

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ KOORDİNATÖRLÜĞÜNE

Proje Türü : Bağımsız Proje (B)
Proje No : 15B0230008
Proje Yöneticisi : Prof. Dr. Murat Faik Erdoğan
Proje Başlığı : Riedel tiroditi olan hastaların klinik, laboratuvar, patolojik ve immünolojik özelliklerinin belirlenmesi

Yukarıda bilgileri yazılı olan projemin sonuç raporunun e-kütüphanede yayınlanmasını;

ST YORUM

STEM YORUM GEREKÇESİ

..... / / 20
Prof. Dr. Murat Faik Erdoğan

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJESİ
SONUÇ RAPORU**

Riedel tiroiditi olan hastaların klinik, laboratuvar, patolojik ve immünolojik özelliklerinin belirlenmesi

Prof. Dr. Murat Faik Erdoğan

Uzm. Dr. Asena Gökçay Canpolat Prof. Dr. Serpil Dizbay SAK Doç. Dr. Dilek BERKER Prof. Dr. Selçuk Dağdelen Prof. Dr. Reyhan Ersoy

15B0230008

02.11.2015 - 02.11.2018

01.02.2019

Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Ankara - 2019

I. Projenin Türkçe ve İngilizce Adı ve zetleri

Türkçe Adı : Riedel tiroditi olan hastaların klinik, laboratuvar, patolojik ve immünolojik özelliklerinin belirlenmesi

İngilizce Adı : Determination of clinical, laboratory, pathological and immunological features of patients with Riedel thyroiditis

Özetleri

: Türkçe Özet:

Giri : Riedel tiroiditi (RT), genellikle multifokal sistemik fibrozis sendromunun bir komponenti olan nadir bir kronik tiroidit türüdür. İlk defa 1864'de demir sertli inde tiroid dokusu olarak tanımlanmıştır. Etiyolojisi ve kesin tedavisi belirlenmemesine rağmen, IgG4 ili kili sistemik hastalığın tiroid tutulumu olarak kabul edilmektedir. IgG4 ili kili hastalıklar ile ilgili bilgi birikimi arttıkça, bu nadir hastalığa yaklaşımda açıklığa kavuşacaktır.

Amaç: Amacımız hastalığın klinik özelliklerini, aktivite belirteçlerini, etkin tedavi protokollerini ve diğer IgG4 ili kili hastalıklar ile birlikteliklerini araştırmaktır.

Yöntem: Yürütücü merkez Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı olmak üzere; toplamda altı 3.basamak Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları kliniğinden, Ekim 2015 ile Ekim 2018 tarihleri arasında 12 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Otoimmün belirteçler anti-nükleer antikor(ANA), anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA), ekstrakte nükleer antijen (ENA) paneli ve total IgG ve IgG4 düzeyleri analiz edilmiştir. Etkin edebilecek IgG4 ili kili hastalıklar açısından boyun, toraks için bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemeleri yapılmıştır. Serum fibrozis belirteçleri ICAM-1 ve TGF-beta çalışılmıştır. Hastalardan akım sitometrik çalışmaya olarak plazmablast (CD19⁻, CD38⁺, CD20⁻, CD27⁺, CD10⁺, CD20⁺) düzeyi çalışılmıştır. Patoloji preparatları fibrozis belirteçleri ICAM-1 ve TGF beta ve IgG4 ve IgG ile tekrar boyanmıştır.

Tüm hasta grubu değerlendirildiğinde, hastaların %25 erkek, %75 kadın (4:8) olarak bulundu. Yaş ortalamaları 50±9 (35-63); tanı yaşları 43(32-61) saptandı. Otoimmün belirteçleri negatif olarak saptandı. Immün globülin G ve G4 incelemelerinde Total IgG düzeyi 11,7 ±1,8 g/L (normal aralık 7,5-15) ve IgG4 0,19±0,12 (normal aralık 0,03-0,8) g/L olarak bulundu. 8 hastada Riedel tiroiditi ile uyumlu boyunda ve mediastende kitle lezyonları saptandı. TGF-beta düzeyleri ortalaması 17526 ± 3478 ng/ml olup; ICAM-1 düzeyleri ortalaması 28452±1245 ng/ml olarak saptandı. Serum akım sitometrik çalışmada hastaların hiçbirinde plazmablast hücrelerine rastlanmadı.

Sonuç:

Riedel tiroiditi ile serum IgG, IgG4 subtip düzeyleri, otoimmün ve inflamasyon belirteçleri arasında korelasyon bulunamadı. Bu durum RT'nin farklı aktivite evrelerindeki hastaların çalışmaya dahil edilmiş olması ve hastaların çalışmaya dahil edildiğinde halihazırda tedavi altında olmaları ile ilgili olabilir. RT de immünsüpresif özellikleri bulunan medikal tedavi seçeneklerinin inflamasyon belirteçleri ve IgG4 düzeylerini etkiliyor olması da katkıda bulunmuş olabilir. Yeni tanı almı, tedavi almamı daha çok sayıda hasta eklenmesi ve değerlendirilmesi bu konuya açıklık getirecektir.

İngilizce Özet:

Introduction: Riedel thyroiditis is a rare chronic thyroiditis which is usually a component of multifocal systemic fibrosis. It was first described in 1864 as iron-hard thyroid tissue. It was accepted as involvement of thyroid of IgG4 related disease, although exact etiology and definite treatment is still unknown. As the knowledge about IgG4 related diseases increases, the approach to this rare disease will come to light.

Aim: Our aim was to investigate clinical features, activity determinants, effective therapy protocols and association with other IgG4 related diseases.

Method: As Ankara University, Department of Endocrinology and Metabolism was the coordinator center of the study, six centers of Endocrinology and Metabolism were included with a total of 12 patients between October 2015 and October 2018. Auto-immune markers anti-nükleer antibody (ANA), anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA), extracte nuclear antigen (ENA) and

total IgG and IgG4 levels were analyzed. In case of accompanying IgG4 related diseases, neck and thorax computerized tomography were performed. Serum fibrosis markers such as ICAM-1 and TGF-beta were analyzed. Flow cytometric study for plasmablasts (CD19 low, CD38+CD20-, CD27+, CD10+, CD20+) levels were studied. Pathology specimens were analyzed for fibrosis markers ICAM-1 and TGF beta and both with IgG4 and IgG.

The percentage for gender was found 25% for men and 75 % for women. Mean age was 50 ± 9 (35-63) ages; and mean diagnosis age was 43(32-61). Auto-immun markers were negative. $11,7 \pm 1,8$ g/L was found (normal reference range 7,5-15) for total IgG and $0,19 \pm 0,12$ (normal reference range 0,03-0,8) g/L for IgG4. Neck and mediastinal masses were found in 8 of our patient group. Mean TGF-beta level was found 17526 ± 3478 ng/ml and Mean ICAM-1 level was found as 28452 ± 1245 ng/ml. Serum flow cytometric study did not reveal any plasmablast cells in our patient group.

Results: There were no correlation found between Riedel thyroiditis and IgG4 subtypes, IgG, autoimmun markers and inflammation markers. This situation is explained as inclusion of patients with different stages of activity and being under treatment at the time of inclusion to the study. Possible immunosuppressive effects of medical treatment modalities over inflammation markers and IgG4 levels may contribute to this situation as well. Inclusion of many more patients with newly diagnosed RT, will further clarify this issue.

II. Amaç ve Kapsam

Amaç ve Kapsam: Primer olarak amaç, dünya üzerinde oldukça nadir görülmekte olan Riedel tiroiditi vakalarının kendi toplumumuzdaki klinik ve laboratuvar özelliklerini belirlemek ve bu özellikler doğrultusunda Riedel tiroiditinin ayırıcı tanısını ve etyolojisini ortaya koyabilecek ek parametreleri belirlemek amaçlanmıştır.

Sekonder olarak ise; hastalık teşhisi konulduktan sonra; tanıda kullanılan parametreler yardımıyla hastalığın tedaviye olan yanıtını değerlendirilerek ve retrospektif olarak tedavi modalitelerinin yararını ortaya koymak amaçlanmıştır.

Dünya üzerinde oldukça nadir görülen ve etyopatogenezi ve hastaların izlemi ve tedavi yöntemi konusunda henüz yeterli bilgi sahibi olunamayan Riedel tiroiditi vakalarının klinik, laboratuvar, patolojik ve immünolojik özelliklerinin ortaya konulması sayesinde hastalığın patogenezi ve tedavisine dair literatürde öne sürülen ancak bütüncül bir yaklaşımla önerilerin bulunmadığı bu konuda veri ortaya konulduğunu düşünülmektedir. Hali hazırda çeşitli tedaviler altında izlenmekte olan hastaların izlenmekte oldukları modaliteler altında ne gibi laboratuvar ve klinik farklılıkları gösterdikleri de gözlemlenmiştir.

III. Materyal ve Yöntem

Ara tırma prospektif ve çok merkezli bir çalı ma olarak planlanmı tır. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi ç Hastalıkları ABD, Endokrinoloji Bilim Dalı çalı ma koordinatörü merkez olmak üzere, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Ankara E itim ve Ara tırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Bolu Abant zzet Baysal Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Isparta Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ve U ak Devlet Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniklerinden Riedel tiroiditi tanısı ile takip edilmekte olan 12 hasta çalı maya alınmı tır. Çalı manın Ankara Üniversitesi Bilimsel Ara tırmalar Proje deste i için ilk ba vurusunda 11/2015 den 11/2017 e kadar yürütülece i ve toplamda 30 hasta alınaca ı öngörülmele birlikte; hastalı ın nadir görülmesi ve planlanan hasta sayısına 2 yıl içinde ula ılamaması üzerine 1 yıl daha ek uzatma talebiyle 11/2018 de toplam 7 merkezden, 12 hasta sayısı ile tamamlanabilmı tır.

Gönüllülerin ara tırmaya dahil edilme kriterleri ,18 ya ve üzerinde olmak ve IgG4 ili kili hastalık tanısı veya üphesi ile takip ediliyor olmak olarak belirlenmi ken; ara tırmaya dahil edilmeme kriterleri ise, immün yetmezli i olması, hashimoto tiroiditi /Anaplastik tip tiroid karsinomu veya diffüz sklerozan tipte papiller tiroid karsinomu gibi fibrozisle seyreden hastalıklar, serum immünglobulin düzeyini etkileyen ilaç (Intravenöz immünglobulin v.s) veya hastalık varlı ı olarak belirlenmi tır

Hastaların çalı maya dahil edilmesi öncesinde endokrinoloji poliklini inde detaylı anamnezleri alınmı , fizik muayeneleri yapılmı ve Riedel tiroiditi tanıları klinik /laboratuvar ve radyolojik olarak do rulanmı tır. Tanı için radyolojik olarak Riedel tiroiditi ile uyumlu bulguların varlı nda yapılmı tiroid kalın i ne aspirasyon sitoloji sonucu Riedel tiroiditi ile uyumlu gelmesi ve herhangi bir nedenle tiroidektomi (subtotal/ total) yapılmı olan hastalarda patoloji sonucu Riedel tiroiditi ile uyumlu gelmesi kriterleri belirlenmi tir. Hastaların ya , hipotiroidi ve hipoparatiroidi semptomları, antropometrik özellikleri, kullanmakta oldu u ilaçları, ek hastalıkları sorgulanmı tır.

Hastalara çalı ma ile ilgili ayrıntılı olarak bilgilendirme yapıldıktan sonra çalı maya katılım için aydınlatılmı onamları alınmı tır.

Hastalar çalı maya dahil edildikten sonra proje yürütücüsü Endokrinoloji ö retim üyesi tarafından (Prof.Dr.Murat Erdo an) tüm hastaların tiroid açısından ultrasonografik de erlendirmesi yapılmı ve 8 saat açlık sonrasında A.Ü.T.F Endokrinoloji Bilim Dalı poliklini inde hastaların sabah açlık kanları alınmı tır.

Alınan kan örneklerinden hastalıkları ile parametreler çalı ıldıktan sonra ; ayrılan serum ve kan örneklerinden mmünoloji laboratuvarında Antinükleer antikor, Anti-double strand DNA, anti-sentromer ve anti-topoizomeraz antikor, serum Immünglobülinleri ve Immün globülin G4 düzeyi, Endokrinoloji laboratuvarında ICAM-1,TGF-? 1 ve Hematoloji laboratuvarında serum plazmablast (CD19 dü ük,CD38+CD20-,CD27+,CD10 +,CD20+) düzeyleri çalı ılmı tır.

Akım sitometrik çalı ma için 3 ml periferik kan örne i alındı. EDTA'lı tüpte örnekler saklandı. 24 saat içerisinde örnek çalı tırıldı. 4 saatlik santrifüj, süpernatant ayıklama ve yıkama i lemleri 37°C de yapıldı. CD19, CD45, CD38, CD10, CD27, CD138, CD20 ve IgG4 antikorları çalı ıldı.Akım sitometrik çalı mada önce lenfosit belirteci olan CD45 hücre sayımı yapıldı. Sonrasında B hücre belirteci olan CD19+ hücre sayımı yapıldı. Sonrasında CD38, CD27, CD20- plazma hücre sayımı yapıldı.Bu plazma hücreleri içerisinde de Riedel ile ili kili olabilecek IgG4 ve CD10+ hücreler sayıldı.

Hastaların patoloji preparatları (dı merkezden refere edilen hastalar için) ise di er merkezlerden temin edilerek; (subtotal/total tiroidektomi/kalın i ne aspirasyon sitolojisi) ve kendi merkezimizde takipli olan hastalar için ise patoloji blokları ar ıvden geri çıkarılarak; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda deneyimli bir patoloji ö retim üyesi tarafından (Prof.Dr. Serpil Dizbay Sak) de erlendirilmi ; spesimenlerde (parafin bloklar) ICAM-1,IgG, IgG4,TGF -Beta1 immünhistokimyasal de erlendirmeleri yapılarak, yeniden yorumlanmı tır.

Riedel hastalı ının, Igg4 ili kili spektrum içerisinde yer alması sebebiyle di er organ tutulumları açısından boyun, toraks ve abdomen görüntülemeleri (Bilgisayarlı tomografi ile) yapılmı tır; tutulumlar kaydedilmı tır.

statistiksel analizler SPSS versiyon 22 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel ve analitik yöntemler kullanılarak değerlendirildikten sonra; tanımlayıcı istatistiklerde normal dağılım değişkenleri için ortalama \pm standart sapma belirlenmiştir. Normal dağılmayan parametreler için ise ortanca (minimum-maksimum) değerleri belirlenmiştir. Çalışmada Riedel tiroiditi olan hastaların normal dağılım parametreleri açısından (laboratuvar, immünojenik veya patolojik nicel veriler) bağımsız gruplar student t testi ve normal dağılmayan parametreler için ise Wilcoxon testi uygulanmıştır. statistiksel anlamlılık için tip 1 hata düzeyi %5 olarak kullanılmıştır.

IV. Analiz ve Bulgular

Tüm hasta grubu değerlendirildiğinde, hastaların %25 erkek, %75 kadın (4:8) olarak bulundu. Yaş ortalamaları 50 ± 9 (35-63); tanı yaşları $43(32-61)$, Tiroid Stimulan Hormon (TSH) $2,2$ (1,4-9,6) μ IU/ml; sedimantasyon $25(13-62)$ mm/saat; C reaktif protein $13(4-64)$ mg/L olarak bulundu. 3 hastada anti-tiroid peroksidaz antikor (anti-tpo) ve 4 hastada anti-tiroglobülin (anti-tg) antikor pozitifliği saptanırken; 6 hastada Tsh reseptör antikor (TRAB) pozitifliği saptandı. Hastaların yapılan serolojik değerlendirmelerinde 2 hastada Anti-nükleer antikor (ANA) pozitifliği saptandı. Bu hastalarda klinik olarak romatolojik hastalık saptanmadı. Anti-ds DNA ve anti-topoizomeraz testleri tüm hastalar için negatif olarak sonuçlandı. İmmün globülin G ve G4 incelemelerinde Total IgG düzeyi $11,7 \pm 1,8$ g/L (normal aralık 7,5-15) ve IgG4 $0,19 \pm 0,12$ (normal aralık 0,03-0,8) g/L olarak bulundu. Hastaların yapılan boyun ve toraks bilgisayarlı tomografi görüntülemelerinde 8 hastada boyunda Riedel tiroiditi ile uyumlu olarak tespit edilen tiroide ait radyolojik bulgular ve 4 hastada boyun tutulumlarına ilave olarak tespit edilmiş kitlelerin mediastinal uzanımları, Riedel tiroiditi görünümü ile uyumlu tespit edilen kitle lezyonları rapor edilmiştir. Yapılan ICAM-1 analizinde ortalama olarak 28452 ± 1245 ng/ml ve TGF-beta analizi ortalaması 17526 ± 3478 ng/ml olarak saptandı. Yapılan akım sitometrik incelemelerinde (plazmablast paneli için CD19 düşük, CD38+CD20-, CD27+, CD10+, CD20); hastaların hiçbirinde plazmablast hücresi saptanmadı. Patolojik değerlendirmeler neticesinde hastaların 8'inde Riedel fibrozisi ile uyumlu olarak tespit edilen IgG, IgG4 ve fibrozis belirteçleri olan ICAM-1 ve TGF-beta boyanmaları yüksek oranda pozitif tespit edildi. 4 hastada ise sadece fibrozis belirteçleri düşük oranda boyanma gösterirken; IgG ve IgG4 boyanma izlenmedi. Hasta grupları patolojisi Riedel ile uyumlu ve fibrozis ile uyumlu olarak gruplandırıldı; gruplar arasında yaş, tanı yaşı, sigara kullanımları, inflamatuvar belirteçleri (sedimentasyon, crp ve beyaz küre gibi), tiroid hormon fonksiyonları, serolojik belirteçleri, IgG ve IgG4 düzeyleri açısından istatistiksel fark saptanmadı.

V. Sonuç ve Öneriler

Sonuçlar değerlendirildiğinde, Riedel tiroiditi ile serum IgG, IgG4 subtip düzeyleri, otoimmün ve inflamasyon belirteçleri arasında korelasyon bulunamadı. Bir hastada Anti Düz kas antikor (ASMA) pozitifliği ve 2 hastada ANA pozitifliği saptanmıştır; ancak hastalarda otoimmün hastalığa ait bulgu saptanmamıştır. Bu durum RT'nin farklı aktivite evrelerindeki hastaların çalışmaya dahil edilmesi ve hastaların çalışmaya dahil edildiğinde halihazırda tedavi altında olmaları ile ilişkili olabilir. RT de immünsüpresif özellikleri bulunan medikal tedavi seçeneklerinin inflamasyon belirteçleri ve IgG4 düzeylerini etkiliyor olması da katkıda bulunabilir. Yeni tanı almış, tedavi almamış daha çok sayıda hasta eklenmesi ve değerlendirilmesi bu konuya açıklık getirecektir. Hasta grubu içerisinde yalnız 2 hastada eklemlik eden ve özgül serum otoantikorları bulunmayan fibro-inflamatuvar hastalık (poliserozit ve Behçet hastalığı) tespit edilmiştir. Az sayıdaki hasta grubumuzda, 2 hastada fibroinflamatuvar hastalık varlığı azımsanmamalıdır ve hasta sayısının artırılması ile bu hastalıkların varlığı ve çeşitliliği konusunda bilgi sahibi olunabilecektir. Ayrıca bu çalışmada IgG4 hastalığı spektrumu içerisinde yer alan diğer organ tutulumlarından 3 hastada parotis tutulumuna rastlanmıştır. Klinik olarak belirtileri bulunmayan bu hastalarda; radyolojik tetkik sırasında tutulumların ortaya konması, bu hastalık spektrumunda detaylı inceleme yapılması gerektiği ve klinik boyuta ulaşmayan ancak eklemlik edebilecek diğer patolojilerin ortaya konması bakımından önem arz eder.

VI. Gelece e li kin Öngörülen Katkılar

Literatürde en geni çaplı vaka serisi Mayo klini e ait olup; 68 yıllık takipte 37 hasta dahil edilmi tir. Bu çalı mada görece çok daha az sürede, 100.000 de 1 insidansı olan nadir bir hastalık için 12 vaka sayısına ula ılabilmi tir. Uzun yıllar takip edilece inde vaka sayısının arttırılabilece i dü ünülmektedir. Etnik etkilerin hastalık sıklı ı, seyri ve hastalık aktivite belirteçleri üzerine etkisi olabilir. lerleyen zamanlarda vaka sayıları arttırıldıkça bu etkilerin daha belirgin olarak ön plana çıkabilece ini ümit etmekteyiz.

VII. Sa lanan Altyapı Olanakları ile Varsa Gerçekle tirilen Projeler

Bu çalı ma süresince Türkiye Metabolizma Hastalıkları Derne i Ulusal 7. Tiroid Hastalıkları Kongresinde poster bildirisi olarak sunulmu ve Türkiye Metabolizma Hastalıkları Derne i Ulusal 8. Tiroid Hastalıkları Kongresinde Sözlü bildiri olarak kabul edilmi tir. Sözel bildiri 2.lık ödülü almı tir.

VIII. Sa lanan Altyapı Olanaklarının Varsa Bilim/Hizmet ve E itim Alanlarındaki Katkıları

Riedel tiroiditi hakkında yapılmı ilk ulusal çok merkezli ve kapsamlı çalı ma olup; uluslararası literatüre bu konuda katkı sa lamı bulunmaktadır.

IX. Kaynaklar

Riedel tiroiditi, multifokal fibrosklerozisin tiroid tutulumu olarak kabul edilmektedir(1). Hastalık insidansı 100,000'de 1.06 ve prevalansı 10,000 'de 5 'dir(2). Kadın cins, erkek cinsine göre 4 kat daha fazla görülür ve en çok 30-50 ya rarası görülür(3).

Etyolojisi bilinmemekle birlikte mononükleer hücre infiltrasyonu olması, yüksek oto-antikör titresi görülmesi ve histolojik olarak venülit izlenmesi oto-immün bir durumun varlığını göstermektedir. Yaygın kanı olarak T veya B lenfositlerin ürettikleri sitokinler sonucunda oluşan fibroblast proliferasyonuna sekonder olarak gelişen bir primer fibrotik hastalık olduğu düşünülmektedir(4). IgG4 ili kili hastalık spektrumu içerisinde yer almaktadır. Bu hastalık grubunda görülen fibrozise eşlik eden ço unlu u IGG4 + plazma hücresi ve küçük lenfositlerden oluşan lenfoplazmositik doku infiltrasyonu, tıkaçıcı flebit ve serumda artmış Ig4 düzeyi görülmektedir(5).

Yapılan laboratuvar çalışmaları hastaların ço unlu u ötiroid iken; %25-32 oranında subklinik hipotiroidi veya a ikar hipotiroidi görülmektedir(6,7).

Hastalığın patolojik incelemesinde ise özellikle hastalığın erken döneminde , nötrofil, plazma hücreleri, eozinofil ve lenfosit yoğun infiltrasyonu görülmektedir. Erken dönemlerinde yoğun hyalinize fibröz doku içerisinde az sayıda lenfosit, plazmosit ve eozinofil yer alır(3). Fibröz doku varlığını gösteren boyamalar pozitif olarak saptanmaktadır. Son yıllarda yapılmış olan bir çalışmada bir riedel olgusunda artmış lenfanjiogenez varlığı gösterilmiştir. Bu durumun varlığı bir lenfatik belirteç olan TGF-beta 1 varlığı ile ortaya konmuştur(8).

Vasküler endotel, makrofaj ve lenfosit yüzeyinde eksprese olan ve adezyon molekülleri ile ilgili ICAM-1 ile ilgili Riedel tiroditli vakalarda çalışmaları bulunmamaktadır. Bu belirteç sayesinde bizim yapmayı planladığımız çalışmada lenfangiogenez varlığını ortaya koymada ek katkı sağlanması planlanmaktadır.

Yapılan bazı çalışmalarda hastalığın serumda IgG4 düzeyi yüksekliğini destekler nitelikte patoloji spesimenlerinde IgG4 boyanma da izlenmiştir(9).

Ayrıca son yıllarda plazmoblast düzeyinin IgG4 oranla daha iyi bir biyomarker olabileceğine dair bir çalışması yapılmış ; ve aktif IgG4 ili kili hastalık varlığında Ig4 düzeyi normal bulunması halinde dahi; serumda plazmoblastların (CD19^{low}CD20⁺CD38⁺CD27⁺) dramatik olarak artmış bulunduğunu gösterilmiştir. Bu nedenle plazmoblast sayımlarının IgG4 ili kili hastalıklarda tanıda , tedaviye yanıtı değerlendirilmede ve tekrar tedavi etme zamanlamasını belirlemede potansiyel yararlı bir biyobelirteç olduğu savında bulunulmuştur(10).

1. LiVolsi VA. Fibrosis in the thyroid. In: Surgical pathology of the thyroid, LiVolsi VA (Ed), WB Saunders, Philadelphia 1990. p.98.
2. Hay ID. Thyroiditis: a clinical update. Mayo Clin Proc 1985; 60:836.
3. BEAHRS OH, MCCONAHEY WM, WOOLNER LB. Invasive fibrous thyroiditis (Riedel's struma). J Clin Endocrinol Metab 1957; 17:201.
4. Zimmermann-Belsing T, Feldt-Rasmussen U. Riedel's thyroiditis: an autoimmune or primary fibrotic disease? J Intern Med 1994; 235:271.
5. Dahlgren M, Khosroshahi A, Nielsen GP, et al. Riedel's thyroiditis and multifocal fibrosclerosis are part of the IgG4-related systemic disease spectrum. Arthritis Care Res (Hoboken) 2010; 62:1312.
6. Schwaegerle SM, Bauer TW, Esselstyn CB Jr. Riedel's thyroiditis. Am J Clin Pathol 1988; 90:715.
7. de Lange WE, Freling NJ, Molenaar WM, Doorenbos H. Invasive fibrous thyroiditis (Riedel's struma): a manifestation of multifocal fibrosclerosis? A case report with review of the literature. Q J Med 1989; 72:709.
8. Cameselle-Teijeiro J, Jesús Ladra M et al, Increased lymphangiogenesis in Riedel thyroiditis (Immunoglobulin G4-related thyroid disease), Virchows Arch (2014) 465:359–364
9. Fatourehchi M, Hay, I, McIver B, Sebo T, Fatourehchi V, Invasive Fibrous Thyroiditis (Riedel thyroiditis): The Mayo Clinic Experience, 1976-2008, Thyroid 2011; 21; 765-767
10. Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M, Mahajan VS, Della Torre E, Lee H, Kulikova M, Deshpande V, Pillai S, Stone JH, Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations, Ann Rheum Dis. 2015 Jan; 74(1):190-5. doi: 10.1136

X. Ekler

a) Mali Bilanço ve Açıklamaları:

Çalı manın ba langıç bütçesi 25,000 tı olarak belirlenmi olup; 18,565,20 TL harcama yapılmı tır. Bütçenin 6,434,80 TL si kullanılmamı tır.

Çalı manın akım sitometrik çalı ma için kullanılan serum flow antikoru için ödemeler; Serum ICAM -1 ve TGF-beta 1 için kullanılan antikolar ; patoloji preparatlarının boyanması için kullanılan ICAM -1 ve TGF beta ve IgG4 antikolarlarının ödemesi Ankara Üniversitesi Bap satınalma birimi tarafından ihale üsulu ile satın alınmı ; ödemeleri yapılmı tır.

Çalı mada serum otoantikoları, Serum Ig4 düzeyleri ve boyun ve toraks bilgisayarlı tomografi tetkikleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yapılmı ; Döner Sermaye saymanlı ından X471 kodu alınarak çalı maya alınan hastaların adı geçen tetkikleri bu kod altında çalı ılmı tır. Çalı ma tamamlandıktan sonra Döner Sermaye den faturalandırma istenildi inde; çalı ma kodu altında bu tetkiklerin yer almadı ı ve hastaların kendi güvenceleri üzerinden sosyal güvenlik kurumuna faturalandırıldı ı ö renilmi tir.

Bu konu ile dilekçemiz mevcut olup; AÜTF bni Sina Hastanesi Bilgi lem birimi ile görü ülererek; ilgili hatanın düzeltilmesine yönelik yazı malar yapılmı tır. Yazı ma sonuçlarının neticelenmesi beklenmektedir.

b) Makine ve Teçhizatın Konumu ve lerideki Kullanımına Dair Açıklamalar:

Çalı ma kapsamında makine ve teçhizat alımı olmamı tır.

c) Teknik ve Bilimsel Ayrıntılar (varsa Kesim III'de yer almayan analiz ayrıntıları):

d) Sunumlar (bildiriler ve teknik raporlar) (**Altyapı Projeler için uygulanmaz**):

e) Yayınlar (hakemli bilimsel dergiler) ve tezler (**Altyapı Projeler için uygulanmaz**):