



## ARAŞTIRMA / RESEARCH

# Psöriatik artrit hastalarında otoimmün tiroid hastalığı sıklığı ve anti TNF-a tedavisinin etkisi

Frequency of autoimmune thyroid disorders in patients with psoriatic arthritis and effect of anti-TNF alpha treatment

Ümit Karaoğullarından<sup>1</sup>, Emine Figen Tarhan<sup>2</sup>, Gonca Oruk<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, Kahramanmaraş, Turkey

<sup>2</sup>Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Romatoloji Bilim Dalı, Muğla, Turkey

<sup>3</sup>İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir, Turkey

*Cukurova Medical Journal 2020;45(2):461-467*

### Abstract

**Purpose:** In this study, the frequency of thyroid disorders in psoriatic arthritis (PsA) patients and the effect of anti TNF- $\alpha$  treatment on autoimmune thyroid disease were investigated.

**Materials and Methods:** Thyroid stimulating hormone, triiodothyronine, thyroxine, antithyroglobulin (Tg) and anti-thyroid peroxidase (TPO) of 95 patients followed at the rheumatology outpatient clinic were retrospectively evaluated. Sixty-six patients with PsA (F/M: 43/23) whose data were complete, and 35 healthy controls (F/M: 25/10) were included in the study. Thyroid ultrasonography was applied to all cases by an endocrinology specialist.

**Results:** 38 of the PsA patients received disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) (Group 1; mean age: 43.94 $\pm$ 9.81), and 28 anti TNF- $\alpha$  treatment (Group 2; mean age:42.25 $\pm$ 11.48). Group 3 was comprised of healthy controls (mean age: 40.52 $\pm$ 8.34). Significant differences were observed between the mean anti-TPO values and anti-Tg values of all groups.

**Conclusion:** Autoimmune thyroid disorders were observed more frequently in patients with PsA than in the control group. The PsA patients who are receiving DMARDs appeared to have autoimmune thyroid disorders more frequently than those receiving anti TNF- $\alpha$  treatment. This condition may be resulting from TNF- $\alpha$  on the pathogenesis of thyroid disorders.

**Keywords:** Psoriatic arthritis, anti-TNF, thyroid dysfunction

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmada psöriatik artrit (PsA) hastalarında tiroid hastalığı sıklığı ve anti-TNF tedavinin otoimmün tiroid hastalığına olan etkisi araştırılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Romatoloji polikliniğinde PsA tanısıyla takip edilen 95 hastanın tiroid stimulan hormonu (TSH), triiyodotironin (sT3), tiroksin (sT4), antitiroglobulin (Tg) ve anti-tiroid peroksidaz (TPO) retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya, verileri eksiksiz olan ve tiroid hastalığına yol olan sekonder nedeni olmayan 66 adet PsA (F / M: 43/23) ve 35 sağlıklı kontrol (F / M: 25/10) alındı. Tüm olgulara endokrinoloji uzmanı tarafından tiroid ultrasonografisi yapıldı.

**Bulgular:** PsA hastalarından 38 tanesi hastalık modifiye edici antiromatizmal ajan (DMARD) tedavisi (Grup 1; ortalama yaş: 43.94  $\pm$  9.81) ve 28 hasta anti-TNF- $\alpha$  tedavisi (Grup 2; ortalama yaş: 42.25  $\pm$  11.48) alıyordu. Grup 3 sağlıklı kontrollerden oluşuyordu (yaş ortalaması: 40,52  $\pm$  8,34). Tüm grupların ortalama anti-TPO değerleri ve anti-Tg değerleri arasında anlamlı farklılıklar gözlemlendi.

**Sonuç:** PsA hastalarında otoimmün tiroid bozuklukları kontrol grubundan daha sık gözlemlendi. DMARD alan PsA hastalarında anti-TNF- $\alpha$  tedavisi alan hastalardan daha sık otoimmün tiroid bozuklukları görüldü. Bu durum tiroid bozukluklarının patogeneğinde TNF- $\alpha$  nın rolü olabileceğini gösterdi.

**Anahtar kelimeler:** Psöriatik artrit, anti-TNF, tiroid disfonksiyonu

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ümit Karaoğullarından, Necip Fazıl Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, Kahramanmaraş, Turkey E-mail: ayseasif@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 03.01.2020 Kabul tarihi/Accepted: 24.02.2020 Çevrimiçi yayın/Published online:17.05.2020

## GİRİŞ

PsA, psöriazisin eşlik ettiği seronegatif spondilartirit grubundan bir hastalıktır. Kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görülür. İnsidansı yılda 6/100.000, prevalansı ise 1-2/1000 dir<sup>1</sup>. Psöriazisli hastalar arasında psöriatik artrit prevalansı %4-30 arasında değişmektedir<sup>2</sup>. Psöriatik artrit tam olarak sebebi bilinmemesine rağmen genetik immunolojik ve çevresel faktörler suçlanmaktadır.

Psöriatik artrit ailesel geçiş gösteren bir hastalık olarak bilinmektedir. Psöriazis ve PsA hastalarının yaklaşık %40 'ında yakınlarında hastalık vardır<sup>3</sup>. Psöriatik artritli hastaların birinci derece akrabalarında PsA gelişme insidansı yüksektir. Monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlerden daha yüksek oranda görülmektedir<sup>4</sup>. PsA gelişimiyle ilgili altıncı kromozom üzerindeki MHC kompleksi suçlanmaktadır. HLA B13, B17, B57 ve Cw 0602, DR7, PsA hastalarında genel popülasyondan daha yüksek bulunmuştur<sup>5</sup>. Poliaritiküler tutulumlu PsA ve HLADR4 arasında birliktelik gösterilmiştir<sup>3</sup>.

PsA da sitokin profili, T hücreleri ve monositler veya makrofajlar arasında kompleks etkileşimi yansıtır. Th1 sitokinler (TNF- $\alpha$ , İL1-  $\beta$ , İL 10) yüksektir. Stratum korneuma karşı oluşan ANA pozitifliği, antiepidermal keratin ve anti-sitokeratin antikor pozitifliği gösterilmiştir<sup>6</sup>. PsA hastalarının cilt ve sinoviasındaki fibroblastların proliferatif aktivitesi artmıştır. İL-1, İL-6 ve plateletten köken alan büyüme faktörlerinin salınımında artış vardır<sup>7</sup>. Özellikle CD8 T hücrelerin hem deri hem eklem hastalığının patogenezinde önemli olduğu düşünülmektedir<sup>7</sup>. Monositlerin PsA hastalarında arttığı gösterilmiş ve bu artış vaskülarite artışı ile uyumlu bulunmaktadır<sup>8</sup>. Bunun kıvrıkdak erozyonuna yol açtığı düşünülmektedir. Periferik kanda osteoklastik prekürsörlerin arttığı tespit edilmiştir<sup>9</sup>.

Psöriazis ve PsA gelişimi ve alevlenmesi ile viral ve bakteriyel enfeksiyonlar arasındaki ilişki bu organizmaların patojenik rolünü düşündürmektedir. HIV enfeksiyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir<sup>10</sup>. Psöriazis travma bölgelerinde gelişebilmektedir (Koebner fenomeni). PsA tanısı hem klinik hem de radyolojik bulgular ile konmaktadır. Psöriazis mevcut olan hastada enflamatuar artrit varlığı psöriatik artriti düşündürür. Psöriazis'li hastaların %8-40'ında artrit gelişir. Psöriatik artrit, artiküler ve ekstraartiküler özellikleri ile sistemik enflamatuar bir hastalıktır. Distal interfalangeal eklem tutulumu ile karakterize

form, asimetrik oligoartiküler eklem tutulumlu form, artrit mutilans, simetrik poliaritiküler eklem tutulumlu form, sakroiliit ve spondilit mevcut olan spondilartiküler form olmak üzere 5 çeşit eklem tutulumu mevcuttur. Tedavi seçenekleri olarak; non steroid antiinflatuar ilaçlar, DMARD lar (metoteksat, sülfosalazine, leflünomide, siklosporine, anti-malariyal ajanlar, azatiopurine) ve Tümör nekrozis faktör alfa inhibitörleri (adalimumab, etanercept, infliximab) dir.

Tiroid hormon sentezi ise; hipotalamustan salgılanan tiroid releasing hormon (TRH), hipofizdeki TSH ; TSH ise tiroid bezini uyarak T4 ve T3 adlı hormonların sentezini şekillendirir. Tiroid hormonlarının sentezinde temel olarak kullanılan element iyottur (günlük gereksinim 50-150ug/gün)<sup>11</sup>. Serum anti-tiroid peroksidaz=anti-mikrozomal antikor(TPO) ve anti-tiroglobulin(Tg) kronik otoimmün hastalıkta yüksek bulunur. Otoimmün hastalığı bulunanlarda anti-TPO hemen tüm hastalıklarda anti-Tg'den yüksek bulunmaktadır. Anti-TPO düzeyi düşük olup anti-Tg düzeyi yüksek olan otoimmün tiroidit sıklığı %5 tir;bu yüzden anti-Tg'nin tanıya katkısı azdır. Anti-TPO ve anti-Tg otoimmün tiroiditte %95- 100 oranında, Graves hastalığında ise %60-90 oranında pozitif saptanmaktadır. Anti-TPO ve anti-Tg normal popülasyonda %10 oranında pozitif bulunabilir<sup>12</sup>. Otoimmün tiroid hastalığı ile enflamatuar romatizmal hastalıkların birlikteliği birçok çalışmada gösterilmiştir<sup>13-17</sup>.

TNF- $\alpha$  hedefleyen biyolojik ajanlar PsA tedavisinde kullanılmaktadır. Anti TNF- $\alpha$  ajanların tiroid hormonları üzerine etkisi çok iyi bilinmemektedir. TNF-alfanın TSH düzeyine etkileri göz önüne alındığında, literatür verileri tartışmalıdır. Sıçanlarda ön hipofiz hücrelerinde yapılan in vitro çalışmalar, TNF-alfa ve İL-1'in doğrudan hipofiz bezine etki ederek TSH seviyesini düşürdüğünü göstermiştir<sup>18</sup>. Bu etki Kennedy ve arkadaşları tarafından yapılan benzer bir çalışmada tespit edilmemiştir<sup>19</sup>. Diez ve ark. 2002 yılında yaptıkları bir çalışmada TNF-alfa aktivasyonunun tiroid bozukluğu olan hastalarda önemini göstermiştir. TNF-alfa düzeyinin hipo / hipertiroidi hastalarında normal popülasyona göre daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. TNF- $\alpha$  ekspresyonunun, otoimmün tiroid hastalığı olan hastalarda da arttığı gösterilmiştir ve bu nedenle TNF-a inhibitörleri ile tedavinin, muhtemelen tiroid otoimmün durumunu da etkileyebileceği düşünülmüştür<sup>20</sup>.

Çalışmamızda psöriatik artrit hastalarında tiroid hastalığı sıklığını ve anti TNF- $\alpha$  tedavisinin buna etkisini araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

2010-2012 yılları arasında İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji polikliniğine başvuran CASPAR (Classification Criteria For Psoriatic Arthritis) sınıflamasına göre psöriatik artrit tanısı almış 66 (43 kadın, 23 erkek) hasta, 35 (25 kadın, 10 Erkek) sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Kontrol grubu; psöriatik artrit dahil kronik hastalığı olmayan kişilerden oluşmaktaydı. Kontrol grubu seçilirken yaş ortalamasının hasta grupla benzer olmasına dikkat edildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; 18 yaşından büyük olmak, CASPAR sınıflamasına göre PsA tanısı alıp tedavi alıyor olmak olarak belirlendi. Tiroid hastalığına yol açacak sekonder nedeni (radyasyon maruziyeti, ilaçlar...) olan 13 hasta çalışma dışında tutuldu. Bu çalışma İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi tıbbi etik kurul tarafından onaylanmış, tüm hastalar ve kontrol grubu çalışmaya katılmadan önce aydınlatılmış onam vermişlerdir.

## İşlemler

Hastaların tiroid testleri değerlendirildi. Endokrin uzmanı tarafından hastalara ve kontrol grubuna tiroid ultrasonografisi yapıldı. Psöriatik artrit hastalarının 38 tanesi temel etkili tedavi (Grup 1: Methotraxate), 28 tanesi anti TNF-  $\alpha$  tedavi (Grup 2:) almaktaydı. Grup 3 ise kontrol grubundan oluşturuldu.

Tiroid durumu: Enzim immün assay ile ölçülen fT3(2,3-4,2 pg/ml), fT4 (0,74-1,52ng/ml), TSH (0,35-5,5uU/ml) ve siemens immün assay sistemine göre ölçülen TPO, ATg (60U/ml üzerindeki değerler otoimmün tiroid hastalıkları açısından pozitif olarak kabul edildi) kullanıldı. Hastalarda tiroid durumu ise : ötiroid; TSH,fT4,fT3 normal aralıkta, hipotiroidi; TSH>5,50 Uu/ml ve fT4<0,74 ng/ml ve hipertiroidi; TSH<0,35 IU/ml ve fT4>1,52 ng/ml olarak belirlendi. TSH<0,35 IU/ml, fT4 ve fT3 normal aralıkta olan hastalar 'subklinik hipertiroidi' olarak, TSH>5,5 IU/ml, fT4 ve fT3 normal aralıkta hastalar da 'subklinik hipotiroidi' olarak kabul edildi.

Tiroid ultrasonografisi (USG); Logic C3(GE Medikal sistem, Milwaukee, USA) ekipmanları ile 8,5-23 mHz'de çalışan lineer transduser ile yapıldı. Sonografik muayene sırasında; tiroid parankim

ekojenitesi, nodül formasyon varlığı, nodülün eko yapısı (kistik, slid, miks), nodülün ekojenitesi, nodülün kenar özellikleri(iyi sınırlı,düzensiz,bulanık), nodülde kalsifikasyon varlığı gibi parametreler dikkatlice değerlendirildi.

Sonografik değerlendirmeden sonra; >10 mm üzerindeki tüm nodüller ve şüpheli görünümü olan nodüllerden deneyimli endokrinologlar tarafından USG eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapıldı. Aspirasyon veya sitosantrifüj sonrası materyaller May-Grunwald-Giemsa ve papanicolaou boyaları ile boyandı. Sitolojik örnek deneyimli sitopatologlar tarafından değerlendirildi ve benign, malign, şüpheli olarak sınıflandırıldı. En az on folliküler hücre içeren grup veya folliküler hücrelerin 6 yada daha fazla kümeli halde bulunduğu örnekler yeterli olarak tanımlandı. Benign sitolojili olgular; nodül hacminde ve klinik değişiklik için altı ayda bir USG ve klinik takip yapıldı. Nodülün büyümesi durumunda maligniteyi ekarte etmek için ikinci İİAB yapıldı. Bütün malign ve şüpheli sitoloji gelen hastalara cerrahi yapıldı.

## İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 23.0 paket programı kullanılmıştır. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak verilmiştir. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edilmiş, parametrik dağılım gösteren değişkenler için Student T testi, parametrik dağılım göstermeyen değişkenler için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İki den fazla grup ortalamasının karşılaştırılmasında tek yönlü ANOVA testi kullanılmıştır. P değerinin < 0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmamıza 66 PsA hastası ve 35 kontrol hastası dahil edildi. 66 PsA hastasının 38 tanesi DMARD tedavisi alırken, 28 tanesi anti-TNF-alfa tedavisi alıyordu. Tüm grupların yaş, demografik verileri, hastalık süreleri, tiroid otoantikör ve tiroid nodul bulguları Tablo 1'de verildi. Grup 1(DMARD tedavisi alan)'de ortalama yaş 43.94±9.81, grup 2 (anti-TNF-alfa tedavi alan)'de ortalama yaş 42.25±11.48, grup 3 (kontrol grubu)'de ortalama yaş 40.52±8.34 olarak bulundu. Gruplar arasında yaş, açısından anlamlı fark görülmedi (p>0.05).

**Tablo 1. Hastaların ve kontrol grubunun demografik ve tiroid verileri**

	DMARD alan PsA hastaları (n:38)	Anti TNF- $\alpha$ alan PsA hastaları (n:28)	Kontrol grubu (n:35)
Ortalama yaş	43.94 $\pm$ 9.81	42.25 $\pm$ 11.48	40.52 $\pm$ 8.34
Kadın/Erkek	25/13	18/10	25/10
Ortalama Psöriazis Süresi	76.4 $\pm$ 81.2	69.9 $\pm$ 34.8	-
OrtalamaPsöriatik Artrit Süresi	37.7 $\pm$ 4.04	50.7 $\pm$ 30.6	-
Tiroid nodülü olan hasta sayısı	20	5	3

Grup 1 ve grup 2 anti-TPO ortalamaları (sırasıyla 121,35 $\pm$ 1.13 ve 38.25 $\pm$  15.88) ile ATg ortalamaları arasında anlamlı farklılık (68.48 $\pm$ 8.35; 27.33 $\pm$ 1.48) saptandı (p<0.05). Grup 1 anti-TPO ve ATg ortalamaları grup 2 'den anlamlı olarak yüksekti (Tablo 2). Grup 1 ve grup 3 anti TPO ortalamaları (sırasıyla 121,35 $\pm$ 1.13; 51.94 $\pm$ 33.55) ve ATg ortalamaları arasında anlamlı farklılık (68.48 $\pm$ 8.35; 37.62 $\pm$  2.12) saptandı (p<0.05). Grup 1 anti- TPO ve ATg ortalamaları grup 3 'den anlamlı olarak yüksekti (Tablo 2). Grup 2 ve grup 3 anti TPO ortalamaları

(sırasıyla 38.25 $\pm$ 15.88; 51.94 $\pm$ 33.55) ve anti Tg ortalamaları arasında da anlamlı farklılık (27.33 $\pm$ 1.48; 37.62 $\pm$  2.12) saptandı(p<0.05). Grup 2 anti-TPO ve ATg ortalamaları grup 3 'den anlamlı olarak düşüktü (Tablo 2). Grup1'de 38 hastanın 20'sinde, grup 2'de 28 hastanın 5'inde, grup 3'de 35 hastanın 3'ünde tiroid nodülü tespit edildi. Grup 1 de;1 hastada subklinik hipotroidi, 1 hastada subklinik hipertroidi, 1 hastada klinik hipotroidi, Grup 2 de; 1 hastada subklinik hipotroidi, 1 hastada klinik hipotroidi, Grup 3 de; 1 hastada subklinik hipotroidi saptandı.

**Tablo 2. Grupların anti-TPO ve Atg ortalamaları**

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Anti TPO ortalamaları	121,35 $\pm$ 1.13	38.25 $\pm$ 15.88	51.94 $\pm$ 33.55
ATg ortalamaları	68.48 $\pm$ 8.35	27.33 $\pm$ 1.48	37.62 $\pm$ 2.12
	*p<0,05	**p<0,05	

\*Grup 2 ve 3 e göre anlamlı yüksek; \*\* Grup 3 e göre anlamlı düşük

## TARTIŞMA

Psoriasis, kronik, immün aracılı bir inflamatuvar dermatolojik hastalıktır. Bazı epidemiyolojik çalışmalarda, psoriatik artrit, miyokard enfarktüsü, inme, kronik böbrek hastalığı ve üveit gibi bazı inflamatuvar komorbiditelerin eşlik ettiği bildirilmiştir<sup>21</sup>. Psoriasis ile otoimmün hastalıkların birlikteliği nadir değildir. Bir otoimmün tiroid hastalığı olan Hashimoto'nun tiroiditi (HT), tiroid bezinin lenfositik infiltrasyonu sonucu hasarlanması ve serum ATg ve anti-TPO otoantikörlerinin varlığı ile karakterize bir hastalıktır<sup>22</sup>. HT'nin Sjögren sendromu (SjS)<sup>23,24</sup>, sistemik lupus eritematozus (SLE)<sup>24-26</sup> ve romatoid artrit (RA)<sup>27</sup> gibi pek çok sistemik otoimmün hastalıkla ilişkili olduğu bilinmesine rağmen psoriasis için de benzer bir ilişkinin olup olmadığı çok net değildir. Bununla birlikte psoriasis ile tiroid hastalığı arasındaki ilişkiyi inceleyen sınırlı sayıda çalışma vardır. Tayvan'da bir kesitsel çalışmada, psoriasis hastalarında hipertiroidizm (prevalans oranı 1.28, % 95 güven

aralığı [CI] 1.07-1.53) ve hipotiroidi (prevalans oranı 1.33, % 95 CI 1.05-1.70) için artmış bir prevalans bildirilmiştir<sup>27</sup>. Bir Avrupa vaka kontrol çalışmasında ise psoriasis ve otoimmün tiroid hastalıkları arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir<sup>28</sup>.

Psoriatik artrit (PsA), psoriasis ile ilişkili inflamatuvar bir artrittir. Başlangıçta romatoid artrit bir değişkeni olarak kabul edilmesine rağmen, psoriatik artrit ayrı bir klinik varlık olarak ortaya çıkmıştır. PsA değişken bir klinik tabloya sahiptir ve Ps hastalarının yaklaşık % 30'unda görülür<sup>29</sup>. Psoriatik artritli (PsA) hastalarda tiroid otoimmünitesi (TA) ve disfonksiyonunun (TD) prevalansı ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. İlk sistematik çalışmada Bianchi ve ark. 52 kontrol grubu ve 42 PsA'lı hastada tiroid volümü ve fonksiyonu ve anti-mikrozom ve ATg prevalansına bakılmıştır. Bu çalışmada ultrasonda ölçülen ortalama tiroid hacmi kontrollere kıyasla artmıştır. PsA'lı hastalarda, anti-mikrozom antikörlerinin prevalansı artmış olup; tiroid tutulumu aktif hastalığı olan hastalarla sınırlı saptanmıştır. Bu

sonuçlar PsA hastalarında anlamlı bir tiroid tutulumu olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, çalışma temel olarak retrospektif bir çalışmadır ve hastaların seçim kriterleri belirtilmemiştir<sup>30</sup>. Fallahi ve arkadaşları 2017 yılında yaptıkları bir çalışmada, kontrol grubuna göre geniş bir PsA hasta grubunda tiroid disfonksiyonu (TDF) yeni klinik ve subklinik vakaların görülme sıklığını değerlendirmeyi amaçlamıştır. TDF'li PsA hastaları çalışmadan çıkarılmış; 97 PsA'lı hasta ve 92 kontrol hastası yeni gelişen tiroid disfonksiyonu açısından ortalama 74 ay takip edilmiştir. Yeni gelişen hipotiroidizm, TDF, pozitif anti-TPO, özellikle hiperekoik bir tiroid paterninin ortaya çıkması özellikle PsA'lı kadın hastalarda kontrollere göre daha belirgin olarak arttığı izlenmiştir<sup>31</sup>.

Antonelli ve arkadaşları, PsA'lı kadın hastalarda hipoeoik tiroid ve subklinik hipotiroidizm olan gruptaki anti-TPO düzeylerinin, kontrol grubundaki kadınlardan anlamlı olarak daha sık olduğunu ve sıklığının, RA'lı hastalardakine benzer olduğunu göstermiştir. Pozitif anti-TPO titreleri ve hipoeoik bir tiroid, PsA ve RA'lı erkeklerde de kontrollere göre daha sık bulunmuştur. Subklinik hipertiroidizm, tiroid nodülleri ve tiroid büyümesi prevalansı 3 grup arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Sonuçta, PsA'lı erkek ve kadınlarda genel popülasyona göre anlamlı derecede yüksek tiroid otoimmünitesi (pozitif anti-TPO, hipoeoik tiroid) varlığı gösterilmiştir<sup>32</sup>. Bu sonuçlara benzer şekilde çalışmamızda; otoimmün tiroid hastalığı sıklığı hasta grubunda kontrol grubundan daha yüksek bulundu. Grup 1 ve 2'deki ortalama anti-TPO değerleri ( $121.35 \pm 1.13$ ;  $38.25 \pm 15.88$ ) ve ATg değerleri ( $68.48 \pm 8.35$ ;  $27.33 \pm 1.48$ ) arasında anlamlı farklılıklar gözlemlendi ( $p < 0.05$ ). Benzer şekilde, 1. ve 3. grupların ortalama anti-TPO değerleri ( $121.35 \pm 1.13$ ;  $51.94 \pm 33.55$ ) ve ATg değerleri ( $68.48 \pm 8.35$ ;  $37.62 \pm 2.12$ ) arasında da anlamlı farklar mevcuttu ( $p < 0.05$ ). 2. ve 3. grupların ortalama anti-TPO değerleri ( $38.25 \pm 15.88$ ;  $51.94 \pm 33.55$ ) ve ATg değerleri ( $27.33 \pm 1.48$ ;  $37.62 \pm 2.12$ ) arasında da anlamlı fark vardı ( $p < 0.05$ ). Ayrıca çalışmamızdaki gruplarda tiroid nodül varlığına bakıldığında; grup 1'de 20, grup 2'de 5, grup 3'te 3 olguda tiroid nodülü görüldü. Bu bulgularla tiroid nodülü en sık grup 1'de gözlemlendi ( $p < 0.05$ ).

PsA'da, Th1 immün baskınlığı, hastalığın ilk aşamalarında gösterilmiştir. CXCL10 (prototip Th1 kemokin), psoriasis ve PsA patogeneğinde belirleyicidir. Psöriasisin ilk evresinde Th1 immün yanıtla birlikte yüksek sirkülasyonlu CXCL10 Seviyesi

izlenirken; CXCL10 seviyeleri uzun süren psoriasiste azalır<sup>33</sup>. Ayrıca, psoriatik hastalarda dolaşımdaki CXCL10 seviyeleri AITD varlığında daha yüksektir ( $P < 0.05$ )<sup>34,35</sup>. Yukarıda belirtilen hem PsA hem de AITD'nin ilk evrelerinde Th1 immün baskınlık profili, ortak, çevresel ve genetik koşulların etkisi altında, otoimmün başlangıcının patogenetik temeli olabilir. Psöriasisite TNF- $\alpha$  dahil proinflamatuvar sitokinlerin düzeyi artmıştır. Konvansiyonel tedaviye zayıf yanıt veren orta ile şiddetli formlar için, terapideki bir sonraki adım, çoğu TNF- $\alpha$  antagonisti olarak görev yapan biyolojik ajanlardır. Bu ilaçlar, TNF-alfanın reseptörleri ile etkileşimini antagonize eder ve bu proinflamatuvar sitokinin inhibisyonuna yol açar. Anti-TNF  $\alpha$  tedavisi PsA tedavisinde başarıyla kullanılır<sup>36</sup>. Anti-TNF- $\alpha$  tedavisinin tiroid disfonksiyonu üzerindeki etkisi kesin olarak bilinmemekle birlikte, Allanore ve ark.<sup>37</sup> aktif RA için anti-TNF alfa (etanersept) ile tedavi edilirken geçici hipertiroidizm gelişen 37 yaşında bir kadını ve van Lieshout ve ark.<sup>38</sup> aktif RA için anti-TNF alfa (Adalimumab) ile tedavi edilirken Graves hastalığı olan 70 yaşındaki bir kadını bildirmişlerdir. Chen ve ark. TNF $\alpha$ 'nın deneysel granüloamatöz otoimmün tiroiditlerdeki çalışmalarında; anti-TNF'yi 19, 21 ve 48. günlerde uygulayarak etkisini araştırmıştır. Tiroid lezyonlarının 48. günde anti-TNF tedavisi ile gerilediğini tespit etmişler ve bu bulgu ile, anti-TNF'nin bir tedavinin apoptoz ve proinflamatuvar sitokin sekresyonunu düzenleyerek inflamasyonu ve fibroziyi baskıladığı sonucuna varmışlardır<sup>39</sup>. Tarhan ve arkadaşlarının bir çalışmasında, ankilozan spondilitli (AS) 108 hastada tiroid tutulum sıklığı ve tiroid disfonksiyonu retrospektif olarak değerlendirilmiştir (M / F = 81/27). Üç hastada subklinik hipertiroidi ve iki hastada subklinik hipotiroidi saptanmıştır. Bu beş hastanın hepsi sulfasalazin tedavisini aldığı tespit edilmiştir. Anti-TNF tedavisi alan hasta grubunda tüm hastalar ötiroidik olup; tiroid fonksiyon bozukluğu kaydedilmemiştir. Tiroid nodülü, anti-TPO ve ATg pozitifliği sıklıkları sırasıyla %27 (29/108), % 29 (32/108) ve % 11 (12/108) olarak bildirilmiştir. Otoimmün tiroid hastalığı sıklığının, tüm AS hasta grubunda, literatürde bildirilenden daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır<sup>40</sup>. Başka bir çalışmada RA'lı hastalara 6 ay boyunca adalimumab tedavisi verilmiş ve anti-TNF'nin bir tedavinin hipotiroidi hastalarında tiroid fonksiyon bozukluğunu iyileştirdiği tespit edilmiştir<sup>41</sup>. Sabugo ve ark. akne, sinovit, hiperostoz, püstüloz (SAPHO sendromu) ve hipotiroidi belirtileri olan bir hastada anti-TNF

tedavisi ile tiroid hormon replasmanında yüksek doz ihtiyacını azaltabildiklerini göstermiştir<sup>42</sup>.

Bizim çalışmamızdaki anti-TNF  $\alpha$  tedavisinin tiroid disfonksiyonu üzerine etkisine bakıldığında ise; 101 hastanın (kadın / erkek (F / M) 68/33) verileri analiz edildi. 28 hasta anti-TNF  $\alpha$ , 38 hasta (F / M 12/52) konvansiyonel tedaviler [DMARD] alıyordu. Anti-TNF  $\alpha$  tedavisi alan hasta grubunda (Grup 2) sağlıklı kontrol grubuna (Grup 3) ve diğer ilaç alan hastalara [DMARD] (Grup 1) ( $p < 0.05$ ) göre otoimmün tiroid hastalığı sıklığı daha düşük bulundu. Ayrıca DMARD alan PsA hastalarında; otoimmün tiroid hastalıkları kontrol grubundan daha sık görüldü ( $p < 0.05$ ). Tiroid otoimmünitesinin yanı sıra, tiroid fonksiyon testleri de araştırıldı ve 1 hastada subklinik hipotiroidi, 1 hastada subklinik hipertiroidi ve 1 hastada klinik hipotiroidi DMARD alan grup 1'de tespit edildi. Anti-TNF alfa alan grup 2'de 1 hastada subklinik hipotiroidi ve 1 hastada klinik hipotiroidi tespit edildi. Kontrol grubu 3'te, sadece 1 kişide subklinik hipotiroidizm hastası tespit edildi. Çalışmamızın kısıtlılıklarına bakıldığında ise; tek merkezli olması, retrospektif olması ve az sayıda hasta içermesiydi.

Sonuç olarak; otoimmün tiroid bozuklukları PsA'lı hastalarda sağlıklı popülasyondan sık görülmektedir. Bu yüzden PsA'lı hastalarda tiroid fonksiyon testleri, anti-TPO testi ve tiroid ultrasonu klinik değerlendirmenin bir parçası olarak yapılmalıdır. Ayrıca çalışmamızda DMARD alan PsA hastalarında, anti-TNF- $\alpha$  tedavisi alan hastalardan daha sık otoimmün tiroid bozuklukları görüldü. Bu durum tiroid bozukluklarının patogenezinde TNF- $\alpha$ 'dan kaynaklanabileceğini düşündürdü. Bu etkiyi daha iyi anlayabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Yazar Katkıları:** Çalışma konsepti/Tasamı: ÜK, EFT, GO; Veri toplama: ÜK, EFT, GO; Veri analizi ve yorumlama: ÜK, EFT, GO; Yazı taslağı: ÜK, EFT, GO; İçeriğin eleştirel incelenmesi: ÜK, EFT, GO; Son onay ve sorumluluk: ÜK, EFT, GO; Teknik ve malzeme desteği: ÜK, EFT, GO; Süpervizyon: ÜK, EFT, GO; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

**Etik Onay:** Bu çalışma İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi tıbbi etik kurulu tarafından onaylanmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Author Contributions:** Concept/Design : ÜK, EFT, GO; Data acquisition: ÜK, EFT, GO; Data analysis and interpretation: ÜK, EFT, GO; Drafting manuscript: ÜK, EFT, GO; Critical revision of manuscript: ÜK, EFT, GO; Final approval and accountability: ÜK, EFT, GO; Technical or material support: ÜK, EFT, GO; Supervision: ÜK, EFT, GO; Securing funding (if available): n/a.

**Ethical Approval:** This study was approved by the medical ethics committee of İzmir Atatürk Training and Research Hospital.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support

## KAYNAKLAR

- Gladman DD, Antoni C, Mease P, D O Clegg, P Nash. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:14-7.
- Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1387-94
- Wright V, Moll JM. Psoriatic arthritis. *Bull Rheum Dis.* 1971;21:627-32.
- Queiro-Silva R, Torre-Alonso JC, Tinturé-Eguren T, López-Lagunas I. A polyarticular onset predicts erosive and deforming disease in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:68-70.
- Brockbank J, Gladman D. Diagnosis and management of psoriatic arthritis. *Drugs.* 2002;62:2447-57.
- Gladman DD. Toward unravelling the mystery of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 1993;36:881-4.
- Espinoza LR, Aguilar JL, Espinoza CG, Cuéllar ML, Scopelitis E, Silveira LH. Fibroblast function in psoriatic arthritis. I. Alteration of cell kinetics and growth factor responses. *J Rheumatol.* 1994;21:1502-6.
- Fraser A, Fearon U, Reece R, Emery P, Veale DJ. Matrix metalloproteinase 9, apoptosis and vascular morphology in early arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2024-8.
- Ritchlin C, Haas-Smith SA, Schwartz E. Osteoclast precursors are markedly increased in the peripheral blood of psoriatic arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2001;44:325.
- Espinoza LR, Jara LJ, Espinoza CG, Silveira LH, Martínez-Osuna P, Seleznick M. There is an association between human immunodeficiency virus infection and spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997;18:257-66.
- Harvey AR, Champe CP. Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry, 4th Edition. Philadelphia, PA, LWW, 2007.
- Michalek K, Morshed SA, Latif R, Davies TF. TSH receptor autoantibodies. *Autoimmun Rev.* 2009;9:113-6.
- Biró E, Szekanecz Z, Cziráj L, Dankó K, Kiss E, Szabó N et al. Association of systemic and thyroid autoimmune diseases. *Clin Rheumatol.* 2006;25:240-245.
- Scofield RH, Bruner GR, Harley JB, Namjou B. Autoimmune thyroid disease is associated with a diagnosis of secondary Sjögren's syndrome in familial systemic lupus. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:410-3.
- Boey ML, Fong PH, Long PH, Lee JSC, Ng WY, Thai AC. Autoimmune thyroid disorders in SLE in Singapore. 1993;2:51-4.
- El-Sherif WT, El Gendi SS, Ashmawy MM, Ahmed HM, Salama MM. Thyroid disorders and autoantibodies in systemic lupus erythematosus and

- rheumatoid arthritis patients. *Egypt J Immunol*. 2004;11:81–90.
17. Goh KL, Wang F. Thyroid disorders in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1986;45:579–83.
  18. Wassen FW, Moerings EP, Van Toor H, De Vrey EA, Hennemann G, Everts ME. Effects of interleukin-1 beta on thyrotropin secretion and thyroid hormone uptake in cultured rat anterior pituitary cells. *Endocrinology*. 1996;137:1591–8.
  19. Kennedy JA, Wellby ML, Zotti R. Effect of interleukin-1 beta, tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 on the control of thyrotropin secretion. *Life Sci*. 1995;57:487–501.
  20. Diez JJ, Hernanz A, Medina S, Bayon C, Iglesias P. Serum concentrations of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and soluble TNF-alpha receptor p55 in patients with hypothyroidism and hyperthyroidism before and after normalization of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57:515–21.
  21. Tsai TF, Lee CH, Huang YH, Chi CC, Chang YT, Wong TW. Taiwanese Dermatological Association consensus statement on management of psoriasis. *Dermatol Sin*. 2017;35:66–77.
  22. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med*. 1996;335:99–107.
  23. Pérez B, Kraus A, López G, Cifuentes M, Alarcón-Segovia D. Autoimmune thyroid disease in primary Sjogren's syndrome. *Am J Med*. 1995;99:480–4.
  24. Scofield RH. Autoimmune thyroid disease in systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 1996;14:321–30.
  25. Chan AT, Al-Saffar Z, Bucknall RC. Thyroid disease in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2001;40:353–4.
  26. Pyne D, Isenberg DA. Autoimmune thyroid disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:70–2.
  27. Tsai TF, Wang TS, Hung ST, Tsai PI, Schenkel B, Zhang M et al. Epidemiology and comorbidities of psoriasis patients in a national database in Taiwan. *J Dermatol Sci*. 2011;63:40–6.
  28. Vassilatou E, Papadavid E, Papastamatakis P, Alexakos D, Koumaki D, Katsimbri P et al. No association of psoriasis with autoimmune thyroiditis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:102–6.
  29. Durham LE, Taams LS, Kirkham BW. Psoriatic arthritis. *Br J Hosp Med*. 2016;77:102–8.
  30. Bianchi G, Marchesini G, Zoli M, Falasconi MC, Iervese T, Vecchi F et al. Thyroid involvement in chronic inflammatory rheumatological disorders. *Clin Rheumatol*. 1993;12:479–84.
  31. Fallahi P, Ferrari SM, Ruffilli I, Elia G, Miccoli M, Sedie AD et al. Increased incidence of autoimmune thyroid disorders in patients with psoriatic arthritis: a longitudinal follow-up study. *Immunol Res*. 2017;65:681–6.
  32. Antonelli A, Delle Sedie A, Fallahi P, Ferrari SM, Maccheroni M, Ferrannini E et al. High prevalence of thyroid autoimmunity and hypothyroidism in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2006;33:2026–8.
  33. Ferrari SM, Ruffilli I, Colaci M, Antonelli A, Ferri C, Fallahi P. CXCL10 in psoriasis. *Adv Med Sci*. 2015;60:349–54.
  34. Antonelli A, Fallahi P, Delle Sedie A, Ferrari SM, Maccheroni M, Bombardieri S et al. High values of Th1 (CXCL10) and Th2 (CCL2) chemokines in patients with psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27:22–7.
  35. Antonelli A, Fallahi P, Delle Sedie A, Ferrari SM, Maccheroni M, Bombardieri S et al. High values of alpha (CXCL10) and beta (CCL2) circulating chemokines in patients with psoriatic arthritis, in presence or absence of autoimmune thyroiditis. *Autoimmunity*. 2008;41:537–40.
  36. Tan JK, Aphale A, Malaviya R, Sun Y, Gottlieb AB. Mechanisms of action of etanercept in psoriasis. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2007;12:38–45.
  37. Allanore Y, Bre´mont C, Kahan A, Menke` CJ. Transient hyperthyroidism in a patient with rheumatoid arthritis treated by etanercept. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19:356–7.
  38. Van Lieshout AW, Creemers MC, Radstake TR, Elving LD, Van Riel PL. Graves' disease in a patient with rheumatoid arthritis during treatment with anti-tumor necrosis factor-alpha. *J Rheumatol*. 2008;35:938–9.
  39. Chen K, Wei Y, Sharp GC, Braley-Mullen H. Decreasing TNF-alpha results in less fibrosis and earlier resolution of granulomatous experimental autoimmune thyroiditis. *J Leukoc Biol*. 2007;81:306–14.
  40. Tarhan F, Oruk G, Niflioglu O, Ozer S. Thyroid involvement in ankylosing spondylitis and relationship of thyroid dysfunction with anti-TNF treatment. *Rheumatol Int*. 2013;33:853–7.
  41. Raterman HG, Jamnitski A, Lems WF, Voskuyl AE, Dijkmans BA, Bos WH et al. Improvement of thyroid function in hypothyroid patients with rheumatoid arthritis after 6 months of adalimumab treatment: a pilot study. *J Rheumatol*. 2011;38:247–51.
  42. Sabugo F, Liberman C, Niedmann JP, Soto L, Cuchacovich M. Infliximab can induce a prolonged clinical remission and a decrease in thyroid hormonal requirements in a patient with SAPHO syndrome and hypothyroidism. *Clin Rheumatol*. 2008;27:533–5.