

## SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS VE ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA OTOİMMÜN TİROİD HASTALIĞI SIKLIĞI

B. Ömer Sevük\*

Otoimmün hastalıklar, ya kendi dokusu ile reaksiyona giren antikorların üretimi ya da otoreaktif T hücrelerinin ortaya çıkması ile karakterizedir. Etyopatogeneplerinde muhtemel genetik bir zemin üzerinde iç ve dış çeşitli uyaran faktörler etkisi ile antikor üretimi ve bu üretimi kontrol eden immünregulatuvar sistemin bozuklukları yer alır.

Otoimmün hastalıklar geniş bir spektrum içinde yer alırlar ve Romatoid Artrit (R.A.), Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) gibi organa spesifik olmayan hastalıklar bu spektrumun bir ucunda yer alırken, otoimmün tiroid hastalıkları (OİTH) gibi organa spesifik hastalıklar diğer ucunda yer alırlar (18). OİTH'ları, içinde Graves hastalığı, infiltratif oftalmopati ve genellikle hipotiroidi ile sonuçlanan Hashimoto hastalığı bulunur (19).

Tiroid hastalıkları ile konnektif doku hastalıkları arasındaki ilişki uzun yıllardır tartışılan bir konudur. Primer hipotirroidinin doğrudan etkisi ile eklemlerde noninflamatuvar effüzyon ve sertlik (özellikle diz, metakarpofalangial ve tarsofalangial eklemlerde), karpal tünel sendromu ve parestezi görülürken, hipertiroidi vakalarında da distal yumuşak doku şişmesi, çomak parmak, miyalji, periostit, onikolizis, pretibial miksölezyonlara rastlanması, otoimmün kaynaklı tiroid hastalıkları ile kollagen hastalıkların ayırıcı tanılarında güçlüğü yol açabilmektedir (5,10,20,21,37). Diğer taraftan bu iki gruptaki hastalıkların bazı ailelerde kümelenedikleri ve aynı kişide, RA ve OİTH veya SLE ve OİTH'nin normal popülasyondan daha sık olduğu yolunda yayınlar vardır (7,12,14,18,23,30,32,34). Bununla birlikte yukardakilerden farklı olarak OİTH'ları ile kollagen doku hastalıklarının arasında ilişki olmadığını ileri süren yayınlar da vardır (10,11,15,22,24,29).

Bu bilgilerin ışığı altında ve ülkemizde böyle bir araştırma yapılmadığını da dikkate alarak, kollagen hastalıklardan oldukça sık rastlanılan RA ve SLE vakalarında, OİTH'lerinin ne oranda görüldüğünü incelemeyi faydalı bulduk.

## MATERYAL VE METOD

Çalışmamız AÜTF İbn-i Sina Hastanesi İmmünoloji ve Nefroloji Bilim Dallarına Eylül 1987 - Eylül 1989 tarihleri arasında başvuran 31 SLE'lu ve 35 RA'li hasta üzerinde yapıldı.

SLE tanısı Amerikan Romatizma Birliğinin 1982'de yeniden düzenlenmiş kriterlerinden en az dördüne dayanarak yapıldı (11,37). Yaşları 15-61 arasında değişen (ortalama 33) 31 SLE'lu hastadan 28'i kadın, 3'ü erkekti. RA tanısı Amerikan Romatizma Birliğinin kriterlerine göre konuldu (5).

Kontrol grubu 27 kişiden oluştu. Yaşları 15-50 arasında olan (ortalama 32) kontrollerin 22'si kadın, 5'i erkekti.

Çalışmaya katılan tüm hastalar ve kontrol grubunda, total ve serbest T4 (tiroksin), total ve serbest T3 (3,5, 3 triiodotironin), TSH (Tiroid stimüle eden hormon), Anti-M (anntimikrozomal antikorlar) çalışıldı. Hormonal tetkikler AÜTF İbn-i Sina Hastanesi Endokrinoloji Bilim Dah Laboratuvarında «radioimmünassay» yöntemi ile çalışıldı.

Anti-M için çalışmamız sırasında kit değiştirildiğinden 2 farklı yöntem kullanıldı. Önce Welcome firmasının Thymune-M kitleri kullanılarak hemagglütinasyon yöntemi ile Anti-M bakıldı. 1/100'ün üzerindeki titreler pozitif değerler olarak alındı. Daha sonra radioimmünassay (RIA) yöntemi ile Anti-M bakıldı. Bu yöntemle 400 ve üzerindeki değerler pozitif olarak alındı.

Çalışmamızdaki istatistiksel değerlendirmeler «t» testi ve «Fisher Exact» testi uygulanarak yapıldı.

## SONUÇLAR

Çalışmamızda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, SLE ve RA'li hastalarda Anti-M pozitifliği ve OİTH'larının ne oranda mevcut bulunduğu araştırıldı. RA'li hastalarımız seronegatif ve seropozitif ve toplam RA olarak 3 grupta incelendi.

SLE'lu hastalara ait serum tiroid hormon düzeyleri, Anti-M titreri ve tiroid hastalığı tipleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

SLE'lu 31 hastadan 7'sinde Anti-M pozitif bulunurken, 27 kontrol hastasının 3'ünde pozitif bulundu. İki grup arasında istatistiki olarak farklılık bulunamadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 1,3,4). Anti-M pozitif olan 7 hastanın 4'ünde klinik olarak aşikar hipotiroidi, 2 sinde subklinik hipotiroidi, 1 inde ise ötiroidizm mevcuttu. Subklinik hipotiroidi olan bir hastada ise Anti-M negatif bulundu. Ayrıca bu grupta Anti-M negatif olan TDG'li 1 hasta mevcuttu. SLE'lu hastalardaki aşikar ve subklinik olarak toplam 7 vakada tesbit edilen hipotiroidi sıklığı, kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı idi ( $p < 0.01$ ).

Şu halde SLE grubunda 4'ü klinik hipotiroidi, 3'ü subklinik hipotiroidi, 1'i ötiroid Hashimoto tiroiditi ve biri de TDG olmak üzere toplam 9 tiroid hastalığı bulundu. Kontrol grubunda ise 3 hastada Hashimoto tiroiditi, 1 hastada TDG vardı. Aralarındaki fark istatistiki olarak anlamlı idi ( $p < 0.05$ ) (Tablo 5).

RA'li hastaların 6'sında Anti-M pozitif bulundu. Bunlardan 2'si seronegatif, 4'ü seropozitif idi (Tablo 2,4). Kontrol grubuna göre bu sonuç istatistiki olarak anlamlı farklılık göstermedi ( $p > 0.05$ ). RA'li hastaların 3'ünde TDG olup bunların 2'sinde Anti-M pozitif idi (Tablo 2). Üç hastada ise Hashimoto tiroiditi olup hepsinde Anti-M pozitif idi (Tablo 2). Anti-M pozitif olan bir hastada ise subakut granülo-matöz tiroidit (SGT) olup, bu hastada ayrıca hastalığın ilk iki haftasında devam eden geçici bir tirotoksik dönem vardı. Şu halde RA'li hastaların toplam 7'sinde tiroid hastalığı olup, bu sonuçlar kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermedi ( $p > 0.05$ ) (Tablo 5).

Tablo 1 - SLE'lu hastalarda serum tiroid hormon düzeyleri, antimikrozomal antikor titreleri ve tiroid hasatlığının tipi.

Sıra	TT3	TT4	ST3	ST4	TSH	Anti-M	Tanı
1	0.6	4.3	2.3	6.0	> 55.0	1/409600+	A. Hipotiroidi*
2	0.6	8.8	1.9	6.4	35.2	1/6533600+	A. Hipotiroidi*
3	0.3	2.5	0.4	4.7	11.5	1/6400+	A. Hipotiroidi*
4	1.1	3.5	2.9	11.9	> 55.0	2040++	A. Hipotiroidi*
5	0.9	6.6	3.0	12.3	11.4	1/400+	S.K. Hipotiroidi**
6	1.0	10.6	3.9	12.7	6.6	(—)	S.K. Hipotiroidi**
6	1.2	10.2	6.0	17.9	5.2	1451++	S.K. Hipotiroidi**
8	1.1	7.5	2.5	11.0	1.5	1/400+	H. Tiroiditi***
9	3.2	17.7	4.7	15.3	0.1	(—)	TDG****
10	0.7	6.8	1.4	8.4	0.8	(—)	Normal
11	0.8	6.6	1.5	9.0	2.5	(—)	Normal
12	0.7	7.1	2.4	8.8	2.5	(—)	Normal
13	2.2	9.0	5.4	15.4	2.7	(—)	Normal
14	1.0	7.0	3.7	17.5	0.9	(—)	Normal
15	1.5	7.0	1.7	14.6	1.7	(—)	Normal
16	0.5	5.5	1.2	7.3	4.7	(—)	Normal
17	0.7	4.9	3.4	9.6	1.6	(—)	Normal
18	0.4	3.7	1.1	3.9	4.6	(—)	Normal
19	0.9	7.9	3.5	18.7	4.7	(—)	Normal
20	0.4	3.6	8.2	0.7	0.9	(—)	Normal
21	0.8	8.3	3.4	16.9	1.9	(—)	Normal
22	0.9	6.9	3.1	10.9	0.5	(—)	Normal
23	1.0	8.5	2.0	9.8	1.8	(—)	Normal
24	0.9	9.1	2.4	11.8	2.9	(—)	Normal
25	0.7	4.3	1.6	5.5	3.8	(—)	Normal
26	1.3	3.8	5.1	12.0	4.0	(—)	Normal
27	1.5	6.4	2.6	17.7	1.3	(—)	Normal
28	0.6	5.7	1.1	6.1	1.4	(—)	Normal
29	1.6	7.9	5.5	11.9	1.9	(—)	Normal
30	0.4	2.8	0.2	0.8	3.9	(—)	Normal
31	0.7	6.0	2.5	9.9	1.4	(—)	Normal

\* Aşık Hipotiroidi,

\*\* Subklinik Hipotiroidi

\*\*\* Hashimoto Tiroiditi

\*\*\*\* Toksik diffüz guatr.

+ Hemaglutinasyon yöntemi ile bulunan sonuçlar

++ RIA yöntemi ile bulunan sonuçlar

TT3 : 0.7 - 2.6, TT4 : 4.5 - 13, ST3 : 2.5 - 8.5, ST4 : 9.4 - 25

Tablo 2 - Romatoid Atritli hastalarda serum tiroid hormon düzeyleri, antimitokozomal antikor titreleri ve tiroid hastalığının tipi

Sıra	TT3	TT4	ST3	ST4	TSH	Anti-M	Tanı
1	4.8	17.8	5.6	10.8	0.5	(—)	TDG*
2	1.6	9.5	39.7	155.7	0.2	1/6533000	TDG
3	4.2	18.9	17.6	46.1	0.3	1/400	TDG
4	1.0	11.0	4.5	21.0	1.6	1/6400	S.A. Gr. Tiroidit**
5	0.4	4.7	1.3	11.1	0.9	1/1600	H. Tiroiditi***
6	1.0	10.5	4.1	18.7	2.0	1/409600	H. Tiroiditi***
7	0.6	6.9	2.0	11.3	2.8	1/1600	H. Tiroiditi***
8	0.9	8.1	4.3	11.5	3.3	(—)	Normal
9	0.9	8.7	3.5	11.5	1.9	(—)	Normal
10	0.6	5.4	2.4	10.3	1.0	(—)	Normal
11	1.5	8.0	3.6	11.8	2.4	(—)	Normal
12	1.5	11.1	7.5	15.1	1.0	(—)	Normal
13	1.2	8.0	2.5	14.4	3.4	(—)	Normal
14	0.7	7.1	2.5	11.4	0.8	(—)	Normal
15	1.3	7.8	4.1	11.5	1.2	(—)	Normal
16	1.3	7.2	4.8	13.6	0.9	(—)	Normal
17	0.9	8.6	2.8	10.5	2.0	(—)	Normal
18	1.1	8.4	3.2	11.7	0.6	(—)	Normal
19	1.4	5.3	2.1	7.8	0.8	(—)	Normal
20	1.0	5.0	5.4	14.4	2.8	(—)	Normal
21	1.5	6.7	5.8	10.7	1.0	(—)	Normal
22	1.3	7.6	6.6	14.0	1.5	(—)	Normal
23	0.8	8.3	2.6	10.2	2.5	(—)	Normal
24	0.8	12.7	3.9	11.7	1.8	(—)	Normal
25	1.0	6.4	6.2	12.7	2.3	(—)	Normal
26	0.4	5.4	2.9	14.5	1.4	(—)	Normal
27	0.8	6.4	3.4	10.3	1.5	(—)	Normal
28	1.2	9.8	4.6	11.2	2.0	(—)	Normal
29	0.7	5.2	2.2	13.2	1.5	(—)	Normal
30	1.4	8.8	3.5	10.1	1.2	(—)	Normal
31	1.3	7.0	3.2	10.6	0.7	(—)	Normal
32	1.6	5.9	2.8	12.2	1.8	(—)	Normal
33	1.2	6.8	5.2	12.1	5.0	(—)	Normal
34	0.7	5.4	2.5	10.3	3.4	(—)	Normal
35	0.8	5.4	2.5	8.4	0.3	(—)	Normal

\* Toksik Diffüz Guatr

\*\* Subakut Granümatöz Tiroidit

\*\*\* Hashimoto Tiroiditi (Ötiroid)

Tablo 3 - Kontrol grubunda serum tiroid hormon düzeyleri, antimikrozomal antikor titreleri ve tiroid hastalığının tipi

Sıra	TT3	TT4	ST3	ST4	TSH	Anti-M	Tanı
1	1.6	8.8	7.3	18.3	0.7	451	H. Tiroiditi*
2	1.2	7.8	7.1	20.8	1.7	6920	H. Tiroiditi*
3	0.7	6.1	4.8	18.0	2.5	1125	H. Tiroiditi*
4	0.9	9.3	4.7	49.6	0.8	(—)	TDG**
5	1.0	8.1	5.8	11.3	2.9	(—)	Normal
6	1.0	10.6	6.4	17.5	1.9	(—)	Normal
7	1.1	7.9	6.5	14.6	0.6	(—)	Normal
8	1.1	8.0	5.5	15.2	0.6	(—)	Normal
9	1.2	10.2	6.9	13.6	0.3	(—)	Normal
10	1.2	8.3	7.2	17.6	1.0	(—)	Normal
11	0.8	7.0	5.0	13.7	1.4	(—)	Normal
12	1.7	12.0	7.4	15.5	1.0	(—)	Normal
13	0.9	8.5	7.0	20.1	1.2	(—)	Normal
14	1.3	9.0	5.9	13.4	1.4	(—)	Normal
15	1.6	12.0	5.7	16.7	1.7	(—)	Normal
16	1.7	12.0	7.2	23.2	0.8	(—)	Normal
17	1.5	10.1	5.5	14.4	0.9	(—)	Normal
18	1.6	7.0	8.0	17.5	1.5	(—)	Normal
19	1.2	8.9	4.9	18.3	0.8	(—)	Normal
20	1.3	8.2	5.5	11.9	0.8	(—)	Normal
21	1.4	8.1	6.0	19.0	1.9	(—)	Normal
22	1.2	8.0	6.0	18.7	0.9	(—)	Normal
23	0.7	7.5	4.3	17.3	2.3	(—)	Normal
24	0.9	10.6	4.9	20.9	1.9	(—)	Normal
25	0.8	6.8	3.8	13.7	2.6	(—)	Normal
26	0.9	8.8	5.2	20.7	0.7	(—)	Normal
27	1.5	7.6	6.1	17.3	0.8	(—)	Normal

\* Hashimoto Tiroiditi

\*\* Toksik Diffüz Guatr

Tablo 4 - Kontrol, SLE ve RA olgularında bulunan Anti-M pozitifliği oranları

	SLE	RA	RA (-)*	RA (+)**	Kontrol
Anti-M (+)	7	6	2	4	3
Anti-M (-)	24	29	12	17	24
Toplam	31	35	14	21	27
p Değeri ***	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	

\* Romatoid faktör (-) RA'li olgular

\*\* Romatoid faktör (+) RA'li olgular

\*\*\* p değerleri her bir hasta grubunun kontrol grubu ile kıyaslanması ile elde edilmiştir.

Tablo 5 - SLE ve RA olgularında tiroid hastalığı sıklığının kontrol grubu ile kıyaslanması

	Tiroid Hast. Olan Olgular		Tiroid Hast. Olmayan Olgular	Tüm Vaka Sayısı	P*
	Anti-M (+)	Anti-M (-)			
<b>SLE</b>					
A. Hipotiroidi	4	—			
S.K. Hipotiroidi	2	1			
H. Tiroidi (Ötiroid)	1	—			
TDG	—	1			
Toplam	7	2	22	31	p<0.05
<b>RA</b>					
H. Tiroiditi (Ötiroid)	3	—			
TDG	2	1			
S.A. Gr. Tiroidit (Ötiroid)	1	—			
Toplam	6	1	28	35	>0.05
<b>Kontrol Grubu</b>					
H. Tiroiditi (Ötiroid)	3	—			
TDG	—	1			
Toplam	3	1	23	27	>0.05

\* p değerleri hasta ve kontrol gruplarındaki tüm tiroid hastalarının kıyaslanması ile elde edilmiştir.

## TARTIŞMA

SLE'lu hastalarda normal kişilere göre, OİTH sıklığının daha fazla olduğu 1960'lı ve 70'li yıllardan beri bildirilmektedir (10,18-20,23,24, 29,30,40,43,44). Buna karşın böyle bir pozitif ilişkiyi tesbit edemeyenler de vardır (1,14,21,29,31).

Bizim çalışmamızda 28'i kadın olan 31 SLE'lu hastadan 4'ünde (% 12,9) aşikar hipotiroidi, 3 hastada (% 9,6) subklinik hipotiroidi tesbit ettik. Tüm hastalarımızda aşikar ve subklinik hipotiroidi sıklığı % 22,5'tu. Aşikar ve subklinik hipotiroidi saptamadığımız kontrol grubuna göre, hastalarda rastlanan bu oranlar aşikar ve subklinik hipotiroidi vakaları ayrı ele alındığında istatistiki olarak anlamlı bulunmadı ( $p > 0,05$ ). Fakat aşikar hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi beraber ele alındığında kontrol grubuna göre istatistiki anlamlılık kazanmaktadır ( $p < 0,01$ ).

Dikkat edilirse hipotiroidi oranının vakalarımızda hipertiroidi vakalarımızdan çok daha sık olduğu görülmektedir. Bu bulgumuz diğer yazarların bulguları ile uyumludur. Gerçekten Miller ve ark. aşikar ve subklinik hipotiroidi birlikte olmak üzere, hipotiroidi sıklığını hipotiroidi birlikte olmak üzere, hipotiroidi sıklığını % 10, Gordon ve Isenberg subklinik hipotiroidi sıklığını % 10, Watman ve Walport ise yine subklinik hipotiroidiyi % 24 oranında bulmuşlardır (21,43).

SLE'li vaka grubumuzda 7 hastada Anti-M pozitif bulundu. İki grup arasında istatistiki farklılık bulunmamasına rağmen, SLE'lu hasta grubunda 4 hastada Anti-M yüksek titrede pozitif ve bu 4 hastanın hepsinde de aşikar hipotiroidi vardı. Kontrol grubunda ise sadece 1 hastada Anti-M yüksek titrede pozitifdi bu vaka ötiroiddi. Literatür verileriyle karşılaştırıldığında hasta grubumuzdaki Anti-M pozitifliği diğer yazarlarınkine göre daha düşüktü. Miller ve arkadaşlarının vakalarında Anti-M pozitifliği % 18,4 (30) iken, Watman ve Walport'un serisinde % 39 olarak bulunmuştur. Ancak enteresan olarak Watman ve Walport'un kontrol grubunda Anti-M pozitifliği % 24,3 olup, hasta ve kontrol grubu arasında antikör seviyeleri bakımından fark bulunmamıştır.

Anti-M pozitifliği açısından kontrol grubu ile SLE grubu arasında istatistiki fark olmamasına rağmen iki gruptaki tüm hipotiroidi ve tiroid hastalığı dikkate alındığında istatistiki farkın gözlenmesi ise (Tablo 5), SLE'lu hastalarda otoimmün kökenli tiroid hastalıklarının normal populasyona göre daha sık olduğunu düşündürmektedir. As-



ında büyük sayıda hasta ve kontrol grubunda yapılacak çalışmalarda Anti-M pozitifliğinin SLE'lu hasta grubunda, kontrol bireylere göre daha yüksek oranda çıkması büyük olasılık gibi gözükmektedir.

Vurgulanması gereken önemli bir nokta da, SLE'da sık rastlanan anormal tiroid test sonuçlarının mutlaka primer tiroid patolojisine bağlı olmadığıdır. Birçok SLE'lu hastada sistemik hastalığa bağlı olarak T3 ve T4 değerlerinde düşme ile kendini gösteren «Ötiroid Hastalık Sendromu» vardır. Bizim çalışmamızda da hastalarımızın % 39, unda tiroid hormonları değerlerinin düşük olduğu gözlemlendi (Tablo 1). hipotiroididen, TSH düzeylerinin normal olması ile ayırdık (8,25). Keza, SLE'da kullanılan Glukokortikoidler, Nonsteroid antienflamatuar ilaçlar, Pyenytoine, Diüretik, Klorokin gibi ilaçların kullanımı sırasında da T3 ve T4 düzeyleri düşebilir, TSH düzeyleri normal veya düşük bulunabilir (25,30). Bizim hastalarımızın hiçbiri glukokortikoid preparatları dışında ilaç almıyordu. Belki de hastaların almakta olduğu glukokortikoidlerin ve doğrudan SLE'un, hasta grubumuzda TSH düzeylerini baskılayarak primer hipotiroidi sıklığını azaltmış olması söz konusu olabilir.

SLE ve OİTH, otoimmün, hastalıklar spektrumunda iki farklı uçta bulunmalarına rağmen aralarındaki ilişki ilgi çekicidir (24). Bu beraberliğin başlıca nedeni olarak, otoimmün hastalıkların genel bir immünogenetik zemin üzerinde bulunmaları öne sürülmüştür. OİTH'li ailelerde sıklıkla bir ebeveynde tiroid hastalığı bulunduğu, her iki ebeveynde tiroid hastalığı olduğunda ANF (Anti-nükleer faktör) pozitifliğine sık olarak rastlandığı bildirilmiştir (14). Tiroiditli ve pernisiyöz anemili hastaların akrabalarında ANF pozitifliğinin, kontrol grubundan iki kat fazla gözlenmesi ve aile üyelerinin bir kısmında tiroid otoantikörleri, diğerlerinde ise organa spesifik olmayan antikorların bulunması yukarıdaki görüşü desteklemektedir (14,25). Keza, gerek SLE gerekse OİTH vakalarında ortak HLA'nın varlığı gösterilmiştir. SLE'de HLA A1, B8, DR4 sık görülürken (11,30,36,42,45), Graves hastalığında HLA DR3, Otoimmün atrofik tiroiditlerde HLA DR3, B8 (25,30,36), Guatröz tiroiditlerde HLA DR5 normal popülasyona göre daha fazla sıklıkta bulunmaktadır (25,36).

RA ve OİTH'leri arasındaki ilişkiye gelince; Bugüne kadar bu konuda yapılan çalışmalarda tam bir fikir birliği yoktur (1,9,13,21,29, 31,38,39,41). Hipotiroidi ile RA arasında ortak bazı semptom ve bulguların olması, araştırmacıların RA ve hipotiroidi beraberliği üzerinde durmalarına yol açmıştır (7,9,13,26,28,46). Diğer taraftan son yıllarda ya-

pılan çalışmalarda RA'li hastalarda hipertiroidinin sıklığına dikkat çekilmiştir (39,41). Ayrıca, RA'li hastaların ailelerinde OİTH'na anlamlı olarak sık rastlandığı konusunda fikir birliği vardır (21,38,41). Son yıllardaki araştırmalarda, hastalarda olduğu gibi, ailelerinde de en sık rastlanan tiroid patolojisinin hipertiroidi olduğu saptanmıştır (21,41).

Biz, yaptığımız çalışmada, 6 (% 17,1) Anti-M pozitif hastaya karşılık, kontrol grubunda 3 (% 11) Anti-M pozitif hasta saptadık. Ancak, bu 6 hastanın 5 inde titreler yüksekti. Hemagglütinasyon yönteminde 1/1600 ve üzeri, RİA yöntemi ile 2000 ve üzeri yüksek titre olarak kabul edildi. Anti-M'i yüksek titrede pozitif olan 1 hastada S.G.T. vardı. Geri kalan 4 hastanın 3'ünde Hashimoto tiroiditi, 1 inde TDG mevcuttu. Anti-M'i düşük titrede pozitif olan hastanın ise TDG'ı vardı. Şu halde Anti-M negatif 1 hastada da TDG olduğunu dikkate aldığımızda hasta grubumuzda 3 TDG, 3 Hashimoto tiroiditi ve 1 S.G.T. mevcuttu. Buna karşın kontrol grubunda, 1 hastada TDG vardı ve Anti-M negatifti. Kontrol grubundaki Anti-M pozitif olan 3 hastanın uanısı Hashimoto tiroiditi idi.

Bulgularımız, RA'li hastalarımızda tiroid patolojisi açısından, RA ile anlamlı bir ilişki bulunmadığını göstermektedir (Tablo 2,4,5). Ancak, istatistiki ilişki bulunmamasına rağmen Anti-M pozitifliği ve hipertiroidinin kontrol grubundan daha fazla olması, vaka sayısı artırıldığı takdirde anlamlı ilişkinin belki de varolabileceğini düşündürmektedir.

SLE vakalarında olduğu gibi RA'li hastalarda da dolaşımda ve sinoviyal sıvıda B hücre sayısında artmanın görülmesi, genel bir otoantikor üretiminin sonucu olarak tiroid otoantikor insidansında artış olabileceğini düşündürmektedir. Gerçekten, Blake ve ark. sinoviyal dokunun kendisinin Anti-M ve Anti-T antikorlar ürettiğini göstermişlerdir (6). Bu hastaların bir kısmında serumda antitiroid antikorların pozitif olduğu bulunmuş ve bunların tiroid bezine giderek doku hasarına yol açabileceği iddia edilmiştir (28).

Son zamanlarda yapılan immünogenetik çalışmalarda, gerek RA gerekse OİTH vakalarında HLA DR4 normal popülasyona göre daha sık bulunmuştur (22). Buna karşın Walker ve ark. RA'lı hastaların ailelerinde, tiroid hastalıklarının ya da Anti-M antikorları varlığının, HLA DR4 pozitif ve negatif olan bireylerde benzer sıklıkta olduğunu bulmuşlardır (41). Aynı araştırmacılar RA'li hastaların ailelerinde

OİTH'larını normal popülasyondan daha sık olarak gözlemişlerdir. Yazarlar, bu sonuçları dikkate aldıklarında, RA, tiroid hastalıkları ve tiroid otoantikörlerine yatkınlığı sağlayan genel bir genin olduğunu, ancak kalıtsal faktörün DR loküsünde bulunmadığını ve bu genel yatkınlığın ya ilave kalıtsal ya da çevresel faktörlere bağlı olarak hastalığın tipini belirlediğini savunmaktadırlar.

Sonuç olarak, SLE ve OİTH arasında, özellikle hipotiroidi ile anlamlı ilişki bulduk. Vaka sayısı artırıldığında RA vakalarında da TDG sıklığının kontrol vakalardan anlamlı olarak yüksek çıkması mümkündür. Keza gerek SLE gerekse RA'de büyük hasta gruplarında çalışma yapıldığı takdirde Anti-M pozitifliğinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla bulunması literatür verilerini de dikkate aldığımızda mümkündür.

### ÖZET

Tiroid hastalıkları ile otoimmün hastalıklar arasındaki ilişki uzun zamandır ilgi çekmektedir. Ayrıca, tiroid hastalıklarının benzer olabilmesi de teşhiste güçlüğüne yol açabilmektedir.

Biz yaptığımız bu çalışmada 31 SLE'lu ve 35 RA'li hastada tiroid hastalıklarının ne sıklıkta bulunduğunu araştırdık. Sonuçları 27 kontrol hastası ile kıyasladık.

SLE'lu hastaların 7 (% 22,5)'sinde hipotiroidi hipotiroidi ( $p < 0,01$ ) vardı. 7 hastada (% 22,5) Anti-M pozitif idi ( $p > 0,05$ ). Toplam 9 hastada (% 29) tiroid hastalığı vardı ( $p < 0,05$ ).

RA'li hastaların 6'sında (% 17,1) Anti-M pozitif ( $p > 0,05$ ) idi. Toplam 7 hastada (% 20) tiroid hastalığı olup ( $p > 0,05$ ) bunların 3'ü (% 8,5) TDG idi ( $p > 0,05$ ).

Sonuç olarak, SLE ve OİTH'ları arasında, özellikle hipotiroidi ile anlamlı ilişki bulduk. Vaka sayısı artırıldığında RA hastalarında da TDG sıklığının kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek çıkması mümkündür.

Anahtar Kelimeler : Otoimmün hastalıklar, tiroid hastalıkları, SLE, RA

### SUMMARY

The relationship between diseases and autoimmun disorders has been a subject of interest for a long time. Furthermore, the similarity between the symptoms thyroid disease and connective tissue disorders may result in diagnostic difficulties.

In this study, we studied to detect the frequency of thyroid disease in 31 patients with SLE and 35 patients with RA and compared with the results of 27 control patients. Hypothyroidism was present in 7 (22.5 %) patients with SLE ( $p < 0.01$ ). Seven patients (22.5 %) had anti-M positivity ( $p < 0.05$ ). Totally 9 patients (29 %) had thyroid diseases ( $p > 0.05$ ).

Six patients with RA (17.1 %) were anti-M positive ( $p > 0.05$ ). Totally 7 patients (20 %) had thyroid diseases ( $p > 0.05$ ) three (8.5 %) of which had toxic diffuse goiter ( $p > 0.05$ ).

As a conclusion, we found a significant correlation between autoimmun thyroid disease, especially hypothyroidism, and SLE. It would be possible to find high incidence of TDG in RA patients compared to control group if a larger patients population had been studied.

Key Words : Autoimmun disorders, thyroid diseases, SLE, RA

### KAYNAKLAR

1. Baker BA Gharib H Markowitz H : Correlation of Thyroid Antibodies and Cytologic Features in Suspected Autoimmune Thyroid Disease, *Am. J. Med*, 1983; 74 : 941-945.
2. Baker JR Lukes YG Smallridge RC at all : Partial Characterization and Clinical Correlation of Circulating Human Immunoglobulins Directed against Thyrotrophin Binding Sites in Guinea Pig Fat Cell Membranes. *J. Clin. Invest*, 1983; 72 ; 1487-1497.
3. Bastenie PA Bonnyns M and Vankaelst L : Grades of Subclinical Hypothyroidism in Asymptomatic Autoimmune Thyroiditis Revealed, by the Thyrotrophin-Releasing Hormone Test. *J. Clin. Endocrinol Metab.*, 1980; 51 (1) : 163-166.
4. Becker KL Ferguson RH Mc Conahey WM : The Connective Tissue Diseases and Symptoms Associated with Hashimoto's Thyroiditis. *N. Engl. J. Med.*, 1963, 268 : 277-281.
5. Berkow Robert at all : *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*, fourteenth edition, 1982; 1179.
6. Blake DR Stansfield E Mc Gregor AM Riss Smith B : Antithyroid-Antibody Activity in the Synovial Fluid of patients with various Arthritides. *Lancet*, 1979; 4 : 224-227.
7. Bland HJ Frymoyen JW : Rheumatic Syndromes of Myxedema. *N. Engl. J. Med.*, 1970; 21 : 1171-1174.
8. Braunwald E Isselbacher KJ Petersdonga RG at all : *Harrison's Principles of Internal Medicine Eleventh Edition*, Copyright 1987; 1732-1751.
9. Buchanan WW Crooks J Alexander D at all : Association of Hashimoto's Thyroiditis and Rheumatoid Arthritis, *Lancet*, 1961; 4 : 245-248.
10. Cheah JS Chia BL Tay HH at all : Hyperthyroidism in Systemic Lupus Erythematosus. *Med. J. Austr.*, 1970, November 28 : 1029-1030.

11. Condemni JJ : The Autoimmune Diseases, JAMA 1987; 258 (20) : 2920-2930.
12. Currey HLF : Klinik Romatoloji, (4. baskıdan çeviri) 1986; 179.
13. Delamere JP Scott DL Felix Devies DD : Thyroid Dysfunction and Rheumatic Diseases J.R. Soc. Med., 1982; 75 : 102-106.
14. Doniach D Nilsson LR Roitt IM : Autoimmune Thyroiditis in Children and Adolescents : Immunological Correlations and Parent Study. Acta Pediatr. Scand., 1965; 54 : 260-274.
15. Douglass RC and Jacobson SD : Pathologic Changes in Adult Myxedema : Survey of 10 Necropsies. J. Clin. Endocr, 1957; 17 : 1354-1356.
16. Evered DC Ormston BJ Smith PA at all : Grades of Hypothyroidism. Br. Med. J., 1973; 1 : 657-662.
17. Francis DA : Pure Red-Cell Aplasia : Association with Systemic Lupus Erythematosus and Primary Auto immune Hypothyroidism. Br. Med. J., 1983; 284 : 85.
18. Franzen P Friman C Petterson T at all : Combined Pure Red Cel lAplasia and Primary Autoimmune Hypothyroidism in Systemic Lupus Erythematosus.
19. Garber JJ Worthington J Randall RV Kierland RR : Lupus Erythematosus and Hashimoto's Thyroiditis, Post. Grad Med., 1969; 46 : 100-105.
20. Goh KL and Wang F : Thyroid Disorders in Systemic Lupus Erythematosus. Ann. Rheum. Dis, 1986; 45 : 579-583.
21. Gordon T Isenber D : The Endocrinologic Associations of the Autoimmune Rheumatic Diseases. Seminars in Arthritis and Rheumatism, 1987 : 17 (1) : 58-70.
22. Grenan DM Dyer PA Claque R at all : Family Studies in RA-The Importance of HLADR4 and of Genes for Autoimmune Thyroid Disease, J. Rheumatol, 1983, 10 : 584-589.
23. Hamilton DV : Systemic Lupus Erythematosus in a patients with Hashimoto's Thyroiditis and Pernicious Anemia. JR Soc. Med. 1978; 71 : 147-149.
24. Hijmans W Doniach D Roitt IM Holborow EJ : Serological Overlap Between Lupus Erythematosus, Rheumatoid Arthritis, and Thyroid Auto-Immune Disease. Br Med J. 1961 : 71 : 909-914.
25. Kaplan MM Reed Larsen P : Symposium on Thyroid Disease, The Medical Clinics of North America 1985 : 69 (15) : 871-876, 994-923, 1035-1048.
26. Klein I Levey GS : Unusual Manifestations of Hypothyroidism. Arch Intern Med, 1984; 144 : 123-128.
27. Koloğlu S Koloğlu LB Başkal N Koloğlu M Bulay O : Balkan Contribution to Endocrinology and Metabolizm, Volume : 1, 1985 : 158-172.
28. Le Riche NGH and Bell DA : Hashimoto's Thyroiditis and Polyarthritıs : a possible subset of seronegative polyarthritıs. Ann Rheum Dis, 1984, 43 : 594-598.
29. Masi AT Hartman WH Hohn BH at all Hashimoto's Disease : A Clinicopathological Study with Controls. Lancet, 1965 : January 16 : 123-126.
30. Miller FW Moore FG Weintraub BD Steinberg AD : Steinberg AD : Prevalence of Thyroid Disease and Abnormal Thyroid Function Test Results in Patients with Systemic Lupus Erythematosus Arthritis and Rheum., 1987 : 30 : 1124-1131.
31. Mulhern LM Masi AT Shulman LE : Haskimoto's Disease : A Search for Associated Disorders in 170 Clinically Detected Cases. Lancet, 1966; September 3 : 508-512.
32. Ramsay I : Thyrotoxic Muscle Disease, Postgrad. Med. J., 1968 : 44 : 385-397.

33. Sakata S Nakamura S Miura K : Autoantibodies Against Thyroid Hormones or Iodothyronine. *Ann. Intern. Med.*, 1985 : 105.
34. Smith EM Phan M Kruger TE et al : Human Lymphocyte Production of Immunoreactive Thyrotropin. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 1983, 80 : 6010-6013.
35. Stastny P : Association of the B Cell Alloantigen DRW4 With Rheumatoid Arthritis, *New. Engl. J. Med.*, 1978 : 298 : 869-71.
36. Stiem E Richard : *Immunologic Disorders infant and Children, Third Edition*, 1989 : 620-625.
37. Tan EM Cohen AS Fries JF et al : The 1982 Revised Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1982 ; 25 (11). 1271-1277.
38. Thomas DJB Young A Gorsuch AN Bottazzo GF and Cudworth AG : Evidence for an association between Rheumatoid Arthritis and Autoimmune Endocrine Disease, *Ann Rheum Dis*, 1983 : 42 : 297-300.
39. Wahlberg P Nyman D and Carlsson SA : 25 year follow up of the Aland Thyroid Study of 1956. *Acta Endocrinol*, 1983, Supp 251 : 47-52.
40. Wall JR Fong SL Walters BA et al : Multi-System Immunologically Mediated Disease : T Lymphocyte Deficiency and Thyroid Immunologic Disease-A Report of Four Cases. *Aust. N.Z.J. Med*, 1978 : 8 : 290-294.
41. Walker DJ Griffiths M Griffiths ID : Occurrence of autoimmune Diseases and Autoantibodies in Multicase Rheumatoid Arthritis Families. *Ann Rheum Dis*, 1986 : 45 : 323-326.
42. Walport MJ Black CM Richard Betcheler J The Immunogenetics of SLE, *Clin Rheum Dis.*, 1982 : 8 : 3-21.
43. Weetman AP Walport MJ : The Association of Autoimmune Thyroiditis With Systemic Lupus Erythematosus. *Br. Med. Rheum*, 1987 : 26 : 359-361.
44. White RG Oxan DM Bass BH et al : Lymphadenoid Goitre and the Syndrome of Systemic Lupus Erythematosus. *Lancet*, 1961 : 1 : 368-373.
45. Whittingham S Mackay IR Tait BD : Autoantibodies to Small Nuclear Ribonucleoproteins. A Strong Association Between Anti. SS-B (La), HLA B<sub>8</sub> and Sjögren's Syndrome. *Aust. NZ. J. Med*, 1983 : 13 : 565, 570.
46. William N Kelley Edward D Harris Shaun Ruddy Clement B Sedge : *Textbook of Rheumatology, Second Edition*, 1985, 1579-1593.
47. Wilson Jean D Foster Deniel W : *Williams Textbook of Endocrinology, seventh edition*, 1985 : 775-793.
48. Wyngaarden JB Smith LH Cecil *Textbook of Medicine*, 1985 : 1925-1932.