

Klinik Çalışma

ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA TİROİD FONKSİYON TESTLERİ VE OTOANTİKORLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Seyit UYAR¹, Gül Babacan ABANONU¹, Nalan OKUROĞLU², Alper DAŞKIN¹, Refik DEMİRTUNÇ¹

Özet

Romatoid artrit (RA) hastalığının otoimmün tiroid hastalığı ile birlikteliği bilinmekle birlikte, eşlik eden tiroid fonksiyon bozukluğu ile ilgili farklı görüşler mevcuttur. Amacımız kliniğimizde takip ettiğimiz RA'lı hastalarda tiroid fonksiyon testlerini ve otoantikörlerini değerlendirmektir. RA'lı 54 kişilik hasta grubu ve benzer yaş, cinsiyet dağılımı gösteren 80 kişilik sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. RA'lı 3 hastada TSH seviyesi 5 µIU/mL'nin üzerinde saptanarak çalışma dışı bırakıldı; çalışmaya 51 kişilik hasta grubu ve 80 kişilik kontrol grubu ile devam edildi. Olgulardan açlık kan şekeri (AKŞ), TSH, serbest T4 (sT4), Anti-Tiroid peroksidaz (antiTPO), Anti-tiroglobulin (antiTG), Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) ve CRP için kan örnekleri alındı, kg/m² cinsinden beden kitle indeksleri (BKİ) hesaplandı. Hastaların genel sağlık durumları vizüel analog skalası (VAS) ile, hastalık aktiviteleri DAS-28 indeksi ile değerlendirildi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, BKİ, AKŞ, sT4, antiTG açısından fark bulunmazken (p>0.05); TSH, antiTPO, ESH ve CRP hasta grubunda anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla p'ler: 0.002, 0.043, <0.001, <0.001). Hasta grubunda sT3 ile DAS-28 skoru arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı (p:0.006). Bu çalışma RA'lı hastalarda, otoimmün tiroid hastalığı

ve subklinik hipotroidiye eğilimin normal popülasyondan fazla olduğunu göstermiştir; klinik gereklilik halinde tiroid fonksiyonlarının belirli aralıklarla gözden geçirilmesinde yarar vardır.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, tiroid fonksiyon testleri.

EVALUATION OF THYROID FUNCTION TESTS AND AUTO-ANTIBODIES IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Abstract

Although it is known that Rheumatoid arthritis (RA) can show an association with autoimmune thyroid disease; there are different opinions about the accompanying thyroid dysfunction. Our objective is to evaluate thyroid function tests and autoantibodies in RA patients who were followed in our clinic. 54 patients with RA and 80 healthy controls showing similar age and sex distribution were included in the study. In RA group, 3 patients who have TSH level over 5 µIU/ml were excluded from the study; the study was maintained with 51 RA patients and a control group of 80 individuals. Blood samples were collected from the patients for fasting blood glucose (FBG), TSH, free T4 (FT4), anti-thyroid peroxidase (antiTPO),

1. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul
2. Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul.

anti-thyroglobulin (antiTG), erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), and body mass index (BMI) was calculated. The patient's general health status was evaluated by visual analogue scale (VAS), disease activity was assessed by DAS-28 index. There was no difference between the groups in terms of age, gender, BMI, fasting blood glucose, FT4 and antiTG ($p>0.05$); however TSH, antiTPO, ESR and CRP were significantly higher in patient's group (respectively $p: 0.002, 0.043, <0.001, <0.001$). In patient's group there was a significant negative correlation between the sT3 and DAS-28 score ($p:0.006$). This study showed that in patients with RA, association with autoimmune thyroid disease and tendency to subclinical hypothyroidism are more frequent than normal population; thyroid functions of these patients should be reviewed at regular intervals especially in case of clinical requirement .

Key Words: Rheumatoid arthritis, thyroid function tests.

Giriş

Romatoid artrit (RA) sinoviyal eklemleri tutan, etyolojisi tam olarak belli olmayan, multisitemik tutulum gösteren, kronik, inflamatuvar, otoimmün bir hastalıktır¹. Toplumda en sık görülen inflamatuvar artrit ve prevalansı %0,5 ile %1 arasında değişmektedir².

Otoimmün tiroid hastalıkları ile romatizmal hastalıklar arasındaki ilişki 1960'lı yıllardan beri bilinmektedir³ fakat bu ilişki farklı yazarlar tarafından farklı şekillerde tanımlanmıştır^{4,5}. Tiroid hormon disfonksiyonu ve otoimmün tiroid hastalıkları, romatoid artrit hastalarının %6-%33.8' inde görülebilmektedir⁶ ve bu genellikle subklinik hipotiroidi ve otoimmün tiroidit şeklinde olmaktadır⁷.

RA hastalarında önemli mortalite nedenlerinden biri kardiyovasküler hastalıklardır ve sistemik inflamasyona bağlı erken ateroskleroz gelişimi, endotel disfonksiyonu ve plakrütürü kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleridir^{8,9}. Günümüzde aşikar ve subklinik hipotiroidi

RA hastalarında ateroskleroz gelişimine katkı yapan, geleneksel risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir⁹.

Bizim bu çalışmadaki amacımız kliniğimizde takip etmekte olduğumuz RA'lı hastalarda tiroid fonksiyon testlerini, tiroid otoantikörlerini ve bunların hastalık aktivitesi ile ilişkisini değerlendirmektir.

YÖNTEM VE GEREÇLER:

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç hastalıkları polikliniklerine başvuran romatoid artritli 54 kişilik hasta grubu ve bu hasta grubu ile benzer cinsiyet ve yaş dağılımı gösteren 80 kişilik sağlıklı kontrol grubu aydınlatılmış onamlarının alınmasını takiben çalışmaya dahil edildi. Romatoid artrit hastalığının tanısında Amerikan Romatoloji Birliğinin (ACR) 1987 yılında revize edilen kriterleri¹⁰ esas alındı.

Herhangi bir inflamatuvar, enfeksiyöz, neoplastik hastalığı bulunanlar, herhangi bir endokrin rahatsızlığı bulunanlar ve 7,5 mg/gün'ün üzerinde prednizolon tedavisi almakta olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Olguların 10-12 saatlik gece açlığını takiben sabah 08:00-08:30 saatleri arasında tiroid fonksiyonlarını değerlendirmek için tarama testi olarak serum TSH düzeyleri değerlendirildi. TSH düzeyi normal sınırlar içinde olmayan olgular çalışma dışı bırakıldı (TSH için hastanemiz merkez biyokimya laboratuvarı normal değerleri: 0.35-4.94 μ U/mL'dir). RA hastalarından 3'ünün (% 5.6 hasta) TSH seviyesi 5 μ U/mL'nin üzerinde iken, kontrol grubundaki tüm olguların TSH'ları normal sınırlarda idi.

Çalışma kriterlerini taşıyan ve aydınlatılmış onamları alınan 51 kişilik hasta grubu ve bu hasta grubu ile benzer demografik özellikler taşıyan 80 kişilik sağlıklı kontrol grubu ile çalışmaya devam edildi. On-12 saatlik gece açlığını takiben sabah 08:00-08:30 saatleri arasında açlık kan şekeri, TSH, sT4, Anti-Tiroid peroksidaz (antiTPO), Anti-tiroglobulin (antiTG), Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) ve CRP tetkikleri için kan örnekleri alındı; hasta grubunda ek olarak sT3 testi de yapıldı. Hastaların vücut ağırlıkları, boyları ölçüldü;

kg/m² cinsinden beden kitle indeksleri (BKİ) hesaplandı, genel fizik muayene ve lökomotor sistem muayeneleri yapıldı. Hastaların genel sağlık durumunu değerlendirebilmek için vizüel analog skalası (VAS) kullanıldı. Hastalık aktivitesinin tespiti için DAS-28 indeksi kullanıldı. DAS-28 değeri; şiş ve hassas eklem sayısı, ESH ve hastanın kendi durumunu genel olarak değerlendirdiği genel sağlık değerlendirmesi (VAS) kullanılarak sabit bir formülle hesaplandı.

İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER:

Bulguların istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.00 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra, niceliksel verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametreler için Student's t-testi, normal dağılım göstermeyen parametreler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi veya Fisher'in Tam Olasılık testleri kullanıldı. Süreklilik gösteren değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Tek Örneklem Kolmogorov Smirnov Testi

ile araştırıldı. Korelasyon analizlerinde normal dağılım gösteren parametreler için pearson korelasyon analizi, normal dağılım göstermeyen parametreler için spearman korelasyon analizi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde ifade edildi.

BULGULAR

Romatoid artritli 51 olgunun (Grup I) 44'ü kadın (%86.3) ve 7'si erkek (%13.7) olup; yaş ortalaması 50.01 ± 11.80 'di. Sağlıklı kontrol grubu olan 80 olgunun (Grup II) 64'ü kadın (%80) ve 16'sı erkek (%20) olup; yaş ortalaması 48.83 ± 11.91 'di. Yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktaydı (Tablo 1).

Hastalık süresi minimum 1, maksimum 40, ortalama 9.06 ± 9.40 yıldır. Hastalık aktivitesi skoru (DAS-28) 1.94 ile 6.89 arasında değişmekte olup ortalama 3.77 ± 1.17 idi. DAS-28 düzeyi $\leq 3,2$ olanlar "inaktif", $>3,2 - \leq 5,1$ olanlar "orta derecede aktif", $>5,1$ olanlar "çok aktif" olarak sınıflandırıldıklarında, hastaların % 29.4'ünün (15 hasta) inaktif, % 41.2'sinin orta derecede aktif (21 hasta),

Tablo 1: Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırması:

		Grup I (n:51)		Grup II (n:80)		p
		Ortalama±SS		Ortalama±SS		
Yaş		50.01±11.80		48.83±11.91		0.579*
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	44	86.3	64	80	0.357**
	Erkek	7	13.7	16	20	

* Student t testi kullanıldı

** Ki-kare testi kullanıldı.

% 29.4'ünün ise çok aktif (15 hasta) olduğu görüldü.

Gruplar beden kitle indeksi açısından anlamlı farklılık göstermedi (p: 0.195). Gruplar arasında açlık kan şekeri, sT4, antiTG düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p:ler: 0.769, 0.091, 0.938). TSH, antiTPO, ESH ve CRP hasta grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla p'ler: 0.002, 0.043, <0.001, <0.001) (Tablo 2).

Hasta grubunda, hastalık aktivitesi skoru

(DAS-28) ile tiroid fonksiyonları ve tiroid otoantikörleri arasındaki ilişki incelendiğinde, sT3 ile DAS-28 skoru arasında negatif yönde anlamlı ilişki saptandı (p:0.006) (Tablo:3).

TARTIŞMA:

Otoimmün romatizmal hastalıklar ile otoimmün tiroid hastalıkları ve tiroid hormon disfonksiyonlarının birlikteliği uzun yıllardır bilinmektedir³. Ancak normal sağlıklı popülasyonda tiroid hormon düzeylerinin takibi konusunda cemiyetler arasında bir konsensus olmadığı gibi, RA hastalarının

Tablo 2: Grupların klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması:

	Grup I (n:51) ortalama±SS, medyan (range)	Grup II (n:80) ortalama±SS, medyan (range)	p
TSH (µIU/mL)	2.24±1.02	1.71±0.89	0.002*
sT4 (µIU/mL)	0.90±0.19	0.96±0.19	0.091*
Anti-TPO (IU/mL)	1.30 (642.97)	0.50 (414.90)	0.043**
Anti-Tg (IU/mL)	0.90 (2431.0)	0.90 (318)	0.938**
Açlık kan şekeri (mg/dL)	89.61±12..37	88.97±11.78	0.769*
ESH (mm/saat)	26.00 (70)	10.00 (38.00)	<0.001**
CRP (mg/dL)	0.69 (51.80)	0.30 (1.0)	<0.001**
Beden kitle indeksi (kg/m ²)	29.55±6.52	28.21±4.24	0.195*

* Student t testi kullanıldı

** Mann Whitney U testi kullanıldı

rutin taramalarında da tiroid hormon ve antikor ölçüm ve takibi tartışmalıdır⁵.

Bu çalışmada öncelikle bilinen tiroid hastalığı olmayan 54 RA hastasının 3'ünde (hastaların %5.6'sı) TSH düzeyleri yüksek tespit edilerek çalışma dışı bırakıldı. Subklinik hipotroidinin

genel popülasyondaki sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı oranlar bulunmakla birlikte, Amerikan toplumu üzerinde yapılmış 13344 vakalı geniş çaplı bir çalışmada bu oran % 4.3 olarak bildirilmiştir¹¹. RA'lı hastalarda ise, subklinik hipotroidi sıklığı %2.5 ile %11 arasında bildirilmektedir^{12,13}.

Tablo 3: DAS-28 skoru için korelasyon tablosu:

	DAS-28 skoru	
	R	p
TSH (μ IU/mL)	0.180*	0.207
sT3 (μ IU/mL)	-0.389*	0.006
sT4 (μ IU/mL)	0.116*	0.426
Anti-TPO (IU/mL)	0.034**	0.815
Anti-Tg (IU/mL)	0.08**	0.582

p: Anlamlılık düzeyi ($p < 0,05$ düzeyinde anlamlı)

r: korelasyon katsayısı

* pearson korelasyon analizi kullanıldı

** spearman korelasyon analizi kullanıldı

Bizim çalışmamızda saptadığımız % 5.6'lık oran genel popülasyondan yüksektir; bu oran RA'lı hastalarda yapılmış diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Çalışmaya dahil edilen hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda TSH düzeyleri laboratuvar normal değerleri arasında olmasına rağmen, TSH ortalamasını RA grubunda kontrol grubundan anlamlı yüksek bulduk. Tiroid otoantikörlerinden Anti-Tg düzeyleri hasta ve kontrol grubunda benzerlik gösterirken, Anti-TPO düzeyleri hasta grubunda anlamlı yüksekti. RA'lı hastalarda tiroid otoantikör pozitifliği %2-%32 arasında değişen sıklıklarda bildirilmektedir^{14,15,16}. Ancak bu pozitifliğin bir tiroid hastalığından mı yoksa otoimmüniteden mi kaynaklandığı halen tartışmalıdır. Yavaşoğlu ve arkadaşları yapılan bir çalışmaya yazdıkları değerlendirmede bu pozitifliğin tiroid hastalığından ziyade patolojik otoimmün yanıtın bir sonucu olabileceğini ve tiroid fonksiyonları ve anti-tiroid antikörlerinin RA hastalarında, hastalığın immünolojik ve biyokimyasal bir parçası olarak

değerlendirilmesi gerektiğini belirtmişlerdir¹⁷. Yetmiş RA hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların % 37'sinde Anti-TPO, %23'ünde Anti-Tg pozitifliği saptanmış; yazarlar tiroid hormonları normal aralıkta olduğu halde saptanan Anti-TPO pozitifliğinin immünolojik etkileşimler (romatoid faktör gibi) nedeniyle olabileceğini bildirmişlerdir¹⁴. Nitekim Zelaya ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptıkları çalışmalarında yüksek normal TSH düzeyine sahip hastalarda TSH yükseldikçe Anti-TPO pozitifliğinin anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir¹⁸. Daha da ilginç, Raterman ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları çalışmalarında adalimumab tedavisi ile RA'lı hipotiroidik hastaların tiroid fonksiyonlarında iyileşme göstermiş olmalarıdır¹⁹.

Çalışmamızda DAS-28 ile tiroid fonksiyonları ve tiroid otoantikörleri arasındaki ilişki incelendiğinde, sT3 ile DAS-28 skoru arasında negatif yönde anlamlı ilişki saptadık. Hastalık aktivitesi ile ve sT3 arasındaki bu negatif korelasyon hastalık aktivitesine bağlı olarak tiroid hormonlarında değişiklikler olabileceğini; özellikle hastalık

aktivitesi yüksek RA'lı hastalarda, tiroid dışı hastalıklarda sT3 veya TT3 düşüklüğü ile tanınan hasta ötiroid sendromuna²⁰ yatkınlık olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışma kliniğimizde takip etmekte olduğumuz RA'lı hastalarda, otoimmün tiroid hastalığı birlikteliği ve subklinik hipotroidiye eğilimin normal popülasyondan yüksek olduğunu göstermiştir. Günümüzde aşikar ve subklinik hipotroidi, RA'lı hastalarda ateroskleroz gelişimi açısından risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Eşlik eden tiroid fonksiyon bozukluklarının erken tanı ve tedavisinin bu hastalardaki yüksek kardiyovasküler mortalitenin azalmasına katkıda bulunabileceğini de göz önünde bulundurarak, tiroid fonksiyonlarının belirli aralıklarla gözden geçirilmesinde yarar vardır.

Kaynaklar

1. Gümüşiş G, Bağ Dokusu Hastalıkları: Romatoid Artrit: Gümüşiş G, Doğanavşargil E (eds). Klinik Romatoloji, Deniz Matbaası 1999; sf: 269-279.
2. Fox DA. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Kopman WJ and Morelan LW (eds). Arthritis and allied conditions. A textbook of rheumatology. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia, USA, fifteenth ed., 2005; pp 1089-1115.
3. Becker KL, Ferguson RH, McConahey WM. The connective-tissue disease and symptoms associated with Hashimoto's thyroiditis. N Engl J Med 1963; 268: 277-80.
4. Robazzi Vicente TCM, Adan Fernandes LF. Autoimmune thyroid disease in patients with rheumatic diseases. Rev Bras Rheumatol 2012; 52(3): 417-430.
5. Raterman HG, Nurmohamed MT. Hypothyroidism in rheumatoid arthritis- to screen or not to screen ?. The Journal of Rheumatology 2012; 39 :884-886.
6. Przygodzka M, Filipowicz-Sosnowska A. Prevalence of thyroid diseases and antithyroid antibodies in women with rheumatoid arthritis. Pol Arch Med Wewn 2009; 119(1-2):39-44.
7. Robazzi TCMV, Adan LFF. Autoimmune thyroid disease in patients with rheumatic diseases. Rev Bras Reumatol 2012; 52(3):417-430.
8. Gasparyan AY, Stavropoulos-Kalinoglou A, Mikhailidis DP, et al. Platelet function in rheumatoid arthritis: arthritic and cardiovascular implications. Rheumatol Int (2011) 31(2): 153-64.
9. Dessein PH, Joffe BI. When is a patient with rheumatoid arthritis at risk for cardiovascular disease? J Rheumatol 2006; 33: 201-203.
10. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988; 31: 315-324.
11. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab 2002 Feb; 87(2): 489-99.
12. Raterman HG, van Halm VP, Voskuyl AE, et al. Rheumatoid arthritis is associated with a high prevalence of hypothyroidism that amplifies its cardiovascular risk. Ann Rheum Dis 2008 Feb; 67(2): 229-32. Epub 2007 Jun 8.
13. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE. Subclinical hypothyroidism is associated with insulin resistance in rheumatoid arthritis. Thyroid 2004 Jun; 14(6): 443-6.
14. Atzeni F, Doria A, Ghirardello A, et al. Anti-thyroid antibodies and thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: prevalence and clinical value. Autoimmunity 2008; 41(1):111-5.
15. Innocencio RM, Romaldini JH, Ward LS. Thyroid autoantibodies in autoimmune diseases. Medicina (B Aires) 2004; 64(3):227-30.
16. Shiroky JB, Cohen M, Ballanchey ML, Neville C. Thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: a controlled prospective survey. Ann Rheumatic Diseases 1993; 52(6):454-6.
17. Yavasoglu I, Senturk T, Coskun A, Bolaman Z. Rheumatoid arthritis and anti-thyroid antibodies. Autoimmunity 2009; 42(2):168-169.
18. Zelaya AS, Stotts A, Nader S, Moreno AM. Antithyroid peroxidase antibodies in patients with high normal range thyroid stimulating hormone. Fam Med 2010; 42(2):111-5.
19. Raterman HG, Jamnitski A, Lems WF, et al. Improvement of thyroid function in hypothyroid patients with rheumatoid arthritis after 6 months of adalimumab treatment: A pilot study. J Rheumatol 2011;38:247-51.
20. Warner MH, Beckett GJ. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. J Endocrinol 2010 Apr; 205 (1): 1-13 Epub 2009 Dec 16.