klinik ve laboratuvar verisinin bulunması.

3.4. Dışlama Kriterleri

- Çalışmaya alınmadan önce tiroid hastalığı bulunması (Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, konjenital hipotiroidi vb.).
- Tiroid fonksiyonlarını etkileyebilecek ek endokrin/metabolik hastalık veya kromozom anomalisi bulunması (adrenal yetmezlik, Turner sendromu, Down sendromu vb.).
- Tiroid fonksiyonlarını etkileyebilecek ilaç kullanımı bulunması (amiodaron, lityum, interferon, antiepileptikler veya yüksek doz sistemik steroid tedavisi).

- Malignite öyküsü bulunması.
- İzlem verilerinin yetersiz olması veya anti-TNF alan hastalarda tedavi sonrası tiroid panelinin değerlendirildiği tarihte anti-TNF tedavi süresinin altı aydan kısa olması.
- Daha önce anti-TNF tedavisi kullanmış olmakla birlikte çalışma değerlendirme döneminde anti-TNF kullanmıyor olmak.
- JİA dışı artrit veya romatolojik hastalık tanısı ile izlenmiş olmak.

3.5. Hasta Seçimi ve Dışlanan Hastalar

Elektronik hasta kayıtlarında toplam 518 dosya tarandı. Çalışma kriterlerini karşılayan 120 hasta analize dahil edildi; 398 hasta çalışma dışı bırakıldı. Dışlanma nedenleri Tablo 3.1'de özetlenmiştir.

Tablo 3.1. Hasta seçimi ve dışlanma nedenleri

Dışlanma nedeni	**Hasta sayısı (n)**
Elektronik kayıtlarda temel çalışma değişkenlerinin eksik olması	302
Anti-TNF dışı biyolojik ajan kullanımı	53
Bir dönem anti-TNF kullanmış olmakla birlikte tiroid panelinin değerlendirildiği dönemde anti-TNF kullanmaması	14
Tiroid fonksiyonlarını etkileyebilecek ilaç kullanımı	9
Tedavi sonrası değerlendirme döneminde anti-TNF tedavi süresinin altı aydan kısa olması	8
Tiroid fonksiyonlarını etkileyebilecek ek endokrin/metabolik hastalık veya kromozom anomalisi	7
Takip verilerinin yetersiz olması	4
Bilinen tiroid hastalığı bulunması (Hashimoto tiroiditi)	1
Toplam	**398**

Not: Tiroid fonksiyon testlerini etkileme potansiyeli bulunan ilaçların kullanımı nedeniyle çalışma dışı bırakılan hastaların ikisi sertralin, ikisi ketiapin; birer hasta ise valproik asit, karbamazepin, rifampisin, metformin ve kombine oral kontraseptif kullanmaktaydı.

Postenfeksiyöz artrit, akut romatizmal ateş, sistemik lupus eritematozus, vaskülit, dermatomiyozit, malignite ve metabolik hastalıklar gibi JİA dışı nedenlerle artrit veya romatolojik hastalık tanısı alan olgular değerlendirmeye alınmadı. Aynı

hastaya ait tekrarlayan kayıtlar kontrol edildi; laboratuvar ölçümleri, klinik değerlendirmeler ve tedavi başlangıç tarihleri kronolojik olarak eşleştirildi.

3.6. JİA Alt Tiplerinin Sınıflandırılması

Hastalar ILAR sınıflama kriterlerine göre oligoartiküler JİA, RF pozitif poliartiküler JİA, RF negatif poliartiküler JİA, EİA, JPsA ve sJİA alt gruplarına ayrıldı (2). Alt tiplerin klinik sınırları ilgili pediatrik romatoloji kaynakları temel alınarak dosya kayıtlarından belirlendi (2-3,53,60,69).

JİA alt tipleri, anti-TNF alan ve almayan grupların klinik özelliklerini karşılaştırmak amacıyla kategorik değişken olarak kullanıldı. Retrospektif tasarım nedeniyle alt tip dağılımı dengeli değildi. RF pozitif poliartiküler JİA, sJİA ve JPsA alt gruplarında hasta sayısının düşük olması nedeniyle, tiroid parametreleri açısından JİA alt tiplerinin ayrı ayrı karşılaştırılması yapılmadı. Bununla birlikte, EİA tanısı diğer JİA alt tiplerine karşı regresyon analizinde aday bağımsız değişken olarak değerlendirildi.

3.7. Değerlendirilen Değişkenler

Hastaların doğum tarihi, cinsiyeti, yaşı, yakınma başlangıç yaşı, tanı yaşı, tiroid panelinin değerlendirildiği yaş, JİA alt tipi, üveit varlığı, ANA durumu, kişisel otoimmün hastalık öyküsü, birinci derece akrabalarda otoimmün hastalık öyküsü, hastalık aktivite kategorisi, inflamasyon belirteçleri, kullanılan farmakolojik tedaviler, anti-TNF dışı ilaç kullanım kombinasyonları, bu ilaçların her birine ait kullanım durumu (var/yok), anti-TNF ajan türü, tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoimmünite belirteçleri kaydedildi.

Çalışmada demografik değişken olarak belirtilen “yaş”, hastaların 1 Ekim 2025 tarihindeki yaşını ifade etmekte olup her hastanın doğum tarihi esas alınarak hesaplandı.

ANA düzeyi mikro-ELISA yöntemiyle değerlendirildi ve >1/100 dilüsyondaki değerler pozitif kabul edildi. Göz muayene kayıtlarında geçmişte veya değerlendirme sırasında üveit saptanan hastalar “üveiti olan” olarak sınıflandırıldı.

Kişisel otoimmün hastalık öyküsü ve birinci derece akrabalarda otoimmün hastalık öyküsü ayrı ayrı kaydedildi. Bildirilen hastalıklar ayrı ayrı kaydedildikten sonra, çalışmanın amacı doğrultusunda Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı ve diğer otoimmün/immün aracılı hastalıklar olmak üzere üç kategoride gruplandırıldı. Hasta sayısının sınırlı olduğu analizlerde "kişisel ve/veya ailesel otoimmünite öyküsü" birleşik değişkeni kullanıldı.

3.8. İnflamasyon Belirteçlerinin Değerlendirilmesi

Eritrosit sedimantasyon hızı (ESH, mm/saat) ve C-reaktif protein (CRP, mg/L) düzeyleri elektronik kayıtlardan elde edildi. Anti-TNF alan grupta tedavi öncesi inflamatuvar durumu temsil etmek için anti-TNF başlangıcından önceki son bir yıl içinde ölçülen ESH ve CRP değerlerinin medyanı kullanıldı. Tedavi sonrası inflamatuvar durum için tiroid panelinin ölçüldüğü tarihten önceki ve sonraki altı aylık dönemdeki ESH ve CRP değerlerinin medyanı esas alındı.

Anti-TNF almayan grupta tedavi almayan hastalar için ilk tiroid paneliyle eş zamanlı ESH ve CRP değerleri kullanıldı. Anti-TNF dışı tedavi kullanan hastalarda tedavi öncesi inflamatuvar durum, ilgili tedavi başlanmadan önceki ESH ve CRP ölçümleriyle değerlendirildi. Tedavi sonrası dönem için anti-TNF alan grupla yöntemsel uyum sağlamak amacıyla tiroid panelinin ölçüldüğü tarihten önceki ve sonraki altı aylık dönemdeki ESH ve CRP değerlerinin medyanı kullanıldı. Seri ölçüm bulunmayan durumlarda mevcut tek ölçüm analizde değerlendirildi.

3.9. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Hastalık aktivitesi, tiroid panelinin değerlendirildiği klinik dönemi yansıtacak şekilde belirlendi. Oligoartiküler JİA, poliartiküler JİA ve JPsA alt gruplarında Juvenile Arthritis Disease Activity Score-27 (JADAS-27) (102); EİA grubunda Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) (74-75,103); sJİA grubunda ise systemic Juvenile Arthritis Disease Activity Score (sJADAS) (104) kullanıldı. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılan ölçeklerin bileşenleri Ek-1'de özetlenmiştir.

Skorlar literatürde tanımlanan eşik değerler dikkate alınarak inaktif hastalık, düşük/hafif, orta ve yüksek hastalık aktivitesi şeklinde kategorize edildi (104-107). Düşük hastalık aktivitesi için JADAS-27 eşik değerleri oligoartiküler grupta <2,0 ve poliartiküler grupta ≤3,8; BASDAI için <4; sJADAS için ≤3,8 olarak kabul edildi (74-75,103-104,107). İnaktif hastalık; aktif artrit veya aktif üveit olmaması, sistemik bulgu ve sabah tutukluluğu bulunmaması, ESH <20 mm/saat ve/veya CRP <5 mg/L olması ölçütleriyle tanımlandı (108). Analizlerde sayısal skorlar yerine bu kategorik hastalık aktivite sınıflamaları kullanıldı.

3.10. Farmakolojik Tedavilerin Değerlendirilmesi

Hastaların biyolojik tedavi öncesinde ve izlem süresince kullandıkları farmakolojik ajanlar kaydedildi. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, sistemik ve intraartiküler kortikosteroidler, metotreksat, sülfasalazin, azatioprin, leflunomid ve kolşisin gibi konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar ayrı değişkenler olarak değerlendirildi. Biyolojik ve hedefe yönelik tedaviler etki mekanizmasına göre IL-1 inhibitörleri, TNF inhibitörleri, IL-6 inhibitörleri, IL-17 inhibitörleri, CTLA-4 füzyon proteini ve JAK inhibitörleri olarak sınıflandırıldı (12-13).

Anti-TNF alan grupta hastalar, yalnızca anti-TNF kullananlar ve anti-TNF'ye ek olarak metotreksat, kolşisin ve/veya kortikosteroid kullananlar şeklinde ayrıca sınıflandırıldı. Anti-TNF almayan grupta anti-TNF dışı tedavi kullananlar ve herhangi bir farmakolojik tedavi almayanlar birlikte değerlendirildi. Anti-TNF dışı ilaç kullanım kombinasyonlarının karşılaştırılmasında her hasta yalnızca bir kategoride değerlendirildi. "Anti-TNF dışında ilaç kullanımı yok" kategorisi, anti-TNF alan grupta yalnızca anti-TNF tedavisi kullanılmasını, anti-TNF almayan grupta ise herhangi bir farmakolojik tedavi kullanılmamasını ifade etti.

Anti-TNF dışı ilaçların kullanımı ayrıca her ilaç için ayrı ayrı var/yok şeklinde değerlendirildi. Birden fazla ilaç kullanan hastalar, kombinasyon değerlendirmesinde ilgili kombinasyon kategorisinde, ilaç bazındaki analizlerde ise kullandıkları her ilacın kendi kategorisinde yer aldı. Bu nedenle ilaç bazındaki kullanım sayılarının toplamı hasta sayısını temsil etmedi.

Tedavi başlangıcından tiroid panelinin değerlendirilmesine kadar geçen süre, anti-TNF alan grupta anti-TNF tedavisinin, anti-TNF almayan grupta ise kullanılan anti-TNF dışı farmakolojik tedavinin başlangıç tarihi esas alınarak hesaplandı. Anti-TNF almayan grupta kombinasyon tedavisi kullanan hastalarda ilk başlanan ilacın başlangıç tarihi esas alındı. Anti-TNF almayan gruptaki tedavisiz 15 hasta ile yalnızca NSAİİ kullanan 9 hasta, süre verisi bulunmadığından analize dahil edilmedi.

3.11. Tiroid Fonksiyonları ve Tiroid Otoimmünitesinin Değerlendirilmesi

Tiroid fonksiyonları sT3 (pmol/L), sT4 (pmol/L) ve TSH (mIU/L) düzeyleriyle; tiroid otoimmünitesi anti-TPO (IU/mL) ve anti-Tg (IU/mL) düzeyleriyle değerlendirildi. Ayrıca tiroglobulin (ng/mL) düzeyleri incelendi. sT3, sT4, TSH, anti-TPO ve anti-Tg ölçümlerinde sırasıyla Beckman Coulter Access Free T3, Access Free T4, Access HYPERsensitive hTSH, Access TPO Antibody ve Access Thyroglobulin Antibody II kitleri kullanılarak kemilüminesans temelli immünoassay yöntemleri uygulandı. Tiroglobulin düzeyleri ise Siemens IMMULITE 2000 Thyroglobulin kiti kullanılarak katı faz kemilüminesans immünometrik yöntemle ölçüldü. Kullanılan kitlerin analitik duyarlılıkları ile çalışma içi ve çalışmalar arası varyasyon katsayıları Tablo 3.2'te sunuldu.

Tablo 3.2. Tiroid parametrelerinin ölçümünde kullanılan kitlerin analitik performans özellikleri

Parametre	Analitik duyarlılık	Çalışma içi CV (%)	Çalışmalar arası CV (%)
sT3	1,4 pmol/L	2,6–6,6	1,3–8,0
sT4	3,2 pmol/L	1,82–4,40	3,34–8,08
TSH	0,003 mIU/L	2,49–5,83	2,76–8,88
Anti-TPO	0,25 IU/mL	5,1–7,1	2,2–4,4
Anti-Tg	0,9 IU/mL	4,0–5,8	2,7–5,1
Tg	0,2 ng/mL	4,8–6,8	-

Not: Tablo, Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Biyokimya Laboratuvarında çalışma döneminde kullanılan kitlerin analitik performans özelliklerine göre hazırlanmıştır. Tg için toplam CV %5,6–10,0 olup çalışmalar arası CV ayrı olarak belirtilmemiştir. CV: varyasyon katsayısı; sT3: serbest triiyodotironin; sT4: serbest tiroksin; TSH: tiroid uyarıcı hormon; anti-TPO: anti-tiroid peroksidaz antikoru; anti-Tg: anti-tiroglobulin antikoru; Tg: tiroglobulin.

Tiroid parametreleri, Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Biyokimya Laboratuvarının referans aralıklarına göre değerlendirildi. sT3 ve sT4 için yaşa, sT3 için 15–19 yaş grubunda ayrıca cinsiyete özgü referans aralıkları kullanıldı. Tiroid parametrelerine ait laboratuvar referans aralıkları Tablo 3.3'de sunuldu.

Tablo 3.3. Tiroid parametreleri için kullanılan laboratuvar referans aralıkları

Parametre	Yaş / cinsiyet	Referans aralığı
sT3 (pmol/L)	0–1 yaş	4,3–6,9
	1–15 yaş	3,9–6,2
	15–19 yaş, kız	3,4–5,4
	15–19 yaş, erkek	3,8–5,7
	19 yaş ve üzeri	3,8–6,0
sT4 (pmol/L)	0–1 yaş	9,65–19,2
	1–3 yaş	9,5–16,2
	3–19 yaş	7,8–13,7
	19 yaş ve üzeri	7,86–14,41
TSH (mIU/L)	Yaş ve cinsiyet ayrımı yok	0,38–5,33
Anti-TPO (IU/mL)	Yaş ve cinsiyet ayrımı yok	0–9
Anti-Tg (IU/mL)	Yaş ve cinsiyet ayrımı yok	0–4
Tiroglobulin (ng/mL)	Yaş ve cinsiyet ayrımı yok	1,15–50

Not: Referans aralıkları Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Biyokimya Laboratuvarı kayıtlarından alınmıştır. TSH, anti-TPO, anti-Tg ve tiroglobulin için yaş ve cinsiyete göre ayrı referans aralıkları belirtilmemiştir. sT3: serbest triiyodotironin; sT4: serbest tiroksin; TSH: tiroid uyarıcı hormon; anti-TPO: anti-tiroid peroksidaz antikoru; anti-Tg: anti-tiroglobulin antikoru.

Tüm hastalarda tedavi sonrası döneme ait tiroid paneli bulunmaktaydı. Retrospektif tasarım nedeniyle tedavi öncesi döneme ait TSH ölçümü ise 120 hastanın 102'sinde mevcuttu. Tedavi öncesi ve sonrası TSH ölçümlerinin grup içi karşılaştırmaları bu 102 hasta üzerinden, diğer laboratuvar parametrelerinin karşılaştırmaları ise her iki döneme ait ölçümü bulunan hastalar üzerinden gerçekleştirildi. Eksik tedavi öncesi veriler için istatistiksel değer atama yöntemi uygulanmadı.

"Tedavi öncesi" ve "tedavi sonrası" dönemler gruplara göre tanımlandı. Anti-TNF alan grupta tedavi öncesi dönem, iki hasta dışında anti-TNF tedavisine başlanmadan önce elde edilen ölçümleri; tedavi sonrası dönem ise anti-TNF tedavisinin başlangıcından en az altı ay sonra elde edilen ölçümleri ifade etti. Anti-TNF almayan grupta, tüm hastalarda mevcut olan izlem tiroid paneli "tedavi sonrası", bu panelden en az altı ay önce ölçümü bulunan hastalardaki önceki tiroid

paneli ise “tedavi öncesi” olarak kabul edildi. Bu adlandırma, anti-TNF tedavisinden bağımsız olarak gruplar arasında dönem adlandırmasında tutarlılık sağlamak amacıyla kullanıldı.

İki hastada tedavi öncesi kabul edilen kan örneğinin etanersept tedavisinin üçüncü ayında alındığı saptandı. Anti-TNF maruziyet süresi altı aydan kısa olduğu ve örneklem büyüklüğünün korunması amaçlandığı için bu hastalar ana analize dahil edildi. Bu durumun sonuçlar üzerindeki olası etkisini değerlendirmek amacıyla söz konusu iki hasta dışlanarak duyarlılık analizi ayrıca gerçekleştirildi.

Tedavi öncesi tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikor düzeyleri ve tiroglobulin düzeyi grupların başlangıç özelliklerini karşılaştırmak için değerlendirildi. Tedavi sonrası ölçümler, anti-TNF tedavisi alan ve almayan gruplar arasında karşılaştırıldı. Her iki grup içinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası tiroid parametreleri karşılaştırıldı. Değişimin yönünü ve büyüklüğünü göstermek amacıyla, her iki ölçümü bulunan hastalarda yüzde değişim değeri [(tedavi sonrası değer – tedavi öncesi değer) / tedavi öncesi değer] × 100 formülü ile hesaplandı.

Ölçüm alt sınırının altında bildirilen anti-TPO düzeyleri için 0,25 IU/mL, anti-Tg düzeyleri için ise 0,9 IU/mL alt sınır değeri olarak kabul edildi. Tiroid otoantikor pozitifliği, laboratuvar referans üst sınırlarının aşılması (anti-TPO >9 IU/mL ve anti-Tg >4 IU/mL) olarak tanımlandı. TSH düzeyleri kategorik değerlendirmelerde <5 mIU/L ve ≥5 mIU/L olarak sınıflandırıldı. Laboratuvar referans üst sınırı 5,33 mIU/L olmakla birlikte, veri setinde 5,00–5,33 mIU/L aralığında ölçüm bulunmadığından bu eşik değerin kullanılması hastaların kategorik dağılımını etkilemedi. Tiroid fonksiyon testlerinde patolojik sonuç veya tiroid otoantikor pozitifliği saptanan hastalar Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalına yönlendirildi.

3.12. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma, “Çocuk Romatoloji Hastalarında Tiroid Fonksiyonunun Değerlendirilmesi” başlığı ile Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma Etik

Kurulu tarafından 21.10.2025 tarihli toplantıda, SBA 25/787 araştırma numarası ve 2025/20-25 karar numarası ile onaylanmıştır. Etik Kurul onayı Ek-2'de sunulmuştur.

3.13. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler akademik biyostatistik uzmanı tarafından R yazılımı (sürüm 4.5.1; R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) ve IBM SPSS Statistics for Windows Version 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi.

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ve dağılım grafikleriyle, varyans homojenliği ise Levene testiyle değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler, değişkenlerin dağılım özelliklerine göre ortalama ± standart sapma, ortanca (25. ve 75. persentil değerleri [Q1–Q3]) veya sayı ve yüzde [n (%)] olarak sunuldu.

Anti-TNF alan ve almayan grupların karşılaştırılmasında sürekli değişkenler için dağılım özelliklerine göre Student t testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında beklenen hücre sayılarına göre Yates continuity correction chi-square testi, Fisher'Exact testi veya Fisher-Freeman-Halton Exact testi uygulandı. Anti-TNF dışındaki her bir ilacın kullanım durumu, ilgili ilacın kullanımı var/yok şeklinde ikili değişken olarak kodlanarak Fisher's Exact testi ile karşılaştırıldı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası laboratuvar parametrelerinin grup içi karşılaştırılmasında Wilcoxon signed-rank testi kullanıldı.

JİA alt tipi, anti-TNF dışı ilaç kullanım kombinasyonu ve otoimmün hastalık/öykü alt tipi gibi çok kategorili değişkenlerin grup karşılaştırmalarında Fisher-Freeman-Halton Exact testi kullanıldı; uygun analizlerde ilişkinin büyüklüğünü göstermek için Cramer's V değeri raporlandı. Tiroid parametrelerinin yüzde değişim değerleri Mann–Whitney U testi ile gruplar arasında karşılaştırıldı. TSH düzeyinin <5 mIU/L ve ≥5 mIU/L kategorileri hem grup içi hem de gruplar arası olarak değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen 120 hastanın tamamı mevcut verileri doğrultusunda analizlere dahil edildi. Tedavi öncesi TSH ölçümü 102 hastada mevcut olup bunların

56'sı anti-TNF alan, 46'sı anti-TNF almayan gruptaydı. Tedavi öncesi TSH ölçümü bulunmayan 18 hastanın 11'i anti-TNF alan, 7'si anti-TNF almayan gruptaydı. Tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar parametrelerinin karşılaştırmaları, her iki döneme ait ilgili ölçümü bulunan hastalar üzerinden gerçekleştirildi. Tedavi öncesi kan örneği etanersept tedavisinin üçüncü ayında alınan iki hasta dışlanarak duyarlılık analizi 118 hasta üzerinden tekrarlandı.

ANA durumu, hastalık aktivitesi kategorileri, kişisel ve/veya ailesel otoimmünite öyküsü ve anti-TNF dışı ilaç kullanımı ile tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoimmünite belirteçleri ve tiroglobulin düzeyleri arasındaki ilişkiler alt grup analizleriyle değerlendirildi. Anti-TNF alan grupta yalnızca anti-TNF kullanan hastalar ile anti-TNF'ye ek olarak başka ilaç kullanan hastalar ayrıca karşılaştırıldı. Hastalık aktivitesi kategorilerine göre TSH düzeylerinin karşılaştırılmasında Kruskal –Wallis testi kullanıldı ve kategoriler arasındaki ikili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi uygulandı. Alt grup analizleri, retrospektif tasarım ve bazı kategorilerdeki düşük hasta sayıları nedeniyle keşifsel nitelikte değerlendirildi. Alt grup analizlerinde gerçekleştirilen farklı hipotez testleri için genel bir çoklu test düzeltmesi uygulanmadı. Bulgular, klinik tutarlılık, etki yönü ve diğer tiroid parametreleri dikkate alınarak yorumlandı.

Tedavi sonrası sT3, sT4, TSH, anti-TPO, anti-Tg ve tiroglobulin düzeyleriyle ilişkili faktörleri değerlendirmek amacıyla her bir parametre için ayrı ayrı basamaklı çoklu doğrusal regresyon analizi gerçekleştirildi. Analizlerde değerlendirilen aday bağımsız değişkenler, ilgili tiroid parametresine göre farklılık gösterdi. Tedavi sonrası sT3 düzeyi için oluşturulan modelde anti-TNF tedavi durumu (alan/almayan), tiroid panelinin değerlendirildiği yaş, cinsiyet, kişisel ve/veya ailesel otoimmünite öyküsü, JİA alt tipi (entezit ilişkili artrit/diğer alt tipler) ve tedavi sonrası eritrosit sedimantasyon hızı aday bağımsız değişkenler olarak değerlendirildi. JİA alt tipi, entezit ilişkili artrit için 1, diğer beş JİA alt tipi için 0 olarak kodlandı. Regresyon analizleri keşifsel nitelikte değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya juvenil idiyopatik artrit (JİA) tanısıyla izlenen toplam 120 hasta dahil edildi. Bulgular; çalışma popülasyonunun temel demografik, klinik ve immünolojik özellikleri, anti-TNF tedavi durumuna göre grup karşılaştırmaları, ilaç kullanım dağılımları, tedavi süreleri, tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerlendirmeleri, alt grup analizleri, anti-TNF ajanlarına göre karşılaştırmalar, çok değişkenli doğrusal regresyon analizi ve duyarlılık analizi kapsamında sunulmuştur.

4.1. Demografik, Klinik ve İmmünolojik Özellikler

Çalışma popülasyonunun temel demografik, klinik ve immünolojik özellikleri Tablo 4.1'de sunulmuştur.

Tablo 4.1. Çalışma popülasyonunun temel demografik, klinik ve immünolojik özellikleri (n=120)

Değişken	Değer
Demografik özellikler	
Yaş (yıl), ortanca (Q1–Q3)	14.55 (10.59–17.27)
Cinsiyet, n (%)	
Kız	64 (53.3%)
Erkek	56 (46.7%)
Hastalık özellikleri	
Yakınma başlangıç yaşı (yıl), ortanca (Q1–Q3)	5.96 (2.04–10.47)
Tanı yaşı (yıl), ortanca (Q1–Q3)	6.75 (2.83–11.65)
JİA alt tipleri, n (%)	
Oligoartiküler JİA	55 (45.8%)
RF pozitif poliartiküler JİA	1 (0.8%)
RF negatif poliartiküler JİA	21 (17.5%)
Entezit ilişkili artrit	28 (23.3%)
Psöriatik artrit	10 (8.3%)
Sistemik JİA	5 (4.2%)
Hastalık aktivitesi, n (%)	
İnaktif	82 (68.3%)
Düşük/Hafif aktif	11 (9.2%)
Orta aktif	9 (7.5%)
Yüksek aktif	18 (15.0%)
Eklem dışı klinik bulgular	
Üveit, n (%)	
Var	20 (16.7%)
Yok	100 (83.3%)
İmmünolojik özellikler	
ANA pozitifliği, n (%)	
Pozitif	69 (57.5%)
Negatif	51 (42.5%)
Ek otoimmün hastalık/aile öyküsü, n (%)	
Var	23 (19.2%)
Yok	97 (80.8%)

Veriler ortanca (Q1–Q3) veya n (%) olarak sunulmuştur. Yaş, 1 Ekim 2025 tarihi esas alınarak hesaplanmıştır. JİA: juvenil idiyopatik artrit; RF: romatoid faktör; ANA: antinükleer antikor; Q1: 25. persentil; Q3: 75. persentil ; n: hasta sayısı; %: yüzde.

Hastaların yaş ortancası 14,55 yıl (Q1–Q3: 10,59–17,27) idi. Yakınma başlangıç yaşı ortancası 5,96 yıl (Q1–Q3: 2,04–10,47), tanı yaşı ortancası ise 6,75 yıl (Q1–Q3: 2,83–11,65) olarak saptandı. Olguların 64'ü (%53.3) kız, 56'sı (%46.7) erkekti.

En sık JİA alt tipi oligoartiküler JİA idi [55 hasta (%45.8)]. Bunu entezit ilişkili artrit [28 hasta (%23.3)] ve RF negatif poliartiküler JİA [21 hasta (%17.5)] izledi. Hastaların 82'si (%68.3) inaktif hastalık dönemindeydi; üveit öyküsü 20 hastada (%16.7) mevcuttu.

ANA pozitifliği 69 hastada (%57.5), ek otoimmün hastalık ve/veya ailede otoimmün hastalık öyküsü 23 hastada (%19.2) saptandı.

Ek otoimmün/immün aracılı hastalık üç hastada izlendi; bir hastada HSP/IgA vasküliti, iki hastada çölyak hastalığı vardı. Birinci derece akrabalarda otoimmün hastalık öyküsü bulunan hastalarda en sık Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, romatoid artrit ve psöriyazis bildirildi.

Çalışma popülasyonu anti-TNF tedavi durumuna göre iki gruba ayrıldı. Hastaların 67'si anti-TNF tedavisi kullanmakta, 53'ü anti-TNF tedavisi kullanmamaktaydı. Grupların temel demografik, klinik ve immünolojik özellikleri Tablo 4.2'de karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.2. Anti-TNF tedavisi alan ve almayan hastaların temel demografik, klinik ve immünolojik özelliklerinin karşılaştırılması

Değişken	Anti-TNF almayan (n=53)	Anti-TNF alan (n=67)	p değeri
Demografik özellikler			
Yaş (yıl),ortanca (Q1–Q3)	12.83 (7.58–16.42)	14.83 (12.50–18.00)	0,001[a]
Cinsiyet, n (%)			0,649[b]
Kız	30 (56.6%)	34 (50.7%)	
Erkek	23 (43.4%)	33 (49.3%)	
Hastalık özellikleri			
Yakınma başlangıç yaşı (yıl),ortanca (Q1–Q3)	5.33 (2.66–10.33)	7.00 (1.66–10.60)	0,891[a]
Tanı yaşı (yıl),ortanca (Q1–Q3)	6.10 (3.25–10.41)	7.83 (2.58–11.80)	0,565[a]
JİA alt tipleri, n (%)			0,006[c]
Oligoartiküler JİA	28 (52.8%)	27 (40.3%)	
RF pozitif poliartiküler JİA	1 (1.9%)	0 (0%)	
RF negatif poliartiküler JİA	8 (15.1%)	13 (19.4%)	
Entezit ilişkili artrit	6 (11.3%)	22 (32.8%)	
Psöriatik artrit	5 (9.4%)	5 (7.5%)	
Sistemik JİA	5 (9.4%)	0 (0%)	
Hastalık aktivitesi, n (%)			0,078[c]
İnaktif	33 (62.3%)	49 (73.1%)	
Hafif aktif	4 (7.5%)	7 (10.4%)	
Orta aktif	3 (5.7%)	6 (9.0%)	
Yüksek aktif	13 (24.5%)	5 (7.5%)	
Laboratuvar değerlendirme özellikleri			
Tiroid panelinin değerlendirildiği yaş (yıl),ortanca (Q1–Q3)	10.42 (6.42 – 15.04)	11.92 (9.33 – 15.58)	0,111[a]
Eklem dışı klinik bulgular			
Üveit, n (%)			0,250[b]
Var	6 (11.3%)	14 (20.9%)	
Yok	47 (88.7%)	53 (79.1%)	
İmmünolojik özellikler			
ANA pozitifliği, n (%)	31 (58.5%)	38 (56.7%)	0,993[b]
Ek otoimmün hastalık/aile öyküsü, n (%)	1 (1.9%)	2 (3.0%)	-
Ek otoimmün hastalık ve/veya ailede otoimmün hastalık öyküsü, n (%)	10 (18.9%)	13 (19.4%)	>0,05[b]

Ek otoimmün hastalık değişkeni düşük olay sayısı nedeniyle yalnızca tanımlayıcı olarak sunulmuştur. Veriler ortanca (Q1–Q3) veya n (%) olarak verilmiştir. Yaş, 1 Ekim 2025 tarihi esas alınarak hesaplanmıştır. a Mann-Whitney U testi; b Yates düzeltmeli ki-kare testi; c Fisher-Freeman-Halton kesin testi. ANA: antinükleer antikor; Anti-TNF: anti-tümör nekroz faktörü; Q1: 25. persentil; Q3: 75. persentil ; JİA: juvenil idiyopatik artrit; n: hasta sayısı; RF: romatoid faktör; %: yüzde.

Anti-TNF alan grupta yaş ortancası, anti-TNF almayan gruba göre daha yüksekti [14,83 yıl (Q1–Q3: 12,50–18,00) ve 12,83 yıl (Q1–Q3: 7,58–16,42); p=0,001]. Yakınma başlangıç yaşı, tanı yaşı, tiroid panelinin değerlendirildiği yaş ve cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

JİA alt tiplerinin dağılımı anti-TNF tedavi durumuna göre anlamlı farklılık gösterdi (p=0,006; Cramer's V=0,353). Her iki grupta en sık alt tip oligoartiküler JİA olmakla birlikte, entezit ilişkili artrit anti-TNF alan grupta daha yüksek oranda izlendi [22 hasta (%32.8) ve 6 hasta (%11.3)]. Hastalık aktivitesi ve üveit varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

ANA pozitifliği anti-TNF almayan ve anti-TNF alan gruplarda benzer oranlardaydı (sırasıyla %58.5 ve %56.7; p=0,993). Ek otoimmün hastalık ve/veya ailede otoimmün hastalık öyküsü açısından da gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p>0,05). Otoimmün hastalık/öykü alt tipi dağılımı anti-TNF tedavi durumuna göre farklılık göstermedi (p=0,841).

4.2. Anti-TNF Tedavi Durumu ve İlaç Kullanımının Dağılımı

Anti-TNF tedavi durumu ve anti-TNF tedavisi alan hastalarda kullanılan ajanların dağılımı Tablo 4.3'te sunulmuştur.

Tablo 4.3. Anti-TNF tedavi durumunun ve kullanılan anti-TNF ajanlarının dağılımı

Değişken	n (%)
Anti-TNF tedavi durumu (n=120)	
Anti-TNF kullanan	67 (55.8)
Anti-TNF kullanmayan	53 (44.2)
Anti-TNF ajanı (anti-TNF alan hastalar içinde, n=67)	
Etanersept	45 (67.2)
Adalimumab	18 (26.9)
İnfliksimab	4 (6.0)

Veriler n (%) olarak sunulmuştur. Anti-TNF: anti-tümör nekroz faktörü; n: hasta sayısı; %: yüzde.

Çalışmaya dahil edilen 120 hastanın 67'si (%55.8) anti-TNF tedavisi kullanırken, 53'ü (%44.2) anti-TNF tedavisi kullanmamaktaydı. Anti-TNF alan hastalarda en sık kullanılan ajan etanerseptti [45 hasta (%67.2)]. Adalimumab 18 hastada (%26.9), infliksimab 4 hastada (%6.0) kullanılmıştı.

Anti-TNF alan ve almayan hastalarda ilaç kullanım kombinasyonları Tablo 4.4'te, her bir ilacın kullanım sıklığı ise Tablo 4.5'te karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.4. Anti-TNF tedavi durumuna göre ilaç kullanım kombinasyonlarının karşılaştırılması

Anti-TNF dışı ilaç kullanımı	**Anti-TNF almayan (n=53)**	**Anti-TNF alan (n=67)**	**p değeri**
Genel dağılım, n (%)			<0,001[c]
Anti-TNF dışında ilaç kullanımı yok	15 (28.3)	43 (64.2)	
Kolşisin	2 (3.8)	9 (13.4)	
NSAİİ	9 (17.0)	0 (0.0)	
MTX	23 (43.4)	10 (14.9)	
Kortikosteroid	1 (1.9)	0 (0.0)	
Kolşisin + MTX	1 (1.9)	4 (6.0)	
MTX + kortikosteroid	2 (3.8)	0 (0.0)	
Kolşisin + MTX + kortikosteroid	0 (0.0)	1 (1.5)	

Not: Her hasta, anti-TNF dışındaki ilaçların kullanım kombinasyonuna göre yalnızca bir kategoride değerlendirilmiştir. "Anti-TNF dışında ilaç kullanımı yok" kategorisi, anti-TNF alan grupta yalnızca anti-TNF tedavisi kullanılmasını, anti-TNF almayan grupta ise herhangi bir farmakolojik tedavi kullanılmamasını ifade eder. Veriler n (%) olarak sunulmuştur. p değeri kombinasyonların genel dağılımına aittir. c Fisher-Freeman-Halton kesin testi (Cramer's V=0,553). Anti-TNF: anti-tümör nekroz faktörü; MTX: metotreksat; NSAİİ: nonsteroid antiinflamatuvar ilaç; n: hasta sayısı; %: yüzde.

Anti-TNF dışı ilaç kullanım kombinasyonlarının dağılımı, anti-TNF tedavi durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi (p<0,001; Cramer's V=0,553). Anti-TNF alan grupta hastaların 43'ü (%64,2) ek ilaç kullanmaksızın yalnızca anti-TNF tedavisi almaktaydı. Anti-TNF almayan grupta ise en sık yalnızca metotreksat kullanımı [23 hasta (%43,4)] izlenirken, 15 hasta (%28,3) herhangi bir farmakolojik tedavi almamaktaydı. NSAİİ kullanımı yalnızca anti-TNF almayan grupta saptandı [9 hasta (%17,0)].

Tablo 4.5. Anti-TNF tedavi durumuna göre ilaç bazında kullanım sıklıklarının karşılaştırılması

İlaç kullanımı, n (%)	Anti-TNF almayan (n=53)	Anti-TNF alan (n=67)	Toplam (n=120)	p değeri
Kolşisin	3 (5.7)	14 (20.9)	17 (14.2)	0,019[e]
NSAİİ	9 (17.0)	0 (0.0)	9 (7.5)	<0,001[e]
Metotreksat	26 (49.1)	15 (22.4)	41 (34.2)	0,003[e]
Kortikosteroid	3 (5.7)	1 (1.5)	4 (3.3)	0,320[e]

Not: İlaç kullanımı, her ilaç için ayrı ayrı var/yok şeklinde değerlendirilmiştir. Birden fazla ilaç kullanan hastalar ilgili ilaçların her birinde sayıldığından satır toplamları toplam hasta sayısını temsil etmez. Yüzdeler, ilgili gruptaki hasta sayısı üzerinden hesaplanmıştır. Veriler n (%) olarak sunulmuştur. p değerleri her bir ilacın kullanım durumunun iki grup arasındaki karşılaştırmasına aittir.e Fisher exact testi. Anti-TNF: anti-tümör nekroz faktörü; n: hasta sayısı; NSAİİ: nonsteroid antiinflamatuvar ilaç; %: yüzde.

İlaç kullanımı ayrı ayrı değerlendirildiğinde kolşisin kullanımı anti-TNF alan grupta daha yüksek orandaydı [14 hasta (%20,9) ve 3 hasta (%5,7); p=0,019]. NSAİİ kullanımı yalnızca anti-TNF almayan grupta saptandı [9 hasta (%17,0); p<0,001]. Metotreksat kullanımı anti-TNF almayan grupta daha yüksek orandaydı [26 hasta (%49,1) ve 15 hasta (%22,4); p=0,003]. Kortikosteroid kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,320).

4.3. Tedavi Öncesi TSH Ölçümü Bulunan Hastalarda İlaç Kullanımının Dağılımı

Tedavi öncesi TSH ölçümü bulunan 102 hastanın kan örneği alındığı sıradaki ilaç kullanım dağılımı Tablo 4.6'da sunulmuştur.

Tablo 4.6. Tedavi öncesi TSH ölçümü bulunan hastalarda kan örneği alındığı sıradaki ilaç kullanım dağılımı (n=102)

Değişken	Hasta sayısı, n (%)
Tedavi düzeni	
Hiç tedavi almayan	81 (79,4)
Sadece metotreksat (MTX)	12 (11,8)
Sadece kolşisin	5 (4,9)
Kombine tedavi (MTX + kolşisin)	2 (2.0)
MTX + etanersept	1 (1,0)
Kolşisin + etanersept	1 (1,0)
İlaç bazında kullanım	
Metotreksat	15 (14.7)
Kolşisin	8 (7.8)
Etanersept	2 (2,0)

Not: Tedavi düzeni değerlendirmesinde her hasta yalnızca bir kategoride yer alırken ilaç bazında kullanım değerlendirmesinde her ilaç ayrı ayrı ele alınmıştır. Bu nedenle ilaç bazındaki hasta sayılarının toplamı 102'yi temsil etmez. Etanersept kullanan iki hastanın tedavi öncesi olarak değerlendirilen kan örnekleri, etanersept tedavisinin üçüncü ayında alınmıştır. Veriler n (%) olarak sunulmuştur. MTX: metotreksat; n: hasta sayısı.

Tedavi öncesi TSH ölçümü bulunan 102 hastanın 81'i (%79,4) kan örneği alındığı dönemde herhangi bir tedavi almamaktaydı. On iki hasta yalnızca metotreksat (%11,8), 5 hasta yalnızca kolşisin (%4,9), 2 hasta ise metotreksat ve kolşisin kombinasyonu (%2,0) kullanmaktaydı. Bir hasta etanersept ve metotreksat (%1,0), bir hasta ise etanersept ve kolşisin (%1,0) kombinasyonu kullanmaktaydı. İlaç kullanımı ayrı ayrı değerlendirildiğinde metotreksat 15 hastada (%14,7), kolşisin 8 hastada (%7,8) ve etanersept 2 hastada (%2,0) saptandı.

4.4. Tedavi Başlangıcından Tiroid Panelinin Değerlendirilmesine Kadar Geçen Süre

Tedavi başlangıcından tiroid panelinin değerlendirilmesine kadar geçen süre anti-TNF tedavi durumuna göre Tablo 4.7'de karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.7. Anti-TNF tedavi durumuna göre tedavi başlangıcından tiroid panelinin değerlendirilmesine kadar geçen sürenin karşılaştırılması

Tedavi grubu	Kan örneği alınma süresi, ay, ortanca (Q1–Q3)	p değeri
Anti-TNF almayan grup (n=29)	12 (9-24)	0,472[a]
Anti-TNF alan grup (n=67)	18 (8-35)	

Not: Süre, anti-TNF alan grupta anti-TNF tedavisinin, anti-TNF almayan grupta ise kullanılan anti-TNF dışı farmakolojik tedavinin başlangıcından tiroid panelinin değerlendirilmesine kadar geçen zamanı ifade etmektedir. Anti-TNF almayan grupta tedavisiz ve yalnızca NSAİİ kullanan hastalar süre analizine dahil edilmemiştir. Veriler ortanca (Q1–Q3) olarak sunulmuştur. p değeri iki grup karşılaştırmasına aittir. a Mann-Whitney U testi. Anti-TNF: anti-tümör nekroz faktörü; Q1: 25. persentil; Q3: 75. persentil

Tedavi başlangıcından tiroid panelinin değerlendirilmesine kadar geçen süre anti-TNF almayan grupta ortanca 12 ay (Q1–Q3: 9–24), anti-TNF alan grupta ise 18 ay (Q1–Q3: 8–35) idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,472).

4.5. Anti-TNF Alan ve Almayan Hastalarda Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

Anti-TNF tedavisi alan ve almayan hastalarda tedavi öncesi laboratuvar parametreleri Tablo 4.8'de karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.8. Anti-TNF tedavisi alan ve almayan hastalarda tedavi öncesi laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Değişken	Anti-TNF almayan (n=53)	Anti-TNF alan (n=67)	p değeri
sT3 (pmol/L) (n=32)	6.41 ± 2.04	6.24 ± 1.16	0,768[d]
sT4 (pmol/L) (n=95)	13.97 ± 2.39	14.10 ± 2.99	0,826[d]
TSH (mIU/L) (n=102)	2.30 (1.74–2.87)	2.04 (1.40–2.80)	0,226[a]
anti-TPO (IU/mL) (n=23)	1.10 (0.45–5.35)	1.00 (0.30–9.00)	0,825[a]
anti-Tg (IU/mL) (n=17)	0.90 (0.90–0.90)	0.90 (0.90–1.00)	0,646[a]
tiroglobulin (ng/mL) (n=11)	15.90 (11.30–31.50)	14.10 (10.74–25.05)	0,921[a]
CRP (mg/L) (n=120)	1.90 (0.51–6.30)	3.14 (1.48–7.95)	0,058[a]
sedimentasyon (mm/saat) (n=120)	10 (5–17)	16.50 (6–32.50)	0,023[a]

Veriler ortalama ± standart sapma veya ortanca (Q1–Q3) olarak sunulmuştur. Tablodaki değerler tedavi öncesi döneme aittir. Satır başındaki n değeri, ilgili parametre için veri mevcut olan toplam hasta sayısını göstermektedir. a Mann-Whitney U testi; d Student t-testi. Anti-TNF: anti-tümör nekroz faktörü; anti-Tg: anti-tiroglobulin antikoru; anti-TPO: anti-tiroid peroksidaz antikoru; CRP: C-reaktif protein; Q1: 25. persentil; Q3: 75. persentil; n: hasta sayısı; sT3:serbest triiyodotironin; sT4:serbest tiroksin; TSH: tiroid stimülan hormon. Laboratuvar referans aralıkları: TSH için 0,38–5,33 mIU/L, anti-TPO için 0–9 IU/mL, anti-Tg için 0–4 IU/mL ve tiroglobulin için 1,15–50 ng/mL'dir. sT3 ve sT4 için yaşa, sT3'ün 15–19 yaş grubunda ise ayrıca cinsiyete özgü referans aralıkları kullanılmıştır (Bkz. Tablo 3.3).

Tedavi öncesi dönemde sT3, sT4, TSH, anti-TPO, anti-Tg ve tiroglobulin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Tedavi öncesi anti-TPO ölçümü bulunan 23 hastanın dördünde pozitiflik saptandı. Bu hastaların üçü anti-TNF alan, biri anti-TNF almayan gruptaydı. Anti-Tg ölçümü bulunan 17 hastanın ise yalnızca birinde pozitiflik saptandı ve bu hasta anti-TNF alan gruptaydı.

İnflamatuvar belirteçlerden CRP anti-TNF alan grupta daha yüksek olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,058). Sedimentasyon değeri ise anti-TNF alan grupta anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,023).

Tedavi sonrası inflamasyon belirteçlerinin değerlendirilmesinde, anti-TNF almayan gruptaki 53 hastanın 15'inde (%28,3) tek ölçüm kullanıldı. Anti-TNF alan ve almayan hastaların bu döneme ait laboratuvar bulguları Tablo 4.9'da sunulmuştur.

Tablo 4.9. Anti-TNF tedavisi alan ve almayan hastalarda tedavi sonrası laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Değişken	Anti-TNF almayan (n=53)	Anti-TNF alan (n=67)	p değeri
sT3 (pmol/L)	6.34 ± 0.85	6.23 ± 0.85	0,485[d]
sT4 (pmol/L)	11.90 ± 1.94	11.25 ± 1.81	0,061[d]
TSH (mIU/L)	2.20 (1.62–3.44)	2.05 (1.42–2.98)	0,276[a]
anti-TPO (IU/mL)	0.50 (0.30–1.10)	0.60 (0.30–1.20)	0,642[a]
anti-Tg (IU/mL)	0.90 (0.90–0.90)	0.90 (0.90–0.90)	0,202[a]
tiroglobulin (ng/mL)	17.80 (14.30–26.50)	13.80 (8.90–23.40)	0,010[a]
CRP (mg/L)	1.60 (0.70–3.60)	1.80 (0.60–3.60)	0,924[a]
sedimentasyon (mm/saat)	7 (3–13)	10 (4–16)	0,102[a]

Veriler ortalama ± standart sapma veya ortanca (Q1–Q3) olarak sunulmuştur. Tablodaki değerler tedavi sonrası döneme aittir. a Mann-Whitney U testi; d Student t-testi. Anti-TNF: anti-tümör nekroz faktörü; anti-Tg: anti-tiroglobulin antikoru; anti-TPO: anti-tiroid peroksidaz antikoru; CRP: C-reaktif protein Q1: 25. persentil; Q3: 75. persentil; n: hasta sayısı; sT3:serbest triiyodotironin; sT4:serbest tiroksin; TSH: tiroid stimülan hormon. Laboratuvar referans aralıkları: TSH için 0,38–5,33 mIU/L, anti-TPO için 0–9 IU/mL, anti-Tg için 0–4 IU/mL ve tiroglobulin için 1,15–50 ng/mL'dir. sT3 ve sT4 için yaşa, sT3'ün 15–19 yaş grubunda ise ayrıca cinsiyete özgü referans aralıkları kullanılmıştır (Bkz. Tablo 3.3).

Tedavi sonrası dönemde sT3, sT4, TSH, anti-TPO ve anti-Tg düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Tiroglobulin düzeyi anti-TNF alan grupta anlamlı olarak daha düşüktü (13,80 ve 17,80 ng/mL; p=0,010).

Tedavi sonrası anti-TPO pozitifliği iki hastada saptandı. Anti-TNF alan gruptaki bir hastanın anti-TPO düzeyi 33,4 IU/mL, anti-TNF almayan gruptaki bir hastanın ise 10,5 IU/mL idi. Her iki hastanın da tedavi öncesi anti-TPO ölçümü bulunmuyordu. Tedavi sonrası anti-Tg pozitifliği saptanmadı.

CRP düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,924). Sedimentasyon değeri anti-TNF alan grupta daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (p=0,102).

Anti-TNF tedavisi alan ve almayan hastalarda laboratuvar parametrelerinin tedavi öncesi ve sonrası grup içi karşılaştırmaları Tablo 4.10'da sunulmuştur.

Tablo 4.10. Anti-TNF tedavisi alan ve almayan hastalarda laboratuvar parametrelerinin tedavi öncesi ve sonrası grup içi karşılaştırılması

Değişken	Anti-TNF almayan (n=53)		Anti-TNF alan (n=67)	
	Karşılaştırılan n	p değeri (önce –sonra)[b]	Karşılaştırılan n	p değeri (önce –sonra)[b]
sT3 (pmol/L)	11	0,929	21	0,821
sT4 (pmol/L)	43	<0,001	52	<0,001
TSH (mIU/L)	46	0,953	56	0,829
Anti-TPO (IU/mL)	8	0,204	15	0,051
Anti-Tg (IU/mL)	5	0,593	12	0,340
Tiroglobulin (ng/mL)	3	>0,05	8	0,889
CRP (mg/L)	53	0,360	67	<0,001
Sedimentasyon (mm/saat)	53	0,125	67	<0,001

Not: Grup başlıklarındaki n değerleri toplam hasta sayılarını göstermektedir. Tedavi sonrası ölçümler tüm hastalarda mevcut olup karşılaştırılan n değerleri, tedavi öncesi ölçümü de bulunan hasta sayılarını ifade etmektedir. p değerleri her grupta tedavi öncesi ve sonrası ölçümlerin karşılaştırılmasına aittir. b Wilcoxon işaretli sıralar testi. Anti-TNF: anti-tümör nekroz faktörü; anti-TPO: anti-tiroid peroksidaz antikoru; anti-Tg: anti-tiroglobulin antikoru; CRP: C-reaktif protein; n: hasta sayısı; sT3: serbest triiyodotironin; sT4: serbest tiroksin; TSH: tiroid stimülan hormon.

Tiroid parametrelerinin grup içi karşılaştırmalarında sT3, TSH, anti-Tg ve tiroglobulin düzeylerinde her iki grupta anlamlı değişiklik saptanmadı (p>0,05). sT4 düzeyi her iki grupta tedavi sonrası anlamlı olarak azaldı (her iki grupta p<0,001). Bununla birlikte, hiçbir hastada sT4 düzeyi yaşa uygun referans aralığının altına düşmedi. Anti-TPO düzeyindeki değişim anti-TNF alan grupta istatistiksel anlamlılık sınırına yakın olmakla birlikte anlamlı değildi (p=0,051); anti-TNF almayan grupta da anlamlı değişiklik saptanmadı (p=0,204). Tedavi öncesi anti-TPO pozitifliği bulunan dört hastanın tamamında tedavi sonrası anti-TPO düzeyleri laboratuvar referans aralığına geriledi. Tedavi öncesi anti-Tg pozitifliği bulunan bir hastada da tedavi sonrası anti-Tg düzeyi referans aralığına geriledi.

CRP ve sedimentasyon düzeylerinde anti-TNF almayan grupta anlamlı değişiklik saptanmazken (sırasıyla p=0,360 ve p=0,125), anti-TNF alan grupta her iki parametrede de tedavi sonrası anlamlı azalma saptandı (her ikisi için p<0,001).

ANA durumuna göre yapılan alt grup analizinde, anti-TNF almayan grupta yalnızca tedavi sonrası anti-TPO düzeyi açısından anlamlı farklılık saptandı

(p=0,039). Anti-TNF alan grupta tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoimmünite belirteçleri ve tiroglobulin düzeyi ANA durumuna göre anlamlı farklılık göstermedi; tedavi sonrası sT3 düzeyindeki fark anlamlılık sınırına yakındı (p=0,061).

Hastalık aktivitesine göre yapılan alt grup analizinde, anti-TNF almayan grupta tiroid parametreleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Anti-TNF alan grupta ise tedavi öncesi ve sonrası TSH düzeyleri hastalık aktivitesi kategorilerine göre anlamlı farklılık gösterdi (sırasıyla p=0,048 ve p=0,027). Tedavi öncesi TSH ortancaları inaktif, düşük, orta ve yüksek hastalık aktivitesi kategorilerinde sırasıyla 2,28; 1,40; 1,10 ve 2,10 mIU/L iken, tedavi sonrası 2,22; 1,41; 1,47 ve 2,20 mIU/L idi. Her iki dönemde de TSH ortancaları düşük ve orta hastalık aktivitesi kategorilerinde, inaktif ve yüksek aktivite kategorilerine göre daha düşük olmakla birlikte, Bonferroni düzeltmesi uygulanan ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (tüm düzeltilmiş p>0,05). Diğer tiroid parametreleri açısından anlamlı farklılık izlenmedi.

Anti-TNF alan hastalar içinde yalnızca anti-TNF kullananlar ile anti-TNF'ye ek anti-TNF dışı ilaç kullanımı olanlar karşılaştırıldığında, tedavi öncesi ve tedavi sonrası sT3, sT4, TSH, anti-TPO, anti-Tg, tiroglobulin, CRP ve sedimentasyon değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (tüm karşılaştırmalar için p>0,05).

Anti-TNF tedavisi alan ve almayan hastalarda tiroid parametrelerinin yüzde değişimlerinin karşılaştırılması Tablo 4.11'de sunulmuştur.

Tablo 4.11. Anti-TNF tedavisi alan ve almayan hastalarda tiroid parametrelerinin yüzde değişimlerinin karşılaştırılması

Değişken	Anti-TNF almayan grup (n=53)	Anti-TNF alan grup (n=67)	p değeri
sT3 (%)	2 (−9–14)	0 (−14–11)	0,907[a]
sT4 (%)	−15 (−25–−4)	−22 (−33–−4)	0,141[a]
TSH (%)	−2 (−27–20)	−1 (−33–42)	0,845[a]
anti-TPO (%)	−60 (−81–29)	−11 (−96–20)	0,875[a]
anti-Tg (%)	0 (0–11)	0 (−10–0)	0,442[a]
Tiroglobulin (%)	7 (−46–52)	3 (−24–8)	0,776[a]

Veriler ortanca (Q1–Q3) olarak sunulmuştur. Yüzde değişim, tedavi öncesi ve sonrası ölçümü bulunan hastalar üzerinden hesaplanmıştır. [a] Mann–Whitney U testi. Anti-TNF: anti-tümör nekroz faktörü; anti-Tg: anti-tiroglobulin antikoru; anti-TPO: anti-tiroid peroksidaz antikoru; Q1: 25. persentil; Q3: 75. persentil; n: hasta sayısı; sT3: serbest triiyodotironin; sT4: serbest tiroksin; TSH: tiroid uyarıcı hormon.

sT3, sT4, TSH, anti-TPO, anti-Tg ve tiroglobulin düzeylerinin yüzde değişimleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (tüm p>0,05). sT4 düzeyi her iki grupta azalma göstermekle birlikte, sT4 düzeyinin yüzde değişimi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,141).

4.6. Anti-TNF Tedavisine Göre TSH Kategorilerinin Dağılımı

Anti-TNF tedavi durumuna göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası TSH kategorilerinin dağılımı Tablo 4.12'de sunulmuştur.

Tablo 4.12. Anti-TNF tedavi durumuna göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası TSH kategorilerinin dağılımı

Dönem	Grup	TSH <5 mIU/L, n (%)	TSH ≥5 mIU/L, n (%)	Toplam	p değeri
Tedavi öncesi	Anti-TNF almayan	46 (100.0)	0 (0.0)	46	
	Anti-TNF alan	55 (98.2)	1 (1.8)	56	
	Toplam	101 (99.0)	1 (1.0)	102	1,000[e]
Tedavi sonrası	Anti-TNF almayan	47 (88.7)	6 (11.3)	53	
	Anti-TNF alan	65 (97.0)	2 (3.0)	67	
	Toplam	112 (93.3)	8 (6.7)	120	0,136[e]

Veriler n (%) olarak sunulmuştur. e Fisher kesin testi. Anti-TNF: anti-tümör nekroz faktörü; mIU/L: mili-internasyonel ünite/litre; n: hasta sayısı; TSH: tiroid stimülan hormon; %: yüzde.

Tedavi öncesi dönemde TSH ≥5 mIU/L oranı tüm örneklemde %1.0 idi ve yalnızca anti-TNF alan grupta bir hastada (%1.8) saptandı. Anti-TNF almayan grupta tedavi öncesi TSH ≥5 mIU/L izlenmedi.

Tedavi sonrası dönemde TSH ≥5 mIU/L oranı anti-TNF almayan grupta %11.3, anti-TNF alan grupta %3.0 idi. Toplam örneklemde tedavi sonrası TSH ≥5 mIU/L oranı %6.7 olarak bulundu.

Gruplar arasında TSH ≥5 mIU/L oranı açısından tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

4.7. Anti-TNF Alt Tiplerine Göre Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

Anti-TNF tedavisi alan hastalarda kullanılan ajana göre tiroid parametreleri ve inflamatuvar belirteçler Tablo 4.13'te karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.13. Anti-TNF ajan alt tiplerine göre tiroid parametreleri ve inflamatuvar belirteçlerin karşılaştırılması

Değişken	Adalimumab (n=18)	Etanersept (n=45)	İnfliksimab (n=4)	p değeri
Tedavi öncesi				
sT3 (pmol/L)	6.14 (5.18-6.60)	6.11 (5.59-7.50)	5.99 (5.68-6.30)	0,760
sT4 (pmol/L)	14.60 (11.00-16.70)	13.70 (11.96-16.70)	11.51 (10.15-12.87)	0,355
TSH (mIU/L)	2.35 (1.20-2.80)	1.83 (1.40-2.80)	1.84 (1.62-2.06)	0,784
anti-TPO (IU/mL)	6.15 (0.95-20.15)	1.20 (0.30-3.40)	0.63 (0.25-1.00)	0,328
anti-Tg (IU/mL)	2.25 (0.95-7.40)	0.90 (0.90-0.90)	0.95 (0.90-1.00)	0,04997
Tiroglobulin (ng/mL)	13.90 (1.60-14.30)	14.40 (10.74-25.05)	58.70 (58.70-58.70)	0,256
CRP (mg/L)	3.12 (1.94-5.60)	3.20 (1.48-9.30)	2.52 (1.28-3.26)	0,354
Sedimentasyon (mm/saat)	9.50 (6.00-33.00)	21.00 (6.50-32.50)	14.25 (6.25-33.50)	0,911
Tedavi sonrası				
sT3 (pmol/L)	6.12 (5.68-7.02)	6.25 (5.60-6.70)	6.05 (5.73-6.42)	0,858
sT4 (pmol/L)	10.70 (9.57-12.20)	11.20 (9.90-12.40)	11.59 (10.65-12.29)	0,449
TSH (mIU/L)	2.24 (1.48-2.98)	2.05 (1.48-2.98)	1.38 (1.23-2.46)	0,598
anti-TPO (IU/mL)	0.40 (0.30-0.90)	0.60 (0.30-1.20)	1.00 (0.55-1.25)	0,526
anti-Tg (IU/mL)	0.90 (0.90-0.90)	0.90 (0.90-0.90)	0.90 (0.90-0.90)	0,783
Tiroglobulin (ng/mL)	13.25 (8.90-17.30)	13.90 (9.02-25.30)	15.60 (8.59-38.60)	0,700
CRP (mg/L)	2.26 (0.60-6.10)	2.15 (1.30-5.15)	0.85 (0.40-7.70)	0,388
Sedimentasyon (mm/saat)	11.50 (4.00-21.00)	10.00 (5.50-14.00)	7.00 (2.50-16.50)	0,595

Not: *Tedavi öncesi ve tedavi sonrası ölçümler tabloda ayrı alt başlıklar altında sunulmuştur. Veriler ortanca (Q1–Q3) olarak gösterilmiştir. Sütun başlıklarında belirtilen n değerleri, ilgili anti-TNF ajanını kullanan toplam hasta sayısını göstermektedir. Tedavi sonrası ölçümler tüm hastalarda mevcut olup tedavi öncesi dönemde eksik veriler bulunmaktadır. Tedavi öncesi anti-TPO ölçümü bulunan hasta sayıları adalimumab, etanersept ve infliksimab gruplarında sırasıyla 4, 9 ve 2; anti-Tg ölçümü bulunan hasta sayıları ise sırasıyla 4, 6 ve 2'dir. Tedavi öncesi karşılaştırmalar mevcut ölçümler üzerinden gerçekleştirilmiştir. İnfliksimab grubundaki hasta sayısının düşük olması ve bazı tedavi öncesi tiroid otoimmünite belirteçleri ile tiroglobulin ölçümlerine ait verilerin sınırlı olması nedeniyle analizler keşifsel nitelikte değerlendirilmiştir. p değerleri Kruskal–Wallis testi ile hesaplanmıştır. Tedavi öncesi anti-Tg karşılaştırmasına ait p değeri, anlamlılık sınırına yakın olması nedeniyle beş ondalık basamakla sunulmuştur. Anlamlılık saptanan karşılaştırma için ikili analizlerde Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. Anti-TNF: anti-tümör nekroz faktörü; anti-TPO: anti-tiroid peroksidaz antikoru; anti-Tg: anti-tiroglobulin antikoru; sT3:serbest triiyodotironin; sT4:serbest*

tiroksin; TSH: tiroid stimülan hormon; CRP: C-reaktif protein; n: hasta sayısı; Q1: 25. persentil; Q3: 75. persentil.

Tedavi öncesi anti-Tg düzeyleri anti-TNF ajan alt tiplerine göre sınırda anlamlı farklılık gösterdi (p=0,04997). Bonferroni düzeltmesi uygulanan ikili karşılaştırmada adalimumab grubunda anti-Tg düzeyi etanersept grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (düzeltilmiş p=0,045). Tedavi öncesi anti-TPO pozitifliği adalimumab grubunda ölçümü bulunan dört hastanın ikisinde, etanersept grubunda ise dokuz hastanın birinde saptandı. İnfliksimab grubunda tedavi öncesi anti-TPO pozitifliği bulunmadı. Tedavi öncesi anti-Tg pozitifliği yalnızca adalimumab grubunda bir hastada saptandı ve bu hastada anti-TPO da pozitifti. Tedavi öncesi anti-Tg dışında, değerlendirilen tiroid parametreleri ve inflamatuvar belirteçler açısından anti-TNF ajan alt tipleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tedavi sonrası dönemde değerlendirilen tiroid parametreleri ve inflamatuvar belirteçlerin hiçbirinde anti-TNF ajanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

4.8. Çok Değişkenli Doğrusal Regresyon Analizi

Tedavi sonrası tiroid parametreleri için gerçekleştirilen basamaklı çoklu doğrusal regresyon analizlerinde yalnızca sT3 düzeyi için istatistiksel olarak anlamlı bir nihai model elde edildi. Basamaklı değişken seçimi sonucunda tiroid panelinin değerlendirildiği yaş, kişisel ve/veya ailesel otoimmünite öyküsü ve entezit ilişkili artrit tanısı nihai modelde yer aldı. Modele ait regresyon katsayıları ve istatistiksel sonuçlar Tablo 4.14'te sunulmuştur.

Tablo 4.14. Tedavi sonrası sT3 düzeyiyle ilişkili faktörlerin çok değişkenli doğrusal regresyon analizi sonuçları

Değişken	B (SH)	B	p değeri	%95 GA
Sabit	7,011 (0,190)	—	<0,001	6,635–7,388
Tiroid panelinin değerlendirildiği yaş (yıl)	−0,080 (0,016)	−0,427	<0,001	−0,111–−0,049
Kişisel ve/veya ailesel otoimmünite öyküsü	0,523 (0,175)	0,244	0,003	0,177–0,869
EİA (diğer JİA alt tiplerine göre)	0,337 (0,168)	0,169	0,048	0,003–0,671

Veriler standardize edilmemiş regresyon katsayısı (B), standart hata (SH), standardize regresyon katsayısı (β), p değeri ve %95 güven aralığı (GA) olarak sunulmuştur. Tanı kategorisi, entezit ilişkili artrit (EİA) için 1; oligoartiküler JİA, RF pozitif poliartiküler JİA, RF negatif poliartiküler JİA, psöriatik artrit ve sistemik JİA için 0 olarak kodlanmıştır. Referans grup, 0 olarak kodlanan beş alt tipten oluşmaktadır. Model: $F(3,116)=11,834$; $p<0,001$; düzeltilmiş $R^2=0,215$. JİA: juvenil idiyopatik artrit; RF: romatoid faktör; sT3: serbest triiyodotironin.

Basamaklı çoklu doğrusal regresyon analizinde, tiroid panelinin değerlendirildiği yaş tedavi sonrası sT3 düzeyiyle negatif yönde ilişkili bulundu (B=−0,080; β=−0,427; p<0,001). Kişisel ve/veya ailesel otoimmünite öyküsü bulunan hastalarda, öyküsü bulunmayanlara göre tedavi sonrası sT3 düzeyi daha yüksekti (B=0,523; β=0,244; p=0,003). EİA tanısı bulunan hastalarda, diğer beş JİA alt tipine göre tedavi sonrası sT3 düzeyi daha yüksekti (B=0,337; β=0,169; p=0,048). Nihai regresyon modeli istatistiksel olarak anlamlıydı [F(3,116)=11,834; p<0,001] ve modelin düzeltilmiş R^2 değeri 0,215 olarak bulundu. Diğer tiroid parametreleri için güvenilir bir nihai model elde edilemediğinden regresyon bulguları yalnızca sT3 için sunulmuştur.

4.9. Duyarlılık Analizi

Tedavi öncesi kan örneği alındığı sırada üç aydır etanersept kullanan iki hastanın ana analiz sonuçları üzerindeki olası etkisini değerlendirmek amacıyla duyarlılık analizi yapıldı. Bu hastalar dışlandığında anti-TNF almayan grupta 53, anti-TNF alan grupta 65 olmak üzere toplam 118 hasta değerlendirildi. Tedavi öncesi sT4, TSH ve anti-TPO ölçümü bulunan hasta sayıları ana analizde sırasıyla 95, 102 ve 23 iken duyarlılık analizinde 93, 100 ve 22 idi. Tedavi öncesi ve sonrası tiroid parametreleri ile bu parametrelerdeki yüzde değişimlerin gruplar arası karşılaştırma sonuçları, ana analiz sonuçlarıyla birlikte Tablo 4.15'te sunulmuştur.

Tablo 4.15. İki hasta dışlanarak gerçekleştirilen duyarlılık analizinde tiroid parametrelerinin ana analizle karşılaştırılması

Değişken	Anti-TNF almayan (n=53)	Anti-TNF alan (n=65)	Ana analiz p değeri (n=120)	Duyarlılık p değeri (n=118)
Tedavi öncesi				
sT3 (pmol/L) (n=32)	6,41 ± 2,04	6,24 ± 1,16	0,768[d]	0,769[d]
sT4 (pmol/L) (n=93)	13,97 ± 2,39	14,10 ± 3,00	0,826[d]	0,818[d]
TSH (mIU/L) (n=100)	2,30 (1,74–2,87)	1,96 (1,40–2,80)	0,226[a]	0,199[a]
anti-TPO (IU/mL) (n=22)	1,10 (0,45–5,35)	1,00 (0,30–3,40)	0,825[a]	0,973[a]
anti-Tg (IU/mL) (n=17)	0,90 (0,90–0,90)	0,90 (0,90–1,00)	0,646[a]	0,646[a]
Tiroglobulin (ng/mL) (n=11)	15,90 (11,30–31,50)	14,10 (10,74–25,05)	0,921[a]	0,921[a]
Tedavi sonrası				
sT3 (pmol/L)	6,34 ± 0,85	6,22 ± 0,86	0,485[d]	0,457[d]
sT4 (pmol/L)	11,90 ± 1,94	11,28 ± 1,83	0,061[d]	0,075[d]
TSH (mIU/L)	2,20 (1,62–3,44)	2,04 (1,42–2,98)	0,276[a]	0,240[a]
anti-TPO (IU/mL)	0,50 (0,30–1,10)	0,60 (0,30–1,20)	0,642[a]	0,636[a]
anti-Tg (IU/mL)	0,90 (0,90–0,90)	0,90 (0,90–0,90)	0,202[a]	0,214[a]
Tiroglobulin (ng/mL)	17,80 (14,30–26,50)	13,80 (9,02–23,40)	**0,010[a]**	**0,014[a]**
Tedavi öncesi–sonrası yüzde değişim (%)				
sT3	2 (−9–14)	0 (−14–11)	0,907[a]	0,907[a]
sT4	−15 (−25–−4)	−22 (−33–−3)	0,141[a]	0,156[a]
TSH	−2 (−27–20)	−5 (−34–43)	0,845[a]	0,766[a]
anti-TPO	−60 (−81–29)	−10 (−91–20)	0,875[a]	>0,05
anti-Tg	0 (0–11)	0 (−10–0)	0,442[a]	0,442[a]
Tiroglobulin	7 (−46–52)	3 (−24–8)	0,776[a]	0,776[a]

Veriler ortalama ± standart sapma veya ortanca (Q1–Q3) olarak sunulmuştur. Tedavi öncesi parametrelerde belirtilen n değeri, duyarlılık analizinde ilgili ölçümü bulunan toplam hasta sayısını göstermektedir. Tüm karşılaştırmalar mevcut ölçümler üzerinden yapılmıştır. Grup değerleri 118 hastalık duyarlılık analizine ait olup ana analiz p değerleri 120, duyarlılık analizi p değerleri ise 118 hastalık çalışma gruplarındaki mevcut veriler üzerinden hesaplanmıştır. Yüzde değişim değerleri, tedavi öncesi ve sonrası ölçümü bulunan hastalar üzerinden hesaplanmış ve ortanca (Q1–Q3) olarak sunulmuştur. p değerleri anti-TNF alan ve almayan gruplar arasındaki karşılaştırmalara aittir. [a] Mann–Whitney U testi; [d] Student t-testi. Anti-TNF: anti-tümör nekroz faktörü; anti-Tg: anti-tiroglobulin antikoru; anti-TPO: anti-tiroid peroksidaz antikoru; Q1: 25. persentil; Q3: 75. persentil; n: hasta sayısı; sT3:serbest triiyodotironin; sT4:serbest tiroksin; TSH: tiroid uyarıcı hormon.

Duyarlılık analizinde tedavi öncesi sT3, sT4, TSH, anti-TPO, anti-Tg ve tiroglobulin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (tüm p>0,05). Tedavi sonrası dönemde tiroglobulin düzeyi anti-TNF alan grupta daha

düşüktü [13,80 (9,02–23,40) ve 17,80 (14,30–26,50) ng/mL; p=0,014]; diğer tiroid parametrelerinde anlamlı farklılık izlenmedi (tüm p>0,05). Yüzde değişimler açısından da gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (tüm p>0,05). Tedavi sonrası tiroglobulin düzeyine ilişkin ana analizdeki anlamlı farklılık (p=0,010), iki hasta dışlandığında da devam etti (p=0,014).

5. TARTIŞMA

5.1. Çalışmanın Ana Bulgularının Yorumu

Bu çalışmada juvenil idiyopatik artrit (JİA) tanılı 120 hastada anti-tümör nekroz faktörü (anti-TNF) tedavisinin tiroid fonksiyonları ve tiroid otoimmünitesi üzerindeki olası etkileri değerlendirilmiştir. Anti-TNF tedavisi alan 67 hasta ile anti-TNF tedavisi almayan 53 hasta; demografik, klinik, immünolojik ve laboratuvar özellikleri açısından karşılaştırılmıştır. Çalışmanın temel bulgusu, anti-TNF tedavisi alan grupta C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) düzeylerinde anlamlı azalma saptanmasına karşın sT3, sT4, TSH, anti-TPO ve anti-tiroglobulin düzeylerinde klinik olarak olumsuz yönde belirgin ve tutarlı bir değişiklik izlenmemesidir.

Bu sonuç, anti-TNF tedavisinin JİA hastalarında inflamasyon kontrolü ile ilişkili olduğunu; ancak mevcut veri setinde tiroid fonksiyon bozukluğu veya tiroid otoimmünitesinde artışla ilişkili güçlü bir bulgu oluşturmadığını göstermektedir. Tedavi sonrası tiroglobulin düzeyinin anti-TNF alan grupta daha düşük bulunması ve TSH yüksekliği oranının anti-TNF almayan grupta sayısal olarak daha fazla izlenmesi de belirgin bir olumsuz tiroid etkisini desteklememektedir. Bununla birlikte bu bulgular, örneklem büyüklüğü ve olay sayısının sınırlılığı nedeniyle koruyucu etki olarak yorumlanmamalıdır.

JİA'da tiroid otoimmünitesi, antitiroid antikor pozitifliği ve subklinik hipotiroidi sıklığını inceleyen çalışmalar bulunmakla birlikte, anti-TNF tedavisinin aynı hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası tiroid parametreleri üzerindeki etkisini değerlendiren pediatrik veriler sınırlıdır (10-11, 95, 98, 100, 109-111). Bu nedenle çalışmamız, yalnızca tiroid otoimmünitesi sıklığını tanımlamakla kalmayıp biyolojik tedavi, inflamasyon kontrolü ve tiroid parametreleri arasındaki ilişkiyi JİA popülasyonu içinde değerlendirmesi bakımından literatüre katkı sağlamaktadır. Ancak tek merkezli ve retrospektif tasarım nedeniyle sonuçlar nedensellik kuracak biçimde değil, klinik açıdan yol gösterici ve hipotez oluşturucu bulgular olarak değerlendirilmelidir.

5.2. Demografik ve Klinik Özelliklerin Literatürle Karşılaştırılması

Çalışma grubunda kız cinsiyet hafif baskın olup en sık JİA alt tipi oligoartiküler JİA idi. Bu bulgu, JİA'nın heterojen bir çocukluk çağı kronik artrit grubu olması ve oligoartiküler ile poliartiküler alt tiplerde kız cinsiyetin daha sık bildirilmesiyle uyumludur (2-3,17,43). Kız/erkek oranının belirgin biçimde ayrışmaması ise erkeklerde daha sık izlenebilen entezit ilişkili artrit olgularının çalışma grubunda görece yüksek oranda yer almasıyla açıklanabilir.

JİA alt tipleri açısından oligoartiküler JİA'yı entezit ilişkili artrit ve RF negatif poliartiküler JİA izlemiştir. Anti-TNF alan grupta entezit ilişkili artritin daha sık görülmesi; biyolojik tedavilerin aksiyel tutulum, entezit, sakroiliit, dirençli hastalık seyri veya konvansiyonel tedavilere yetersiz yanıt varlığında daha sık tercih edilmesiyle uyumludur (12-13,49). Bu dağılım tedavi seçiminin güncel pediatrik romatoloji yaklaşımıyla örtüştüğünü düşündürmektedir. Ancak alt tiplerdeki hasta sayılarının dengesizliği nedeniyle bu bulgu, tiroid parametreleri üzerinde bağımsız bir JİA alt tip etkisi olarak yorumlanmamalıdır.

Hastaların yarısından fazlasında ANA pozitifliği saptanması, JİA'da özellikle oligoartiküler alt tip, kız cinsiyet, erken başlangıç yaşı ve üveit riski ile ilişkili immünolojik profil ile uyumludur (4,10-11,95,109-110). Üveit oranının %16,7 olması da oligoartiküler JİA ve ANA pozitifliği oranlarının yüksekliği ile birlikte değerlendirildiğinde beklenen klinik örüntüyü desteklemektedir. Anti-TNF tedavisi alan ve almayan gruplarda ANA pozitifliği ile üveit varlığının benzer olması, tiroid parametrelerinin yorumunda bu değişkenlere bağlı belirgin bir başlangıç dengesizliği olmadığını göstermektedir.

Kişisel ve/veya ailesel otoimmünite öyküsü açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmaması da önemlidir. Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı ve diğer otoimmün/immün aracılı hastalık veya aile öyküsü alt tiplerinin benzer dağılım göstermesi, tiroid sonuçlarının yalnızca arka plandaki otoimmünite öyküsüyle açıklanmadığını düşündürmektedir. Bununla birlikte hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle bu değişkenler destekleyici klinik özellikler olarak değerlendirilmelidir.

Hastaların önemli bir bölümünün inaktif hastalık döneminde olması, değerlendirme sırasında inflamasyon yükünün çoğu hastada kontrol altında olduğunu düşündürmektedir. Buna rağmen anti-TNF alan grupta tedavi öncesi ESH değerinin daha yüksek bulunması, bu hastaların biyolojik tedavi öncesinde daha belirgin inflamatuvar yük taşıdığını ve anti-TNF tedavisine yönlendirilme açısından daha ağır veya dirençli bir klinik alt grubu temsil edebileceğini göstermektedir. Kronik inflamasyonun hipotalamo-hipofizer-tiroid aksı ve otoimmün süreçler üzerinde etkili olabileceği bilinmekle birlikte (3,100,112-114), çalışmamızda inflamatuvar belirteçlerdeki düzelmeye tiroid otoantikorlarında paralel bir değişiklik eşlik etmemiştir. Bu nedenle anti-TNF almayan grup sağlıklı kontrol grubu olarak değil, JİA tanısı ile izlenen ve bir kısmı anti-TNF dışı tedaviler kullanan karşılaştırma grubu olarak değerlendirilmelidir.

5.3. Tedavi Dağılımlarının Değerlendirilmesi

Anti-TNF tedavisi alan hastalarda en sık kullanılan ajan etanerseptti; bunu adalimumab ve infliksimab izledi. Etanerseptin JİA'da uzun süreli etkinlik ve güvenlilik verilerinin bulunması, bu dağılımı açıklayabilir (79,115). Adalimumab ve infliksimab kullanımı ise hastalık alt tipi, üveit varlığı, uygulama yolu, hasta uyumu ve merkez deneyimi gibi klinik değişkenlerden etkilenebilir (81,116).

Anti-TNF dışı ilaç kullanım kombinasyonlarının dağılımı iki grup arasında farklılık gösterdi**.** Anti-TNF alan grupta yalnızca anti-TNF kullanımı daha sıkken, anti-TNF almayan grupta metotreksat ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı daha belirgindi. Metotreksatın JİA'da etkinliği gösterilmiş konvansiyonel bir hastalığı modifiye edici ilaç olması ve anti-TNF ajanlarla birlikte kullanılabilmesi bu dağılımla uyumludur (12-13,81,116-117). NSAİİ kullanımının yalnızca anti-TNF almayan grupta görülmesi ise daha hafif veya erken dönem hastalıkta semptom kontrolü amacıyla kullanılabilmesiyle açıklanabilir (12,49).

Anti-TNF dışı ilaçlar ayrı ayrı değerlendirildiğinde kolşisin kullanımı anti-TNF alan grupta, metotreksat kullanımı ise anti-TNF almayan grupta daha sık saptanmıştır. NSAİİ kullanımı yalnızca anti-TNF almayan grupta görülmüştür. Bu farklılıklar, klinik pratikte tedavi seçiminin hastalık fenotipi, önceki tedavi yanıtı ve

klinik gereksinimlere göre şekillenmesiyle ilişkili olabilir. Anti-TNF alan grupta yalnızca anti-TNF kullanan hastalar ile anti-TNF'ye ek olarak başka ilaç kullanan hastalar arasında tiroid parametreleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bununla birlikte, anti-TNF dışı ilaçların tiroid parametreleri üzerindeki olası etkileri ve karıştırıcı faktör olma potansiyeli dışlanamaz.

5.4. Tiroid Paneli Bulgularının Yorumu

Tedavi öncesi dönemde anti-TNF alan ve almayan hastalar arasında sT3, sT4, TSH, anti-TPO, anti-tiroglobulin ve tiroglobulin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgu, grupların başlangıç tiroid profilleri bakımından genel olarak karşılaştırılabilir olduğunu göstermektedir. Tedavi sonrası değerlendirmede de sT3, sT4, TSH, anti-TPO ve anti-tiroglobulin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu sonuç, anti-TNF tedavisinin JİA hastalarında belirgin tiroid fonksiyon bozukluğu veya tiroid otoimmünitesi artışı ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir.

Literatürde anti-TNF tedavisinin tiroid fonksiyonları üzerindeki etkisine ilişkin veriler sınırlı ve heterojendir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda anti-TNF tedavisi sonrasında TSH, sT3 ve tiroid otoantikorlarında anlamlı değişiklik saptanmadığı, ancak sT4 düzeyinde azalma görüldüğü bildirilmiştir (98). Romatoid artritli erişkin hastalarda ise adalimumab tedavisi sonrasında özellikle hipotiroidi ve anti-TPO pozitifliği bulunan belirli bir alt grupta TSH düzeyinde azalma bildirilmiştir (100). Çalışmamızda bu yönde tutarlı bir değişiklik izlenmemesi; hasta yaş grubu, altta yatan hastalık, tedavi öncesi tiroid disfonksiyonu bulunmaması ve kullanılan anti-TNF ajan dağılımı ile ilişkili olabilir.

Patofizyolojik olarak TNF-α blokajı sistemik inflamasyonu azaltabilse de otoimmün tiroid hastalıkları yalnızca TNF-α aracılı mekanizmalarla açıklanamaz. Genetik yatkınlık, T ve B lenfosit yanıtları, çevresel etkenler, iyot durumu, epigenetik düzenlenme ve tiroid dokusuna özgü immün süreçler birlikte rol oynar (88,112-114). Bu nedenle anti-TNF tedavisiyle inflamatuvar belirteçlerde düzelme olması, tiroid otoantikorlarında paralel bir değişiklik gelişmesini zorunlu kılmaz. Bliddal ve arkadaşlarının romatoid artritli erişkin hastaları kapsayan derlemesinde,

biyolojik antiromatizmal tedaviler sonrasında anti-TPO ve anti-Tg düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma eğilimi bildirilmiştir (111). Çalışmamızda tedavi öncesi anti-TPO pozitifliği bulunan dört hastanın ve anti-Tg pozitifliği bulunan bir hastanın tamamında ilgili antikor düzeyleri takipte referans aralığına gerilemiştir. Otoantikor negatifleşmesinin anti-TNF alan ve almayan gruplarda izlenmesi, bu değişikliğin yalnızca anti-TNF tedavisine bağlanamayacağını düşündürmektedir. Tedavi öncesi ve sonrası ölçümleri bulunan hastalarda yeni otoantikor pozitifliği saptanmamıştır. Bununla birlikte, tedavi sonrası anti-TPO pozitifliği bulunan iki hastanın başlangıç ölçümleri olmadığından, bu pozitifliğin izlem sırasında gelişip gelişmediği belirlenememiştir. Başlangıçta otoantikor pozitifliği saptanan hasta sayısının az olması ve başlangıç ölçümlerinin sınırlılığı, tiroid otoimmünitesindeki değişimlerin değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Sonuç olarak, anti-TNF alan grupta CRP ve ESH düzeylerinde anlamlı azalma saptanmasına karşın, mevcut bulgular anti-TNF tedavisinin tiroid otoimmünitesi üzerinde belirgin bir olumlu veya olumsuz etkisi olduğu görüşünü desteklememektedir

Tedavi sonrası tiroglobulin düzeyinin anti-TNF alan grupta daha düşük bulunması dikkat çekici olmakla birlikte (13,80 ve 17,80 ng/mL; p=0,010), her iki grubun ortanca değerleri laboratuvar referans aralığındaydı. Tedavi sonrası dönemde anti-TNF alan grupta dört, almayan grupta bir hastada tiroglobulin yüksekliği saptandı. Bu hastaların birinde tedavi öncesinde de mevcut olan yükseklik takipte devam ederken, diğer dört hastanın başlangıç ölçümleri bulunmadığından yüksekliğin yeni gelişip gelişmediği belirlenemedi. Tiroglobulin düzeyi tiroid folikül bütünlüğü, TSH uyarısı, tiroid hacmi, nodül varlığı, destrüktif süreçler ve anti-tiroglobulin antikor varlığı gibi çok sayıda faktörden etkilenebilir (118). Tiroglobulin yüksekliği bulunan hastalarda TSH düzeylerinin ve tiroid otoantikorlarının referans aralığında olması, bu yüksekliğe belirgin bir tiroid fonksiyon bozukluğu veya otoimmünite bulgusunun eşlik etmediğini düşündürmektedir. Ancak tedavi öncesi tiroglobulin ölçümlerinin sınırlı olması ve grup içi değişimlerin anlamlı bulunmaması nedeniyle gözlenen farklılık doğrudan anti-TNF tedavisine bağlanamaz. JİA'da anti-TNF tedavisi ile tiroglobulin düzeyi arasındaki ilişkiye yönelik literatürün kısıtlılığı

da dikkate alındığında, bu bulgu klinik önemi henüz netleşmemiş, hipotez oluşturucu nitelikte bir sonuç olarak değerlendirilmelidir.

5.5. Anti-TNF Ajan Alt Tipleri, Grup İçi Değişimler ve Alt Grup Analizleri

Anti-TNF ajan alt tiplerine göre yapılan değerlendirmede yalnızca tedavi öncesi anti-Tg düzeyleri açısından sınırda anlamlı farklılık saptanmış olup adalimumab grubunda anti-Tg düzeyleri etanersept grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Tedavi sonrası dönemde benzer bir farklılığın saptanmaması ve farklılığın tedavi öncesi dönemde mevcut olması, bu bulgunun anti-TNF ajanlarına özgü bir etki olarak yorumlanmasını desteklememektedir. Diğer tiroid parametreleri ve inflamatuvar belirteçler açısından ajanlar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Özellikle infliksimab kullanan hasta sayısının az olması ve tedavi öncesi otoantikor ölçümlerinin sınırlılığı nedeniyle ajan alt tipi analizleri keşifsel nitelikte değerlendirilmelidir.

Grup içi karşılaştırmalarda sT3, TSH, anti-Tg ve tiroglobulin düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Buna karşılık sT4 düzeyi her iki grupta tedavi sonrası anlamlı olarak azalmış (her iki grupta $p<0,001$), ancak hiçbir hastada yaşa uygun referans aralığının altına düşmemiştir. Ayrıca sT4 düzeyinin yüzde değişimi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,141$). Bu bulgular, sT4 düzeyindeki azalmanın anti-TNF tedavisine özgü bir etki olduğunu desteklememektedir. İzlem sürecinde gözlenen değişiklik; yaş, pubertal gelişim, eşlik eden tiroid dışı hastalık süreçleri ve ilaç kullanımı gibi faktörlerle ilişkili olabilir (88,119-121). Ayrıca çalışmanın retrospektif tasarımı nedeniyle farklı zamanlarda kullanılan immünoassay kitleri veya ölçüm koşullarındaki olası değişikliklerin sonuçlara katkısı da dışlanamaz. Ancak bu faktörlerin etkisi doğrudan değerlendirilmediğinden sT4 düzeyindeki azalmanın nedeni kesin olarak belirlenememektedir.

Anti-TNF alan grupta anti-TPO düzeyindeki değişim istatistiksel anlamlılık sınırına yakın olsa da anlamlı değildi ($p=0,051$). Kanakoudi-Tsakalidou ve arkadaşları, anti-TNF tedavisi alan JİA hastalarında yeni otoantikor gelişimi bildirmiş, ancak bu hastaların yalnızca birinde Hashimoto tiroiditi saptamıştır (122). Çalışmamızda ise

tedavi öncesi ve sonrası otoantikor ölçümü bulunan hastalarda yeni pozitiflik saptanmamış ve anti-TPO düzeyindeki değişime belirgin tiroid fonksiyon bozukluğu eşlik etmemiştir. Bu bulgular, anti-TPO düzeyindeki sayısal değişimin klinik açıdan anlamlı bir otoimmünite artışını yansıttığını desteklememektedir. Ancak başlangıç otoantikor ölçümlerinin sınırlı olması nedeniyle anti-TNF tedavisinin tiroid otoimmünitesi üzerindeki etkisine ilişkin kesin bir sonuca varılamamaktadır.

ANA pozitifliği ve hastalık aktivitesine göre yapılan alt grup analizlerinde yalnızca sınırlı ve izole farklılıklar saptanmıştır. Anti-TNF almayan grupta tedavi sonrası anti-TPO düzeyi ANA durumuna göre farklılık gösterirken, anti-TNF alan grupta ANA durumuna göre tutarlı bir tiroid parametresi farklılığı izlenmemiştir. Schulz ve arkadaşlarının JİA hastalarında gerçekleştirdiği çalışmada da otoantikor pozitifliğinin her zaman klinik otoimmün hastalıkla birliktelik göstermediği bildirilmiştir (123). Hastalık aktivitesi açısından anti-TNF alan grupta tedavi öncesi ve sonrası TSH düzeyleri farklılık göstermiştir; ancak sT3, sT4 ve otoimmünite belirteçleriyle desteklenmediği için bu bulgu belirgin tiroid disfonksiyonu olarak yorumlanmamalıdır. Alt grup analizlerinde hasta sayısının sınırlı olması ve analizlerin keşifsel niteliği nedeniyle bu sonuçlar dikkatle değerlendirilmelidir.

5.6. Çok Değişkenli Doğrusal Regresyon Analizi Bulgularının Yorumu

Tedavi sonrası tiroid parametreleriyle ilişkili faktörleri değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilen keşifsel çoklu doğrusal regresyon analizlerinde yalnızca sT3 düzeyi için istatistiksel olarak anlamlı bir nihai model elde edilmiştir. Bu modelde tiroid panelinin değerlendirildiği yaş ile sT3 düzeyi arasında negatif, kişisel ve/veya ailesel otoimmünite öyküsü ve entezit ilişkili artrit (EİA) tanısı ile sT3 düzeyi arasında pozitif yönde ilişkiler saptanmıştır. Çocukluk ve ergenlik döneminde sT3 düzeylerinin yaşa, cinsiyete ve pubertal gelişime göre değişkenlik gösterebildiği bilinmektedir (124). Bu nedenle yaş ile sT3 düzeyi arasındaki negatif ilişki fizyolojik gelişimsel değişikliklerle ilişkili olabilir. Bununla birlikte, pubertal evrenin çalışmamızda standart biçimde değerlendirilmemiş olması bu ilişkinin yorumlanmasını sınırlamaktadır.

Kişisel ve/veya ailesel otoimmünite öyküsü ile sT3 düzeyi arasında saptanan pozitif ilişki, otoimmün yatkınlık ve tiroid fonksiyonları arasındaki olası etkileşimler açısından dikkat çekicidir. Uluslararası Pharmachild kayıt verilerinde, ailede otoimmün tiroid hastalığı öyküsünün JİA hastalarında otoimmün tiroid hastalığı gelişimiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (95). Bununla birlikte, söz konusu çalışma otoimmünite öyküsü ile serum sT3 düzeyi arasında doğrudan bir ilişki ortaya koymamıştır. Çalışmamızda kişisel ve ailesel otoimmünite öykülerinin birlikte değerlendirilmesi, bu iki öykünün sT3 düzeyiyle ayrı ayrı ilişkilerinin belirlenmesini sınırlamaktadır. Ayrıca değerlendirilen otoimmünite öyküsünün tiroid dışı hastalıkları da kapsaması nedeniyle, saptanan pozitif ilişkinin doğrudan tiroid otoimmünitesini yansıttığı veya belirli bir immünolojik mekanizmadan kaynaklandığı sonucuna varılamamaktadır.

EİA tanısının tedavi sonrası sT3 düzeyiyle pozitif yönde ilişkili bulunması da dikkat çekici bir bulgudur. Çalışmamızda EİA, anti-TNF tedavisi alan grupta daha sık izlenmiş olup bu dağılım, EİA'nın klinik özellikleri ve biyolojik tedavi gereksinimiyle ilişkili olabilir (125). Bununla birlikte, EİA tanısı ile serum sT3 düzeyi arasındaki ilişkiye yönelik doğrudan pediatrik veriler sınırlıdır. Tiroid hormon metabolizmasının sistemik inflamasyondan etkilenebildiği bilinmektedir. Erişkin ankilozan spondilit hastalarında gerçekleştirilen bir çalışmada, sT3 düzeyleri sağlıklı kontrollere göre daha düşük bulunmuş ve yüksek hastalık aktivitesiyle düşük sT3 düzeyleri arasında ilişki saptanmıştır (126). Buna karşılık, erişkin romatizmal hastalarda anti-TNF tedavisi sırasında inflamasyon belirteçlerindeki azalmaya sT3 düzeylerinde artışın eşlik ettiği de bildirilmiştir (127). Bu bulgular, inflamasyon ve tedavi sürecinin tiroid hormon düzeyleriyle ilişkili olabileceğini düşündürmekle birlikte, erişkin hastalardan elde edilen sonuçlar çocukluk çağı EİA hastalarına doğrudan genellenemez. Ayrıca çalışmamızda EİA tanısı ile sT3 düzeyi arasında saptanan pozitif ilişkinin istatistiksel anlamlılık sınırına yakın olması ($p=0,048$) ve analizin keşifsel niteliği nedeniyle, bu bulgunun EİA'ya özgü bir hormonal farklılığı yansıttığını söylemek için daha kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

Regresyon analizinde anti-TNF tedavi durumu da aday bağımsız değişkenler arasında değerlendirilmiş, ancak basamaklı değişken seçimi sonucunda nihai modelde yer almamıştır. Bu durum, anti-TNF tedavisinin sT3 düzeyi üzerinde bağımsız bir etkisinin bulunmadığını kesin olarak göstermemektedir. Nihai modelin düzeltilmiş R^2 değerinin 0,215 olması, sT3 düzeyindeki değişkenliğin sınırlı bir bölümünün açıklanabildiğini göstermektedir. Regresyon analizlerinin keşifsel niteliği, farklı tiroid parametreleri için değerlendirilen aday değişkenlerin farklılık göstermesi ve basamaklı değişken seçimi yönteminin sınırlılıkları dikkate alındığında, elde edilen ilişkiler nedensellikten ziyade ileri çalışmalarda değerlendirilmesi gereken bulgular olarak yorumlanmalıdır.

5.7. TSH Yüksekliği ve Klinik Çıkarımlar

Tedavi öncesi TSH ölçümü bulunan 102 hastanın birinde (%1,0) TSH ≥5 mIU/L saptanmıştır. Tedavi sonrası dönemde bu oran anti-TNF almayan grupta %11,3, anti-TNF alan grupta %3,0 olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,136). Bu sayısal farklılık, anti-TNF tedavisinin koruyucu bir etkisi olduğunu göstermemektedir. Tedavi sonrası TSH ≥5 mIU/L saptanan sekiz hastanın hiçbirinde eş zamanlı tiroglobulin düzeyi referans üst sınırını aşmamıştır (8,57–43,60 ng/mL). Bu hastalardan yalnızca birinin tedavi öncesi tiroglobulin ölçümü mevcut olup tiroglobulin düzeyi tedavi sonrası dönemde 15,90 ng/mL'den 8,57 ng/mL'ye gerilemiştir. Diğer yedi hastanın tedavi öncesi ölçümleri bulunmadığından tiroglobulin düzeylerinin zaman içindeki değişimi değerlendirilememiştir. Tiroglobulin düzeyi TSH uyarısının yanı sıra farklı faktörlerden de etkilendiğinden (118), eş zamanlı tiroglobulin yüksekliği saptanmaması tiroid bezinde TSH aracılı bir değişiklik olmadığını kanıtlamaz. Bu bulgular, hasta sayısının azlığı ve eksik tedavi öncesi ölçümler nedeniyle keşifsel nitelikte değerlendirilmelidir.

Çocuklarda hafif TSH yüksekliği, özellikle TSH 5-10 mIU/L aralığında, serbest T4 normal ve tiroid otoantikorları negatif ise çoğu zaman geçici veya izlem gerektiren bir durum olabilir (119-120). Bu nedenle çalışmamızda izole hafif TSH yüksekliği veya sınırda otoantikor değişikliği tek başına anti-TNF tedavisinin kesilmesi ya da değiştirilmesi için yeterli bir gerekçe olarak değerlendirilmemelidir.

Bu bulgular klinik semptomlar, serbest T4 düzeyi, anti-TPO, anti-tiroglobulin, aile öyküsü ve gerekli durumlarda tiroid ultrasonografisi ile birlikte ele alınmalıdır.

Çalışmamızın sonuçları, anti-TNF kullanımının JİA hastalarında tiroid açısından tek başına özel bir ek risk faktörü olarak görünmediğini düşündürmektedir. Bununla birlikte JİA'da otoimmün yükün artabileceğini bildiren çalışmalar dikkate alındığında; kız cinsiyet, ANA pozitifliği, ailede otoimmün tiroid hastalığı öyküsü, eşlik eden otoimmün hastalık, persistan TSH yüksekliği veya antitiroid antikor pozitifliği bulunan hastalarda risk temelli tiroid izlemi daha uygun bir yaklaşım olabilir (10-11,88,95,109-110,119-121).

5.8. Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Sınırlılıkları

Çalışmanın güçlü yönlerinden biri, anti-TNF tedavisi alan ve almayan JİA hastalarının hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası tiroid fonksiyonları ve tiroid otoimmünite belirteçleri açısından değerlendirilmiş olmasıdır. TSH ve sT4 gibi fonksiyonel testlere ek olarak anti-TPO, anti-tiroglobulin ve tiroglobulin düzeylerinin incelenmesi, tiroid fonksiyonları ile otoimmünite sürecinin birlikte yorumlanmasına olanak sağlamıştır. Ayrıca grupların cinsiyet, ANA pozitifliği, üveit ve kişisel/ailesel otoimmünite öyküsü açısından benzer özellikler göstermesi, bulguların karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi açısından destekleyici bir özelliktir.

Çalışmanın bir diğer güçlü yönü, hasta grubunun JİA alt tipi, hastalık aktivitesi, kullanılan anti-TNF ajanları, anti-TNF dışı ilaç kullanım kombinasyonları ve ilaç bazında kullanım sıklıkları açısından ayrıntılı biçimde tanımlanmasıdır. Bu yaklaşım, klinik pratiği yansıtan heterojen bir hasta grubunda tiroid bulgularının hastalık özellikleri ve tedavi farklılıkları dikkate alınarak yorumlanmasına olanak sağlamıştır. Tedavi öncesi kabul edilen kan örnekleri etanersept tedavisinin üçüncü ayında alınan iki hasta dışlanarak gerçekleştirilen duyarlılık analizinde ana analizle uyumlu sonuçların elde edilmesi, bulguların tutarlılığını desteklemektedir.

Bununla birlikte, çalışmanın tek merkezli ve retrospektif tasarımı sonuçların genellenebilirliğini ve nedensel ilişkilerin değerlendirilmesini sınırlamaktadır. Örneklem büyüklüğünün sınırlı olması, özellikle TSH yüksekliği ve tiroid otoantikor

pozitifliği gibi az sayıda hastada gözlenen sonuçlar açısından istatistiksel gücü azaltmış olabilir. Tedavi öncesi laboratuvar ölçümlerinin, özellikle tiroid otoantikorları ve tiroglobulin düzeylerinin, sınırlı sayıda hastada bulunması zaman içindeki değişimlerin değerlendirilmesini güçleştirmiştir. Eşleştirilmiş analizler her iki döneme ait ilgili ölçümü bulunan hastalar üzerinden gerçekleştirilmiş ve eksik veriler için değer ataması yapılmamıştır. Gruplar arasındaki yaş, JİA alt tipi ve ilaç kullanım farklılıkları ile tedavi seçiminin klinik özelliklere göre yapılması, anti-TNF tedavisinin bağımsız etkisinin değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Tedavi öncesi ve sonrası dönemlerin gruplarda farklı ölçütlere göre tanımlanması, laboratuvar ölçüm zamanlarının standart olmaması ve tedavi sürelerinin karşılaştırılmasında farklı farmakolojik tedavi başlangıçlarının esas alınması da sonuçların yorumlanmasını sınırlamaktadır. Ayrıca anti-TNF almayan grupta tedavisiz veya yalnızca NSAİİ kullanan hastaların süre analizine dahil edilmemesi, bu karşılaştırmanın tüm çalışma popülasyonunu yansıtmamasına neden olmuştur. Bazı alt gruplardaki düşük hasta sayıları, alt grup analizlerinde genel bir çoklu test düzeltmesi uygulanmamış olması ve regresyon analizlerinin keşifsel niteliği nedeniyle bu analizlerden elde edilen bulgular dikkatle yorumlanmalıdır.

Retrospektif veri yapısı nedeniyle pubertal evre, vücut kitle indeksi, iyot alımı, laboratuvar örneklerinin gün içindeki alınma zamanı, eşlik eden akut enfeksiyonlar ve tiroid ultrasonografi bulguları tüm hastalarda standart biçimde değerlendirilememiştir. Tiroid ultrasonografisinin yalnızca klinik gereklilik halinde yapılmış olması, tiroid parankim yapısı ve tiroid hacminin sistematik olarak incelenmesini sınırlamıştır. Ayrıca kişisel ve/veya ailesel otoimmünite öyküsünün bazı alt tiplerinde hasta sayısı düşük olduğundan, bu değişkenlerin bağımsız etkisi güçlü biçimde analiz edilememiştir.

Gelecek çalışmaların prospektif, çok merkezli ve daha geniş örneklemli tasarlanması; JİA alt tipi, anti-TNF ajan türü, tedavi süresi, pubertal evre, vücut kitle indeksi, iyot durumu, eşlik eden otoimmün hastalık ve ailede otoimmün tiroid hastalığı öyküsünü birlikte değerlendirmesi yararlı olacaktır. Standart zaman noktalarında tiroid fonksiyon testleri, otoantikorlar ve tiroid ultrasonografisinin

kaydedilmesi, biyolojik tedaviler ile tiroid otoimmünitesi arasındaki ilişkinin daha net ortaya konulmasını sağlayacaktır.

6. SONUÇLAR

Juvenil idiyopatik artrit (JİA) tanılı hastalarda anti-tümör nekroz faktör (anti-TNF) tedavisinin tiroid fonksiyonları ve tiroid otoimmünitesi üzerindeki olası etkilerini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilen bu retrospektif, tek merkezli çalışmaya 67'si anti-TNF tedavisi alan, 53'ü anti-TNF tedavisi almayan toplam 120 hasta dahil edilmiştir. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoimmünite belirteçleri, tiroglobulin ve inflamasyon belirteçleri karşılaştırılmıştır. Çalışmadan elde edilen başlıca sonuçlar aşağıda sunulmuştur:

1. Anti-TNF alan grupta yaş ortancası anti-TNF almayan gruba göre daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla 14,83 ve 12,83 yıl; p=0,001). JİA alt tiplerinin dağılımı gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiş (p=0,006), entezit ilişkili artrit anti-TNF alan grupta daha sık izlenmiştir. Cinsiyet, hastalık aktivitesi, üveit varlığı, ANA pozitifliği ve kişisel ve/veya ailesel otoimmünite öyküsü açısından ise gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

2. Anti-TNF alan hastalarda en sık kullanılan ajan etanersepttir (%67,2). Anti-TNF dışı ilaç kullanım kombinasyonlarının dağılımı gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir (p<0,001). Anti-TNF alan hastaların %64,2'si yalnızca anti-TNF tedavisi kullanırken, anti-TNF almayan grupta en sık yalnızca metotreksat kullanımı (%43,4) izlenmiştir. Tedavi sonrası kan örneği alınma süreleri açısından ise gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,472).

3. Tedavi öncesi dönemde sT3, sT4, TSH, anti-TPO, anti-Tg ve tiroglobulin düzeyleri açısından anti-TNF alan ve almayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bununla birlikte, tedavi öncesi TSH ölçümü 102 hastada mevcutken anti-TPO, anti-Tg ve tiroglobulin ölçümleri sırasıyla 23, 17 ve 11 hastada bulunmaktaydı. Bu nedenle özellikle tiroid otoantikorları ve tiroglobuline ilişkin tedavi öncesi karşılaştırmalar sınırlı sayıda ölçüm üzerinden gerçekleştirilmiştir.

4. Tedavi sonrası dönemde sT3, sT4, TSH, anti-TPO ve anti-Tg düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca sT3, sT4, TSH, anti-TPO, anti-Tg ve tiroglobulin düzeylerinin tedavi öncesi ve sonrası ölçümleri arasındaki yüzde değişimler açısından da iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (tüm $p>0,05$).

5. Grup içi karşılaştırmalarda sT4 düzeyi hem anti-TNF alan hem de almayan grupta tedavi sonrası anlamlı olarak azalmıştır (her iki grupta $p<0,001$). Bununla birlikte, hiçbir hastada sT4 düzeyi yaşa uygun referans aralığının altına düşmemiş ve sT4 düzeyinin yüzde değişimi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,141$). Diğer tiroid parametrelerinin grup içi karşılaştırmalarında da istatistiksel olarak anlamlı değişiklik izlenmemiştir.

6. Anti-TNF alan grupta CRP düzeyi ortanca 3,14 mg/L'den 1,80 mg/L'ye, eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) ise 16,50 mm/saatten 10 mm/saate gerilemiştir (her iki parametre için $p<0,001$). Anti-TNF almayan grupta bu belirteçler açısından anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Anti-TNF alan grupta inflamasyon belirteçlerinde anlamlı azalma izlenmesine karşın tiroid fonksiyonları ve otoimmünite belirteçlerinde buna paralel, belirgin ve tutarlı bir değişiklik saptanmamıştır.

7. Tedavi öncesi anti-TPO pozitifliği bulunan dört hastanın tamamında ve anti-Tg pozitifliği bulunan bir hastada ilgili otoantikor düzeyleri takipte laboratuvar referans aralığına gerilemiştir. Tedavi öncesi ve sonrası otoantikor ölçümleri bulunan hastalarda yeni otoantikor pozitifliği saptanmamıştır. Bununla birlikte, tedavi sonrası anti-TPO pozitifliği bulunan iki hastanın başlangıç ölçümleri mevcut olmadığından pozitifliğin izlem sırasında gelişip gelişmediği belirlenememiştir. Anti-TNF alan grupta anti-TPO düzeyindeki grup içi değişim istatistiksel anlamlılık sınırına yakın olmakla birlikte anlamlı bulunmamıştır ($p=0,051$).

8. Tedavi sonrası tiroglobulin düzeyi anti-TNF alan grupta almayan gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (sırasıyla 13,80 ve 17,80 ng/mL;

p=0,010). Bununla birlikte, her iki grubun ortanca tiroglobulin düzeyleri laboratuvar referans aralığındaydı. Tedavi sonrası dönemde anti-TNF alan dört, almayan bir hastada tiroglobulin yüksekliği saptanmış; bu hastaların hiçbirinde eş zamanlı TSH veya tiroid otoantikor yüksekliği izlenmemiştir. Tiroglobulin yüksekliği bulunan beş hastanın dördünde tedavi öncesi ölçüm mevcut değildi. Ayrıca tiroglobulin düzeyinin grup içi karşılaştırmalarında ve yüzde değişimlerinin gruplar arası karşılaştırmasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu nedenle tedavi sonrası gözlenen gruplar arası farklılığın anti-TNF tedavisiyle ilişkisi mevcut verilerle net olarak ortaya konulamamıştır.

9. Tedavi öncesi TSH ölçümü bulunan 102 hastanın yalnızca birinde (%1,0) TSH ≥5 mIU/L saptanmıştır. Tedavi sonrası dönemde TSH yüksekliği anti-TNF almayan grupta altı hastada (%11,3), anti-TNF alan grupta ise iki hastada (%3,0) izlenmiş, ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,136). Tedavi sonrası TSH yüksekliği bulunan sekiz hastanın hiçbirinde eş zamanlı tiroglobulin düzeyi referans üst sınırını aşmamıştır. Bu hastaların yalnızca birinde tedavi öncesi tiroglobulin ölçümü bulunduğundan tiroglobulin düzeylerinin zaman içindeki değişimi yeterli düzeyde değerlendirilememiştir. TSH yüksekliğinin anti-TNF almayan grupta sayısal olarak daha sık görülmesi ise gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmaması ve bu bulgunun az sayıda hastada saptanması nedeniyle anti-TNF tedavisinin koruyucu bir etkisi olduğu şeklinde yorumlanmamalıdır.

10. Anti-TNF ajan alt tipleri karşılaştırıldığında, tedavi öncesi anti-Tg düzeyleri açısından sınırda anlamlı farklılık saptanmış (p=0,04997), adalimumab grubunda anti-Tg düzeyi etanersept grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (düzeltilmiş p=0,045). Tedavi sonrası dönemde ise anlamlı farklılık saptanmamıştır. Diğer tiroid parametreleri açısından da anti-TNF ajan alt tipleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Özellikle infliksimab kullanan hasta sayısının az olması (n=4) ve tedavi öncesi otoantikor

ölçümlerinin sınırlılığı nedeniyle bu karşılaştırmalar keşifsel nitelikte değerlendirilmiştir.

11. ANA durumuna göre yapılan alt grup analizinde, anti-TNF almayan grupta tedavi sonrası anti-TPO düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,039). Anti-TNF alan grupta ise tedavi öncesi ve sonrası TSH düzeyleri hastalık aktivitesi kategorilerine göre anlamlı farklılık göstermiştir (sırasıyla p=0,048 ve p=0,027). Bununla birlikte, Bonferroni düzeltmesi uygulanan ikili karşılaştırmalarda anlamlı farklılık bulunmamış ve diğer tiroid parametreleriyle desteklenen tutarlı bir ilişki ortaya konulamamıştır. Ayrıca yalnızca anti-TNF kullanan hastalar ile anti-TNF'ye ek tedavi alan hastalar arasında tiroid parametreleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

12. Tedavi sonrası tiroid parametreleri için gerçekleştirilen keşifsel çoklu doğrusal regresyon analizlerinde yalnızca sT3 düzeyi için istatistiksel olarak anlamlı bir nihai model elde edilmiştir. Bu modelde sT3 düzeyi, tiroid panelinin değerlendirildiği yaş ile negatif yönde ilişkili bulunmuştur (B=−0,080; p<0,001). Kişisel ve/veya ailesel otoimmünite öyküsü bulunan hastalarda (B=0,523; p=0,003) ve entezit ilişkili artrit tanısı olan hastalarda (B=0,337; p=0,048) tedavi sonrası sT3 düzeyi daha yüksek saptanmıştır. Anti-TNF tedavi durumu da aday bağımsız değişken olarak değerlendirilmiş, ancak basamaklı değişken seçimi sonucunda nihai modelde yer almamıştır. Modelin düzeltilmiş R^2 değeri 0,215 olup sonuçlar keşifsel nitelikte değerlendirilmiştir.

13. Tedavi öncesi ölçüm olarak değerlendirilen kan örneklerinin anti-TNF tedavisinin üçüncü ayında alındığı belirlenen iki hasta dışlanarak 118 hasta üzerinden duyarlılık analizi yapılmıştır. Ana analizle uyumlu olarak, tedavi sonrası tiroglobulin düzeyi anti-TNF alan grupta anlamlı olarak daha düşük bulunmuş (p=0,014), diğer tiroid parametreleri ve bunların yüzde değişimleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Sonuç olarak, bu çalışmada anti-TNF tedavisi alan JİA hastalarında, anti-TNF almayan hastalarla karşılaştırıldığında tiroid fonksiyon bozukluğu veya tiroid

otoimmünitesinde artışla ilişkili belirgin ve tutarlı bir bulgu saptanmamıştır. Bununla birlikte, çalışmanın retrospektif ve tek merkezli tasarımı, grupların bazı başlangıç özelliklerindeki farklılıklar, tedavi öncesi laboratuvar ölçümlerinin eksikliği ve hasta sayısının sınırlı olması, anti-TNF tedavisinin tiroid üzerindeki bağımsız etkisinin değerlendirilmesini güçleştirmektedir.

Elde edilen bulgular, JİA hastalarında tiroid değerlendirmesinin yalnızca anti-TNF tedavisi kullanımı temel alınarak değil; klinik bulgular, hastalık aktivitesi, eşlik eden otoimmünite, aile öyküsü ve laboratuvar sonuçları birlikte dikkate alınarak bireyselleştirilmesinin uygun olabileceğini düşündürmektedir. Anti-TNF tedavisinin tiroid fonksiyonları ve tiroid otoimmünitesi üzerindeki uzun dönem etkilerinin daha güvenilir biçimde değerlendirilmesi için standart ölçüm zamanlarının kullanıldığı, daha geniş örneklemli, çok merkezli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. Lancet. 2011;377(9783):2138-2149. doi:10.1016/S0140-6736(11)60244-4.

2. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol. 2004;31(2):390-392.

3. Martini A, Lovell DJ, Albani S, Brunner HI, Hyrich KL, Thompson SD, et al. Juvenile idiopathic arthritis. Nat Rev Dis Primers. 2022;8(1):5. doi:10.1038/s41572-021-00332-8.

4. Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the screening, monitoring, and treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2019;71(6):703-716. doi:10.1002/acr.23871.

5. Zaripova LN, Midgley A, Christmas SE, Beresford MW, Baildam EM, Oldershaw RA. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches. Pediatr Rheumatol Online J. 2021;19(1):135. doi:10.1186/s12969-021-00629-8.

6. Aggarwal BB. Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword. Nat Rev Immunol. 2003;3(9):745-756. doi:10.1038/nri1184.

7. Rasmussen AK. Cytokine actions on the thyroid gland. Dan Med Bull. 2000;47(2):94-114.

8. Zaletel K, Gaberscek S. Hashimoto's thyroiditis: from genes to the disease. Curr Genomics. 2011;12(8):576-588. doi:10.2174/138920211798120763.

9. Stagi S, Giani T, Simonini G, Falcini F. Thyroid function, autoimmune thyroiditis and coeliac disease in juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford). 2005;44(4):517-520. doi:10.1093/rheumatology/keh531.

10. Harel L, Prais D, Uziel Y, Mukamel M, Hashkes PJ, Harel G, et al. Increased prevalence of antithyroid antibodies and subclinical hypothyroidism in children with juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol. 2006;33(1):164-166.

11. Unsal E, Oren O, Salar K, Makay B, Abaci A, Ozhan B, et al. The frequency of autoimmune thyroid disorders in juvenile idiopathic arthritis. Turk J Pediatr. 2008;50(5):462-465.

12. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic approaches for non-systemic polyarthritis, sacroiliitis, and enthesitis. Arthritis Rheumatol. 2019;71(6):846-863. doi:10.1002/art.40884.

13. Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, Shenoi S, Cuello CA, Angeles-Han ST, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic approaches for oligoarthritis, temporomandibular joint arthritis, and systemic juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheumatol. 2022;74(4):553-569. doi:10.1002/art.42037.

14. Horneff G, Minden K, Rolland C, Hernandez Daly AC, Borlenghi C, Ruperto N. Efficacy and safety of TNF inhibitors in the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review. Pediatr Rheumatol Online J. 2023;21(1):20. doi:10.1186/s12969-023-00798-8.

15. Dekker L, Armbrust W, Rademaker CM, Prakken B, Kuis W, Wulffraat NM. Safety of anti-TNFalpha therapy in children with juvenile idiopathic arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2004;22(2):252-258.

16. Yasuji I. Subacute thyroiditis in a patient with juvenile idiopathic arthritis undergoing etanercept treatment: a case report and review of the literature. Mod Rheumatol. 2013;23(2):397-400. doi:10.1007/s10165-012-0670-5.

17. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. Lancet. 2007;369(9563):767-78. doi:10.1016/S0140-6736(07)60363-8.

18. Wu EY, Rabinovich CE. Juvenile idiopathic arthritis. In: Kliegman RM, St Geme JW 3rd, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 21st ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 1258-1268.

19. Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R, et al. Toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: first steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. J Rheumatol. 2019;46(2):190-7. doi:10.3899/jrheum.180168. PMID:30275259.

20. Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemin F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. Joint Bone Spine. 2014;81(2):112–117. doi:10.1016/j.jbspin.2013.09.003.

21. Şahin S, Acari C, Sönmez HE, Kılıç FZ, Sağ E, Adıgüzel Dündar H, et al. Frequency of juvenile idiopathic arthritis and associated uveitis in pediatric rheumatology clinics in Turkey: a retrospective study (JUPITER). Pediatr Rheumatol Online J. 2021;19(1):134. doi:10.1186/s12969-021-00613-2.

22. Petty RE, Laxer RM, Wedderburn LR. Juvenile idiopathic arthritis. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, editors. Textbook of Pediatric Rheumatology. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 188-204.

23. Bilginer Y. Juvenil idiyopatik artrit. Turk J Pediatr Dis. 2019;13(4):221-221. doi:10.12956/tchd.603315.

24. Hinks A, Barton A, John S, Bruce I, Hawkins C, Griffiths CEM, et al. Association between the PTPN22 gene and rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis in a UK population: further support that PTPN22 is an

autoimmunity gene. Arthritis Rheum. 2005;52(6):1694-9. doi:10.1002/art.21049.

25. Karacan I, Uğurlu S, Şahin S, Everest E, Kasapçopur Ö, Tolun A, et al. LACC1 gene defects in familial form of juvenile arthritis. J Rheumatol. 2018;45(5):726–8. doi:10.3899/jrheum.170834.

26. Hersh AO, Prahalad S. Immunogenetics of juvenile idiopathic arthritis: a comprehensive review. J Autoimmun. 2015;64:113–124. doi:10.1016/j.jaut.2015.08.002.

27. Moroldo MB, Tague BL, Shear ES, Glass DN, Giannini EH. Juvenile rheumatoid arthritis in affected sibpairs. Arthritis Rheum. 1997;40(11):1962-1966. doi:10.1002/art.1780401107.

28. Prahalad S, Shear ES, Thompson SD, Giannini EH, Glass DN. Increased prevalence of familial autoimmunity in simplex and multiplex families with juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2002;46(7):1851–6. doi:10.1002/art.10370.

29. Macaubas C, Nguyen K, Milojevic D, Park JL, Mellins ED. Oligoarticular and polyarticular JIA: epidemiology and pathogenesis. Nat Rev Rheumatol. 2009;5(11):616-26. doi:10.1038/nrrheum.2009.209.

30. Ravelli A. Handbook of Juvenile Idiopathic Arthritis. Cham: Adis; 2016. xv, 124 p. doi:10.1007/978-3-319-08102-1.

31. Nigrovic PA. Review: is there a window of opportunity for treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis? Arthritis Rheumatol. 2014;66(6):1405-13. doi:10.1002/art.38615.

32. Xia Y, Cui P, Li Q, Liang F, Li C, Yang J. Extremely elevated IL-18 levels may help distinguish systemic-onset juvenile idiopathic arthritis from other febrile diseases. Braz J Med Biol Res. 2017;50(2):e5958. doi:10.1590/1414-431X20165958.

33. Shimizu M, Nakagishi Y, Inoue N, Mizuta M, Ko G, Saikawa Y, et al. Interleukin-18 for predicting the development of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. Clin Immunol. 2015;160(2):277–81. doi:10.1016/j.clim.2015.06.005.

34. Fautrel B, Mitrovic S, De Matteis A, Bindoli S, Anton J, Belot A, et al. EULAR/PReS recommendations for the diagnosis and management of Still's disease, comprising systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease. Ann Rheum Dis. 2024;83(12):1614–27.

35. Hinze CH, Foell D, Kessel C. Treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. Nat Rev Rheumatol. 2023;19(12):778-89. doi:10.1038/s41584-023-01042-z.

36. Grom AA, Horne A, De Benedetti F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy. Nat Rev Rheumatol. 2016;12(5):259-68. doi:10.1038/nrrheum.2015.179.

37. Ravelli A, Davi S, Minoia F, Martini A, Cron RQ. Macrophage Activation Syndrome. Hematol Oncol Clin North Am. 2015;29(5):927-41. doi:10.1016/j.hoc.2015.06.010.

38. Ravelli A, Minoia F, Davì S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, et al. 2016 classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2016;75(3):481-9. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208982.

39. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. Pharmacol Ther. 2008;117(2):244-279. doi:10.1016/j.pharmthera.2007.10.001.

40. Feldmann M, Maini SRN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis: an education in pathophysiology and therapeutics. Immunol Rev. 2008;223:7-19. doi:10.1111/j.1600-065X.2008.00626.x.

41. Taddio A, Cattalini M, Simonini G, Cimaz R. Recent advances in the use of anti-TNFα therapy for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. Expert Rev Clin Immunol. 2016;12(6):641-649. doi:10.1586/1744666X.2016.1146132. PMID: 26809126

42. Cagnotto G, Juhl CB, Ahlström F, Wikström F, Bruschettini M, Petersson I, et al. Tumor necrosis factor (TNF) inhibitors for juvenile idiopathic arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2025;2(2):CD013715. doi:10.1002/14651858.CD013715.pub2.

43. Giancane G, Consolaro A, Lanni S, Davì S, Schiappapietra B, Ravelli A. Juvenile idiopathic arthritis: diagnosis and treatment. Rheumatol Ther. 2016;3(2):187–207. doi:10.1007/s40744-016-0040-4.

44. Kasapçopur Ö, Barut K. Treatment in juvenile rheumatoid arthritis and new treatment options. Turk Pediatri Ars. 2015;50(1):1-10. doi:10.5152/tpa.2015.2229.

45. Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, Heinz C, Minden K. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. Rheumatology (Oxford). 2007;46(6):1015-1019. doi:10.1093/rheumatology/kem053.

46. Shenoi S, Horneff G, Aggarwal A, Ravelli A. Treatment of non-systemic juvenile idiopathic arthritis. Nat Rev Rheumatol. 2024;20(3):170–81. doi:10.1038/s41584-024-01079-8.

47. Rosenberg AM, Jariwala MP, Cron RQ. Polyarticular juvenile idiopathic arthritis. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, Fuhlbrigge

RC, Mellins ED, editors. Textbook of Pediatric Rheumatology. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. p. 228-240.

48. Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, Shenoi S, Cuello CA, Angeles-Han ST, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for nonpharmacologic therapies, medication monitoring, immunizations, and imaging. Arthritis Rheumatol. 2022;74(4):570-585. doi:10.1002/art.42036.

49. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63(4):465-82. doi:10.1002/acr.20460.

50. Cimaz R, Maioli G, Calabrese G. Current and emerging biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. Expert Opin Biol Ther. 2020;20(7):725-40. doi:10.1080/14712598.2020.1733524.

51. Barut K, Adrovic A, Şahin S, Kasapçopur Ö. Juvenile Idiopathic Arthritis. Balkan Med J. 2017;34(2):90–101. doi:10.4274/balkanmedj.2017.0111.

52. Stoll ML, Zurakowski D, Nigrovic LE, Nichols DP, Sundel RP, Nigrovic PA. Patients with juvenile psoriatic arthritis comprise two distinct populations. Arthritis Rheum. 2006;54(11):3564-72. doi:10.1002/art.22173.

53. Nigrovic PA, Stoll ML. Psoriatic juvenile idiopathic arthritis. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, Fuhlbrigge RC, Mellins ED, editors. Textbook of Pediatric Rheumatology. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. p. 268-278.

54. Zisman D, Gladman DD, Stoll ML, Strand V, Lavi I, Hsu JJ, et al. The juvenile psoriatic arthritis cohort in the CARRA registry: clinical characteristics, classification, and outcomes. J Rheumatol. 2017;44(3):342-351. doi:10.3899/jrheum.160717.

55. Stoll ML, Punaro M. Psoriatic juvenile idiopathic arthritis: a tale of two subgroups. Curr Opin Rheumatol. 2011;23(5):437–43. doi:10.1097/BOR.0b013e328348b278.

56. Lewkowicz D, Gottlieb AB. Pediatric psoriasis and psoriatic arthritis. Dermatol Ther. 2004;17(5):364-375. doi:10.1111/j.1396-0296.2004.04039.x.

57. Roberton DM, Cabral DA, Malleson PN, Petty RE. Juvenile psoriatic arthritis: follow-up and evaluation of diagnostic criteria. J Rheumatol. 1996;23(1):166–70.

58. Brunner HI, Foeldvari I, Alexeeva E, et al. Secukinumab in enthesitis-related arthritis and juvenile psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, treatment withdrawal, phase 3 trial. Ann Rheum Dis. 2023;82(1):154-160. doi:10.1136/ard-2022-222849.

59. Burgos-Vargas R, Tse SM, Horneff G, Pangan AL, Kalabic J, Goss S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of adalimumab in pediatric patients with enthesitis-related arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2015;67(11):1503-1512. doi:10.1002/acr.22657.

60. Tse SML, Colbert RA. Enthesitis-related arthritis. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, Fuhlbrigge RC, Mellins ED, editors. Textbook of Pediatric Rheumatology. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. p. 250-267.

61. Weiss PF, Colbert RA. Juvenile spondyloarthritis: a distinct form of juvenile arthritis. Pediatr Clin North Am. 2018;65(4):675-690. doi:10.1016/j.pcl.2018.03.006.

62. Gmuca S, Xiao R, Brandon TG, Pagnini I, Wright TB, Beukelman T, et al. Multicenter inception cohort of enthesitis-related arthritis: variation in disease characteristics and treatment approaches. Arthritis Res Ther. 2017;19(1):84. doi:10.1186/s13075-017-1297-x.

63. Saurenmann RK, Rose JB, Tyrrell P, Feldman BM, Laxer RM, Schneider R, et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort:

ethnicity as a risk factor. Arthritis Rheum. 2007;56(6):1974-1984. doi:10.1002/art.22709.

64. Shen CC, Yeh KW, Ou LS, Yao TC, Chen LC, Huang JL. Clinical features of children with juvenile idiopathic arthritis using the ILAR classification criteria: a community-based cohort study in Taiwan. J Microbiol Immunol Infect. 2013;46(4):288-294. doi:10.1016/j.jmii.2012.03.006.

65. Pagnini I, Savelli S, Matucci-Cerinic M, Fonda C, Cimaz R, Simonini G. Early predictors of juvenile sacroiliitis in enthesitis-related arthritis. J Rheumatol. 2010;37(11):2395-2401. doi:10.3899/jrheum.100090.

66. Flatø B, Hoffmann-Vold AM, Reiff A, Førre Ø, Lien G, Vinje O. Long-term outcome and prognostic factors in enthesitis-related arthritis: a case-control study. Arthritis Rheum. 2006;54(11):3573-3582. doi:10.1002/art.22181.

67. Flatø B, Smerdel A, Johnston V, Lien G, Dale K, Vinje O, et al. The influence of patient characteristics, disease variables, and HLA alleles on the development of radiographically evident sacroiliitis in juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2002;46(4):986-94. doi:10.1002/art.10146.

68. Weiss PF, Fuhlbrigge RC, von Scheven E, Lovell DJ, Colbert RA, Brunner HI. Children with enthesitis-related arthritis and possible benefits from treatments for adults with spondyloarthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2022;74(7):1058-1064. doi:10.1002/acr.24529.

69. Kimura Y, Vastert SJ. Systemic juvenile idiopathic arthritis. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, Fuhlbrigge RC, Mellins ED, editors. Textbook of Pediatric Rheumatology. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. p. 216-227.

70. Hsu JJ, Lee TC, Sandborg CI. Clinical features and treatment of juvenile idiopathic arthritis. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, Koretzky GA, editors. Firestein & Kelley's Textbook of Rheumatology. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. p. 1911-1930.

71. Lazarus JH, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European Thyroid Association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. Eur Thyroid J. 2014;3(2):76-94. doi:10.1159/000362597.

72. Fliers E, Boelen A. An update on non-thyroidal illness syndrome. J Endocrinol Invest. 2021;44(8):1597-1607. doi:10.1007/s40618-020-01482-4.

73. Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, Laxer RM, Lovell DJ, Wulffraat NM, et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis. 2018;77(6):819-828. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213030.

74. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. J Rheumatol. 1994;21(12):2286-2291.

75. Zanwar A, Phatak S, Aggarwal A. Prospective validation of the Juvenile Spondyloarthritis Disease Activity Index in children with enthesitis-related arthritis. Rheumatology (Oxford). 2018;57(12):2167-2171. doi:10.1093/rheumatology/key246.

76. Ruperto N, Brunner HI, Synoverska O, Ting TV, Mendoza CA, Spindler AJ, et al. Tofacitinib in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 randomised trial. Lancet. 2021;398(10315):1984-1996. doi:10.1016/S0140-6736(21)01255-1.

77. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, McKay A, Williamson PR, Compeyrot-Lacassagne S, et al. Adalimumab plus methotrexate for uveitis in juvenile idiopathic arthritis. N Engl J Med. 2017;376(17):1637-1646. doi:10.1056/NEJMoa1614160.

78. Lopetuso LR, Cuomo C, Mignini I, Gasbarrini A, Papa A. Focus on anti-tumour necrosis factor (TNF)-α-related autoimmune diseases. *Int J Mol Sci.* 2023;24(9):8187. doi:10.3390/ijms24098187.

79. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000;342(11):763-9. doi:10.1056/NEJM200003163421103.

80. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Jones OY, Schneider R, Olson JC, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial. Arthritis Rheum. 2003;48(1):218-226. doi:10.1002/art.10710.

81. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2008;359(8):810-820. doi:10.1056/NEJMoa0706290.

82. American College of Rheumatology. 2026 American College of Rheumatology (ACR) Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) Guidelines: Summary [Internet]. Atlanta (GA): American College of Rheumatology; 2026 [cited 2026 Jun 14]. Availablefrom: https://assets.contentstack.io/v3/assets/bltee37abb6b278ab2c/blt4e307b8933591fa5/jia-guidelines-summary-2026.pdf.

83. European Medicines Agency. Enbrel (etanercept): EPAR product information [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; [cited 2026 Jun 14]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_en.pdf.

84. European Medicines Agency. Humira (adalimumab): EPAR product information [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; [cited 2026 Jun 14]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_en.pdf.

85. European Medicines Agency. Remicade (infliximab): EPAR product information [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; [cited 2026 Jun 14]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_en.pdf.

86. European Medicines Agency. Simponi (golimumab): EPAR product information [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; [cited 2026 Jun 14]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/simponi-epar-product-information_en.pdf.

87. Zimmer A, Horneff G. An update on the safety of biologic therapies for the treatment of polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Expert Opin Drug Saf. 2025;24(6):627-642. doi:10.1080/14740338.2025.2467179.

88. Cappa M, Bizzarri C, Crea F. Autoimmune thyroid diseases in children. J Thyroid Res. 2011;2011:675703. doi:10.4061/2011/675703.

89. Weetman AP. Autoimmune thyroid disease. Autoimmunity. 2004;37(4):337-340. doi:10.1080/08916930410001705394.

90. Demirbilek H, Kandemir N, Gonc EN, Ozon A, Alikasifoglu A. Assessment of thyroid function during the long course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. Clin Endocrinol (Oxf). 2009;71(3):451-454. doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03501.x.

91. McLeod DSA, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine.* 2012;42(2):252-265. doi:10.1007/s12020-012-9703-2.

92. Tomer Y, Huber A. The etiology of autoimmune thyroid disease: a story of genes and environment. J Autoimmun. 2009;32(3-4):231-239. doi:10.1016/j.jaut.2009.02.007.

93. Ganesh BB, Bhattacharya P, Gopisetty A, Prabhakar BS. Role of cytokines in the pathogenesis and suppression of thyroid autoimmunity. J Interferon Cytokine Res. 2011;31(10):721-731. doi:10.1089/jir.2011.0049.

94. Mooij CF, Cheetham TD, Verburg FA, Eckstein A, Pearce SH, Léger J, van Trotsenburg ASP. 2022 European Thyroid Association guideline for the management of pediatric Graves' disease. *Eur Thyroid J*. 2022;11(1):e210073. doi:10.1530/ETJ-21-0073.

95. van Straalen JW, Baas L, Giancane G, Grebenkina L, Brunner J, Vega-Cornejo G, et al. Juvenile idiopathic arthritis patients with positive family history of autoimmune thyroid disease might benefit from serological screening: analysis of the international Pharmachild registry. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2023;21(1):19. doi:10.1186/s12969-023-00802-1.

96. Valenzise M, D'Amico F, Tripodi E, Zirilli G, Alibrandi A, Gallizzi R, et al. Thyroid function in pediatric patients with juvenile idiopathic arthritis. Endocrine. 2024;84(2):571-576. doi:10.1007/s12020-023-03600-7.

97. Kamińska M, Spyra A, Schröter M, Sierpińska A, Moczyróg K, Rosół I. Endocrine dysfunctions as complications and comorbidities of juvenile idiopathic arthritis. Reumatologia. 2025;63(5):348-357. doi:10.5114/reum/204738.

98. 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. Endocr J. 2018;65(11):1121-1125. doi:10.1507/endocrj.EJ18-0243.

99. Tarhan F, Orük G, Niflioğlu O, Ozer S. Thyroid involvement in ankylosing spondylitis and relationship of thyroid dysfunction with anti-TNFα treatment. Rheumatol Int. 2013;33(4):853-857. doi:10.1007/s00296-012-2438-9.

100. Raterman HG, Jamnitski A, Lems WF, Voskuyl AE, Dijkmans BAC, Bos WH, et al. Improvement of thyroid function in hypothyroid patients with rheumatoid arthritis after 6 months of adalimumab treatment: a pilot study. *J Rheumatol*. 2011;38(2):247-51. doi:10.3899/jrheum.100488.

101. Furtak A, Wedrychowicz AM, Sladek M, Wedrychowicz A, Fyderek K, Starzyk J. Infliximab therapy could decrease the risk of the development of thyroid disorders in pediatric patients with Crohn's disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:558897. doi:10.3389/fendo.2020.558897.

102. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Filocamo G, et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2009;61(5):658-66. doi:10.1002/art.24516.

103. Mistry RR, Patro P, Agarwal V, Misra DP. Enthesitis-related arthritis: current perspectives. *Open Access Rheumatol*. 2019;11:19-31. doi:10.2147/OARRR.S163677.

104. Rosina S, Rebollo-Giménez AI, Tarantola L, Pistorio A, Vyzhga Y, El Miedany Y, et al. Defining criteria for disease activity states in systemic juvenile idiopathic arthritis based on the systemic juvenile arthritis disease activity score. Arthritis Rheumatol. 2024;76(9):1446-54. doi:10.1002/art.42865.

105. Consolaro A, Ruperto N, Bracciolini G, Frisina A, Gallo MC, Pistorio A, et al. Defining criteria for high disease activity in juvenile idiopathic arthritis based on the Juvenile Arthritis Disease Activity Score. Ann Rheum Dis. 2014;73(7):1380-3. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204186.

106. Trincianti C, Van Dijkhuizen EHP, Alongi A, Mazzoni M, Swart JF, Nikishina I, et al. Definition and validation of the American College of Rheumatology 2021 Juvenile Arthritis Disease Activity Score cutoffs for disease activity states in juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheumatol. 2021;73(11):1966-75. doi:10.1002/art.41879.

107. Consolaro A, Bracciolini G, Ruperto N, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Malattia C, et al. Remission, minimal disease activity, and acceptable symptom state in juvenile idiopathic arthritis: defining criteria based on the Juvenile

Arthritis Disease Activity Score. Arthritis Rheum. 2012;64(7):2366-2374. doi:10.1002/art.34373.

108. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, Itert L, Ruperto N.American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63(7):929-936. doi:10.1002/acr.20497.

109. Tronconi E, Miniaci A, Pession A. The autoimmune burden in juvenile idiopathic arthritis. Ital J Pediatr. 2017;43(1):56. doi:10.1186/s13052-017-0373-9.

110. Sapountzi E, Tsinopoulou VR, Kotanidou EP, Giza S, Galli-Tsinopoulou A. Coexistence of autoimmune thyroiditis and juvenile idiopathic arthritis. Cureus. 2023;15(8):e44384. doi:10.7759/cureus.44384.

111. Bliddal S, Borresen SW, Feldt-Rasmussen U. Thyroid Autoimmunity and Function after Treatment with Biological Antirheumatic Agents in Rheumatoid Arthritis. Front Endocrinol (Lausanne). 2017;8:179. doi:10.3389/fendo.2017.00179.

112. Inoue N, Watanabe M, Nanba T, Wada M, Akamizu T, Iwatani Y. Involvement of functional polymorphisms in the TNFA gene in the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases and production of anti-thyrotropin receptor antibody. Clin Exp Immunol. 2009;156(2):199-204. doi:10.1111/j.1365-2249.2009.03884.x.

113. Weetman AP. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. J Endocrinol Invest. 2021;44(5):883-890. doi:10.1007/s40618-020-01477-1.

114. Vargas-Uricoechea H. Molecular mechanisms in autoimmune thyroid disease. Cells. 2023;12(6):918. doi:10.3390/cells12060918.

115. Klotsche J, Niewerth M, Haas JP, Huppertz HI, Zink A, Horneff G, et al. Long-term safety of etanercept and adalimumab compared to methotrexate in

patients with juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis. 2016;75(5):855-861. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206747.

116. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, Wilkinson N, Woo P, Espada G, et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2007;56(9):3096-3106. doi:10.1002/art.22838.

117. Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, Shaikov A, Maximov A, Vorontsov I, et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. N Engl J Med. 1992;326(16):1043-9. doi:10.1056/NEJM199204163261602.

118. Berlińska A, Świątkowska-Stodulska R. Clinical use of thyroglobulin: not only thyroid cancer. Endocrine. 2024;84(3):786-799. doi:10.1007/s12020-023-03658-3.

119. Metwalley KA, Farghaly HS. Subclinical hypothyroidism in children: updates for pediatricians. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2021;26(2):80-85. doi:10.6065/apem.2040242.121.

120. Bona G, Prodam F, Monzani A. Subclinical hypothyroidism in children: natural history and when to treat. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2013;5(Suppl 1):23-28. doi:10.4274/Jcrpe.851.

121. De Luca F, Santucci S, Corica D, Pitrolo E, Romeo M, Aversa T. Hashimoto's thyroiditis in childhood: presentation modes and evolution over time. Ital J Pediatr. 2013;39:8. doi:10.1186/1824-7288-39-8.

122. Kanakoudi-Tsakalidou F, Tzimouli V, Pratsidou-Gertsi P, Chronopoulou E, Trachana M. The significance of persistent newly developed autoantibodies in JIA patients under long-term anti-TNF treatment. Cytokine. 2008;42(3):293-297. doi:10.1016/j.cyto.2008.01.007.

123. Schulz C, Fuehner S, Schlüter B, Fobker M, Sengler C, Klotsche J, et al. Prevalence of autoantibodies in patients with juvenile idiopathic arthritis:

results from the German inception cohort ICON-JIA. Pediatr Rheumatol Online J. 2022;20(1):8. doi:10.1186/s12969-022-00668-9.

124. Surup H, Vogel M, Koerner A, Hiemisch A, Oelkers L, Willenberg A, et al. Pediatric reference intervals for thyrotropin, free triiodothyronine, and free thyroxine and the relevance of body mass index and puberty in measurement interpretation. Thyroid. 2021;31(8):1192-1202. doi:10.1089/thy.2020.0780.

125. Yue X, Huang B, Hincapie AL, Wigle PR, Qiu T, Li Y, et al. Prescribing patterns and impact of factors associated with time to initial biologic therapy among children with non-systemic juvenile idiopathic arthritis. Paediatr Drugs. 2021;23(2):171-182. doi:10.1007/s40272-021-00436-4.

126. Ciftel E, Klisic A, Kizilkaya B, Cure O, Mercantepe F, Mataraci Karakas S, et al. Association of low free T3 with disease presence and activity in ankylosing spondylitis. Int J Mol Sci. 2025;26(16):7862. doi:10.3390/ijms26167862.

127. Kizilkaya B, Mercantepe F, Vekic J, Cure O, Klisic A. Thyroid hormone changes after tumor necrosis factor inhibitor therapy in euthyroid patients with rheumatic diseases. BMC Pharmacol Toxicol. 2026;27(1):77. doi:10.1186/s40360-026-01130-2.

8. EKLER

EK-1: Hastalık Aktivite Ölçümleri

Bu ekte çalışmada kullanılan hastalık aktivite ölçütleri özetlenmiştir. Ölçekler, ilgili klinik alt tipe göre yöntem bölümünde belirtildiği şekilde değerlendirilmiştir.

Ek Tablo 1. Juvenile Arthritis Disease Activity Score-27 (JADAS-27) bileşenleri

Bileşen	Puanlama	Açıklama
Hekim global hastalık aktivitesi değerlendirmesi	0-10	Görsel analog ölçek ile değerlendirilir.
Hasta/ebeveyn global iyilik hâli değerlendirmesi	0-10	Görsel analog ölçek ile değerlendirilir.
Aktif eklem sayısı	0-27	JADAS-27 kapsamında değerlendirilen eklemler dikkate alınır.
Akut faz belirteci	0-10	ESH değerinin normalize edilmiş puanı kullanılır. Klinik JADAS uygulamasında akut faz belirteci yer almayabilir.
Toplam puan	0-57	Yüksek puan daha yüksek hastalık aktivitesini gösterir.

Kaynak: JADAS ölçütleri, tez kaynakçasındaki ilgili çalışmalar temel alınarak özetlenmiştir (102,105-107).

Ek Tablo 2. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) bileşenleri

Soru/bileşen	Puanlama	Açıklama
Yorgunluk	0-10	Son bir haftadaki yorgunluk düzeyi.
Omurga/kalça ağrısı	0-10	Aksiyel ağrı düzeyi.
Periferik eklem ağrısı veya şişliği	0-10	Omurga dışı eklem yakınmaları.
Entezit ile ilişkili hassasiyet	0-10	Lokal bası veya hassasiyet yakınmaları.
Sabah tutukluluğu şiddeti	0-10	Sabah tutukluluğunun şiddeti.
Sabah tutukluluğu süresi	0-10	Sabah tutukluluğunun süresi.
Toplam puan	0-10	İlk dört soru ile son iki sorunun ortalaması kullanılarak hesaplanır. Yüksek puan daha yüksek hastalık aktivitesini gösterir.

Kaynak: BASDAI değerlendirmesi, tez kaynakçasındaki ilgili çalışmalar temel alınarak özetlenmiştir (74-75,103).

Ek Tablo 3. Systemic Juvenile Arthritis Disease Activity Score (sJADAS) bileşenleri

Bileşen	Puanlama	Açıklama
Hekim global hastalık aktivitesi değerlendirmesi	0-10	JADAS bileşenlerinden biridir.
Hasta/ebeveyn global iyilik hâli değerlendirmesi	0-10	JADAS bileşenlerinden biridir.

Bileşen	Puanlama	Açıklama
Aktif eklem sayısı	0-10 veya kullanılan sürüme göre	Sistemik JİA için kullanılan sJADAS sürümüne göre değerlendirilir.
Akut faz belirteci	0-10	ESH veya CRP temelli sürümler kullanılabilir.
Sistemik bulguların aktivitesi	0-10	Ateş, döküntü, serozit, organomegali ve benzeri sistemik özelliklerin yükünü yansıtır.
Toplam puan	Sürüme göre değişir	Yüksek puan daha yüksek hastalık aktivitesini gösterir.

Kaynak: sJADAS değerlendirmesi, tez kaynakçasındaki ilgili çalışmalar temel alınarak özetlenmiştir (104).

EK-2: Etik Kurul Onayı

Tarih: 27/10/2025 10:07
Sayı: E-16969557-050.04-00004555197

00004555197

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ARAŞTIRMA ETİK KURULU

KURUL KARARI

OTURUM TARİHİ	OTURUM SAYISI	KARAR SAYISI
21.10.2025	2025/20	2025/20-25
Araştırma Numarası : SBA 25/787	**Değerlendirme Tarihi :** 09.09.2025	

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Yelda BİLGİNER'in sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Zeynep Alev ÖZÖN ile birlikte çalışacakları ve Arş. Gör. Rümeysa AYSİN'in uzmanlık tezi olan SBA 25/787 kayıt numaralı ***"Çocuk Romatoloji Hastalarında Tiroid Fonksiyonunun Değerlendirilmesi"*** başlıklı araştırma önerisi gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 01 Ocak 2000 – 01 Ekim 2025 tarihleri arasındaki arşiv kayıtlarının 01 Kasım 2025 – 01 Şubat 2026 tarihleri arasında geçerli olmak üzere incelenmesi etik açıdan **uygun bulunmuştur.**

Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

İZİNLİ Prof. Dr. Ayşe Nurten AKARSU Kurul Başkanı	Prof. Dr. Mehmet Özgür UYANIK Kurul Başkanı V.	Prof. Dr. Ayşe KİN İŞLER Kurul Üyesi	**İZİNLİ** Prof. Dr. Yavuz AYHAN Kurul Üyesi
Prof. Dr. Nazmiye Ebru ORTAÇ ERSOY Kurul Üyesi	Prof. Dr. Gözde GİRGİN Kurul Üyesi	Doç. Dr. Kübra AYKAÇ Kurul Üyesi	Doç. Dr. Tolga ÇAKMAK Kurul Üyesi
Doç. Dr. Burcu ERSÖZ ALAN Kurul Üyesi	Doç. Dr. Ekim GÜMELER Kurul Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR Kurul Üyesi	**İZİNLİ** Dr. Öğr. Üyesi Meral ÜNER Kurul Üyesi