

Primer Biliyer Kolanjit Hastalarında Tiroid Otoimmünitesinin Değerlendirilmesi

Assesment Of Thyroid Autoimmunity In Primary Biliary Cholangitis Patients

Sezgin Vatansever¹, Zehra Betül Paköz², Süleyman Günay³,
Altay Kandemir⁴, Belkis Ünsal¹

¹ Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İzmir

² Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İzmir

³ Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İzmir

⁴ Adnan Menderes Üniversitesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Aydın

Yazışma Adresi / Correspondence:

Zehra Betül Paköz

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Konak-İzmir

T: +90 505 525 05 09 E-mail: betulpakoz@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 17.04.2018 Kabul Tarihi / Accepted : 28.07.2018

Öz

Amaç Primer biliyer kolanjit (PBK) sıklıkla diğer otoimmün hastalıklarla, özellikle de otoimmün tiroit hastalığı ile ilişkilendirilmektedir. Çalışmalar, otoimmün tiroit hastalığı ve anti-tiroit antikorlarının prevalansının PBK'de %14-24 olduğunu göstermiştir. Bu çalışmanın amacı, PBK'li hastalarda eşlik eden tiroit otoimmünitesini ve diğer tiroit hastalıklarını araştırmaktır. (**Sakarya Tıp Dergisi, 2018, 8(3):511-517**)

Gereç ve Yöntem Bu kesitsel ve tanımlayıcı çalışma, Haziran 1999 ile Aralık 2017 tarihleri arasında üçüncü basamak gastroenteroloji bölümünde tedavi edilen 263 PBK hastasının tıbbi dosyalarından alınan verilere dayanmaktadır. Tiroit otoimmünitesi, normal aralığın üzerinde anti TPO ve/veya anti TG şeklinde tanımlanmaktadır. Otoimmün tiroit hastalığı olan ve olmayan PBK hastalarının klinik özellikleri ve laboratuvar bulgularındaki farklılıklar kaydedilmiştir.

Bulgular Tiroit otoimmünitesi, serimizdeki 80 hastada (%30.4) saptandı. Hashimato tiroiditi 47 hastada tespit edildi. Otoimmün tiroit hastalığı olan grupta hipertiroidi olan iki hastanın birinde Graves hastalığı, diğerinde ise Hashimato hastalığı olduğu belirlendi. Otoimmün dışı tiroit hastalıkları grubunda 19 hasta mevcuttu. Bu hastaların 15'inde multinodüler guatr, 3'ünde toksik tiroit nodül ve bir hastada tiroit kanseri vardı. Otoimmün dışı tiroit hastalığı grubunda 9 hastada hipertiroidi saptandı. Hipertiroidi olan hastaların 3'ünde toksik tiroit nodülü, 1'inde akut tiroitit ve 5'inde diğer tiroit hastalıkları mevcuttu. Toksik tiroit nodülü olan bir hastada tiroit papiller mikrokarsinom olduğu saptandı. Aşkar tiroit hastalığı olmayan anti-tiroit antikorları pozitif olan 9 hasta mevcuttu. Çok değişkenli regresyon analizinde ANA pozitifliği olması (OR 1.8, 95% CI 1.04-3.28; p<0.036) tiroit otoimmünitesi için bir risk faktörü olduğu saptandı.

Sonuç Tiroit otoimmünitesi, PBK hastalarında sıklıkla görülmektedir. PBK'li hastaların tiroit otoimmünitesi açısından taranması gerekir.

Anahtar Kelimeler Primer biliyer kolanjit; tiroit otoimmünitesi

Abstract

Objective PBC is frequently associated with other autoimmune diseases, especially with auto-immune thyroid disease. Studies showed 14-24% prevalence of autoimmune thyroid disease and anti-thyroid antibodies vary considerably in primary biliary cholangitis (PBC). The aim of the present study was to investigate thyroid autoimmunity in patients with PBC. (**Sakarya Med J, 2018, 8(3):511-517**).

Materials and Methods This study was based on data derived from the medical files of 263 consecutive PBC patients treated in the gastroenterology department of our tertiary care center between June 1999 and Aug 2017. Thyroid autoimmunity was defined as Anti TPO and/or Anti TG above the normal range. The differences in clinical features and laboratory findings of PBC patients with and without autoimmune thyroid disease were documented.

Results The average age was 55.0±12.4 (28-84) and 244 (92.7%) patients were female. Thyroid autoimmunity was evident in 80 patients (30.2 % of our series). There were 19 patients in non- autoimmune thyroid diseases group, 15 patients with multinodular goiter, 3 patients with toxic thyroid nodule and one patient with thyroid cancer. We found 9 hyperthyroid patients in non-thyroid autoimmunity group, 3 patients with toxic thyroid nodule, one patient with acute thyroiditis and 5 patients with other thyroid diseases. One patient who had toxic thyroid nodule was determined as thyroid papillary microcarcinoma.

Conclusion Thyroid autoimmunity is frequently seen in PBC patients. There were no significant clinical parameters differences in our study. However, patients with PBC should be screened for thyroid disease.

Keywords primary biliary cholangitis, thyroid auto-immunity

Giriş

Primer biliyer kolanjit (PBK), küçük safra kanallarında hasarın eşlik ettiği, etiyojisi bilinmeyen, yavaş ilerleyen kolestatik granümatöz bir karaciğer hastalığıdır¹. PBK sıklıkla başka otoimmün hastalıklar ile ilişkilidir ve bunlardan en yaygın olanı otoimmün tiroid hastalığıdır (OİTH)^{2,3}. OİTH'nin tahmini prevalansı %5'tir ve klinik anlama sahip olmayan anti-tiroid antikorlarının prevalansı daha da yüksek olabilir^{4,5}. Tiroid otoimmünitesi (OİTH veya izole anti-tiroid antikor pozitifliği) ile diğer otoimmün bozukluklar arasındaki ilişki yaygın bir şekilde raporlanmıştır⁴. PBK'de tiroid hastalığının prevalansı %7.2 ila %14.4 arasında bildirilmiştir^{3,6-8} ve otoimmün tiroiditi insidansı %14.4-%23.8 bulunmuştur⁹⁻¹³. Eşzamanlı tiroid hastalığının varlığı ve klinik bulgularının, PBK hastalarının takibinde önemli klinik yansımaları olabilir¹⁴. Hipotiroidinin daha fazla yorgunluk ile ilişkili olduğu bilinmektedir.¹⁵ Diğer ekstrahepatik hastalıklar gibi tiroid fonksiyon bozukluğunun kontrolü de yaşam kalitesini önemli ölçüde artırabilir.

Bu çalışmada, PBK hastalarındaki tiroid otoimmünitesi ve özelliklerinin araştırılması amaçlandı.

Yöntem

Bu kesitsel ve tanımlayıcı çalışmada veriler, hastanemizde Haziran 1999 ile Aralık 2017 arasında takip edilen 263 PBK'lı hastanın hastane kayıtlarından elde edildi.

Tüm hastaların yaşı, hastalık süresi, tiroid bozuklukları öyküsü, ilişkili hastalıkları ve hastalık şiddetini içeren ayrıntılı bir öykü alındı. PBK'nin yorgunluk, kaşıntı ve sağ üst kadranda ağrısını içeren başlıca semptomlar yüzdesel olarak gruplandırıldı. Hastalar ekstrahepatik hastalık bulguları açısından sorgulandı. Hastalarda ekstrahepatik hastalık için pozitif bulgular bulunduğu takdirde ileri tetkikler yapıldı.

PBK tanısı üç kriterden ikisinin varlığı ile konuldu; >6 ay kolestatik karaciğer hastalığı laboratuvar bulguları olması, anti-mitokondriyal antikor pozitifliği ve karaciğer biyopsisinin PBK ile uyumlu olması¹⁴. Diğer kolestatik karaciğer hastalıkları olan hastalar çalışma dışı tutuldu. Hastaların 65'ine karaciğer biyopsisi yapılmadı. Aşkar siroz bulguları olan ve biyopsi yapılmayan 52 hastanın 12'sinde otoimmün tiroid hastalığı ve 40'ında otoimmün dışı tiroid hastalığı vardı. Histolojik evreleme Scheuer sınıflandırmasına göre yapıldı¹⁶.

Her hastaya ursodeoksikolik asit (10-15 mg/kg) verildi. Hastaların hiçbirinde alkol öyküsü yoktu. Bir hastada HBV enfeksiyonu da saptandı. Verileri yetersiz olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Tiroid stimulan hormon (TSH), tiroksin (T4) ve tiroid otoantikorları ((tiroglobulin antikorları (anti-TG) ve tiroid peroksidaz antikorları (anti-TPO)) tüm olgularda ölçüldü.

Serum TSH (normal aralık 0.4-5.5 mIU/L) ve serbest T4 (FT4) (normal aralık 0.89-1.72 ng/dl) ölçümleri için kemilüminesans immünometrik tayin kullanıldı. TSH için referans aralık 0.01 mIU/L ila 250 mIU/L alınmıştır. Tiroid antikorları direkt RIA sistemi ile ölçülmüştür (normal aralık anti-TPO<57 IU/ml, anti-TPO için referans aralık 0-1300 mIU/L; normal aralık anti-TG<60 IU/ml, anti-TG için referans aralık 0-500 mIU/L). Ig M, nefelometrik teknik kullanılarak ölçülmüştür (normal aralık Ig M <304 mg/ml). ANA, AMA ve ASMA, indirekt immüno Floresan ile substrat olarak fare böbreği ve midesi kullanılarak ölçülmüştür. 1/40 üzeri titre pozitif kabul edilmiştir. Tüm otoantikor testleri

kurumumuzda aynı laboratuvar tarafından gerçekleştirilmiştir.

Tiroid otoimmünitesi, normalden yüksek Anti TPO ve/veya Anti TG olması şeklinde tanımlandı. Hashimoto tiroiditi (1) hipotiroidizm (TSH>4 mIU/L; (2) tespit edilebilir anti TPO ve/veya anti TG; (3) ve/veya ultrasonografik incelemede tiroidin ekojenitesinde azalma olması olarak tanımlandı 17 . Graves hastalığı tanısı hipertiroidizm ve klinik özellikler ile konuldu. Graves Hastalığı tanısı hipertiroidizm ve klinik özellikler ile doğrulanamadığı takdirde TSH reseptör antikoru bakıldı. Tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalara USG yapıldı 18.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS İstatistik 22 programı kullanılarak gerçekleştirildi. Hastaların kategorik dağılımları için Pearson Ki-kare testi ve Fisher kesin testi, bağımsız örnekler için Student T testi ve normal olmayan dağılımlar için Mann Whitney U testi kullanıldı. Bulgular, kategorik değişkenler için yüzde ve sıklık olarak ve sürekli değişkenler için, eğer değişken normal ise ortalama \pm std şeklinde verildi. Sapma değerleri, normal dağılım göstermedikleri takdirde ortanca (minimum - maksimum) değerler olarak gösterilmedi. Lojistik regresyon analizi ile tiroid otoimmünitesi için risk faktörleri belirlendi (%95 güven aralıkları ile). P değeri 0.05'in altında olduğunda istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamızda, tanı anında ortalama yaş 54.7 ± 12.5 (28-84) yıl saptandı. Hastaların 243'ü (%92.3) kadındı. Tiroid otoimmünitesi serimizdeki hastaların 80'inde (%30.4) saptandı. Semptomların analizi, demografik veriler ve laboratuvar verileri Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Hastaların demografik verileri ve serum analizleri.

Hastaların özellikleri	Tüm hastalar (n=263)	Tiroidotoimmünitesi olan hastalar (n=80)	Tiroid otoimmünitesi olmayan hastalar (n=183)	p*
Ortalama yaş	56.8 \pm 11.7	54.8 \pm 12.1	57.6 \pm 12.8	0.099
Tanı anında ortalama yaş	54.7 \pm 12.5	52.9 \pm 11.9	55.7 \pm 12.6	0.097
Cinsiyet (K/E)	243/20	77/3	167/16	0.212
TSH (uIU/ml)	1.7 (0.001-68)	2.4 (0.001-68)	1.6 (0.01-24)	0.003
FT4 (ng/dl)	1.11 \pm 0.27	1.07 \pm 0.3	1.13 \pm 0.24	0.078
Anti TPO (IU/ml)	43 (10-1300)	248 (19-1300)	28 (10-57)	<0.001
Anti TG (IU/ml)	23 (11-500)	66.5 (15-500)	15 (11-54)	<0.001
IgM	320 (51-1403)	267 (52-1160)	353.5 (51-1403)	0.036
Ig G (mg/dl)	1717 (200-4460)	1640 (200-4080)	1802 (941-4460)	0.263
Ig A (mg/dl)	252.5 (40-800)	246.5 (85-603)	254 (40-800)	0.819
Otoantikör				
AMA	88.0%	80.0%	86.8%	0.153
ANA	58.6%	70.1%	53.7%	0.014
ASMA	2.0%	1.4%	2.3%	0.616
PBK aşaması				
Erken evre (1 ve 2)	124 (%47.2)	42 (%52.5)	82 (%44,8)	0.284
İleri evre (3 ve 4)	74 (%28.1)	25 (%31,3)	49 (%26,8)	0.46
Biyopsi yapılmayan	65 (%24.7)	13 (%16.2)	52 (%28.4)	0.043

Hastaların özellikleri	Tüm hastalar (n=263)	Tiroidotoimmünitesi olan hastalar (n=80)	Tiroid otoimmünitesi olmayan hastalar (n=183)	p*
Otoimmün hastalık ile birliktelik	52 (%19.8)	16 (%20)	36 (%19.7)	0.951
Semptomlar				
Yorgunluk	72.9%	70.8%	73.8%	0.639
Kaşıntı	61.0%	56.9%	69.1%	0.393
Sağ üst kadranda ağrısı	36.1%	42.3%	33.1%	0.187

*Tiroid otoimmünitesi olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması
TSH: tiroid stimulan hormon, fT4: serbest tiroksin 4, anti-TPO: tiroid peroksidaz antikor, anti-TG: tiroglobulin antikor, Ig M: immünglobulin M, Ig G: immünglobulin G, Ig A: immünglobulin A, AMA: anti-mitokondriyal antikor, ANA: anti nükleer antikor, ASMA: anti düz kas antikor

Tiroid otoimmünitesi saptanan grupta tiroid hastalığı 52 hastada belirlendi. Hashimato tiroiditi 47 (%17.8) hastada bulundu. Hashimato tiroiditi, 47 hastanın 14'ünde (%29.7) PBK tanısı ile aynı zamanda veya sonrasında tespit edilirken, 32 hastada (%68) PBK teşhisinden önce saptandı. Tiroid otoimmünitesi saptanan ve hipertiroidisi olan iki hastanın birinde Graves hastalığı ve diğerinde Hashimato hastalığı vardı. Hastaların 28'inde ise herhangi bir tiroid hastalığı bulguları olmaksızın Anti-TPO ve veya Anti-TG pozitifliği saptandı.

Ondokuz hastada otoimmün dışı tiroid hastalığı saptandı. Bu hastaların 15'inde multi-nodüler guatr, 3'ünde toksik tiroid nodülü ve birinde tiroid kanseri saptandı. Toksik tiroid nodülü olan bir hastada ameliyat edildiğinde tesadüfi olarak tiroid papiller mikrokarsinom saptandı.

IgM düzeyleri tiroid otoimmünitesi olan grupta, olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşük bulundu (p=0.036).

Anti TPO ve anti TG pozitifliği, tiroid otoimmünitesi olan grupta, otoimmün dışı tiroid hastalığı olanlar grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptandı (95,9% & 0% ; p<0,001);(54,3% & 0% ; p<0,001).

Tiroid hastalıkları ve tiroid fonksiyonları Tablo 2'de gösterilmektedir.

	Tüm hastalar (n=263)	Tiroidotoimmünitesi olan hastalar (n=80)	Tiroid otoimmünitesi olmayan hastalar (n=183)	p*
Tiroid hastalığı				
Hashimato tiroiditi	47 (%17.8)	47 (%58.7)	0 (%0)	<0.0001
Graves hastalığı	1 (%0.4)	1 (%1.3)	0 (%0)	0.304
Multinodüler guatr	18 (%6.8)	3 (%3.8)	15 (%8.2)	0.288
Toksik nodül	4 (%1.5)	1 (%1.3)	3 (%1.5)	0.999
Tiroid kanseri	1 (%0.4)	0 (%0)	1 (%0.5)	0.999
Anti-TPO/Anti-TG pozitifliği	28 (%10.6)	28 (%35)	0 (%0)	<0.0001

	Tüm hastalar (n=263)	Tiroidotoimmünitesi olan hastalar (n=80)	Tiroid otoimmünitesi olmayan hastalar (n=183)	p*
Tiroid fonksiyonu				
Hipertiroidi	11 (%4.2)	2 (%2.5)	9 (%4.9)	0.512
Ötiroidi	208 (%79.1)	43 (%53.8)	165 (%90.2)	<0.0001
Hipotiroidi	44 (%16.7)	35 (%44.8)	9 (%4.9)	<0.0001
Anti-TPO: tiroid peroksidaz antikor, anti-TG: tiroglobulin antikor				

Tablo 3. PBK tanılı hastalarda tiroid otoimmünitesi üzerine etkili faktörlerin çoklu değişken analizi					
	B	p	Exp(B)	Eksp. (B) için %95 GA	
				Alt	Üst
Yaş	-0.013	0.222	0.987	0.966	1.008
ANA	0.614	0.036	1.848	1.041	3.283
Cinsiyet (kadın)	1.058	0.170	2.879	0.636	13.037
ANA: anti nükleer antikor					

Tartışma

Bizim çalışmamızda PBK'de tiroid otoimmünitesinin prevalansı %30.4, PBK'de Hashimoto tiroiditi'nin prevalansı %17.8 bulundu. Tiroid hastalıkları PBK'de en sık görülen ekstrahepatik tablolardan biridir. Çoğu, otoimmün tiroidit şeklinde görülmektedir. Tiroid otoimmünitesi, tiroid antijenlerine karşı tiroid antikorlarının, özellikle anti TG ve anti TPO'nun varlığında meydana gelmektedir. Sağlıklı popülasyonda bile tiroid hastalığı olmayan birçok bireyde pozitif anti TG ve anti TPO antikorların görülebileceği bildirilmiştir¹⁹. Çalışmalarda OİTH'nin prevalansı %5 civarındadır, fakat anti-tiroid antikorların varlığı %13 olarak saptanmıştır^{7,20}. Pozitif tiroid antikorları olan hastalar için aşikar hipotiroidizmin yıllık insidansı %2.9-5 bulunmuştur²¹. Başlangıç pozitif tiroid antikorları gelecekteki aşikar hipotiroidizm için erkeklerde 25 (%95 GA: 10-63) ve kadınlarda 8 (%95 GA: 5-15) kat artış olmaktadır²². Normal popülasyonda antikor pozitifliği yaş ile korele olduğu saptanmıştır²³.

Crowe ve arkadaşları, PBK hastalarının 25/95'inde (%26) pozitif tiroid antikorları bildirmişler⁶. Başka bir çalışmada, Floreani ve ark. PBK hastalarında tiroid hastalığı birlikteliğinin, Hashimoto tiroiditi olan 94 hasta (%10.2) dahil olmak üzere %16.3 (150/921) olduğunu bildirmişler²⁴. Watt ve arkadaşları 160 PBK hastasında 37 tiroid hastası saptamışlardır. Bu hastaların %43'ünde PBK saptanmadan önce tiroid hastalıkları gelişirken, %57 hastada PBK tanısı ile aynı zamanda veya tanı sonrasında tiroid hastalıkları saptanmıştır²⁵. Benzer şekilde başka bir çalışmada, otoimmün tiroid hastalığı PBK'li hastalarda %11.5 olarak bildirilmiştir².

Bazı çalışmalarda tiroid antikor varlığı infertilite, vasküloplasental komplikasyonlar, bazı kanser türleri, meme kanseri üzerinde pozitif prognostik etki ve yaşlı kadınlarda pozitif sağlık etkisi ile ilişkilendirilmiştir²⁷⁻³⁰. Diğer yandan başka bir çalışmada tiroid antikor, tiroit fonksiyonundan bağımsız olarak kemik kırığı artışı ile bağlantılı bulunmuştur^{31,32}. Çalışmamızda tiroid antikorları ile semptomlar ve ekstrahepatik manifestasyonlar arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Ortak otoimmün mekanizma nedeniyle, PBK'e eşlik eden çeşitli otoimmün hastalıklar bulunmuştur 33. Yakın zamanda tamamlanan GWAs, OİTH'de de baskın risk geni olan STAT4 ile PBK arasında anlamlı bir korelasyon bildirmiştir^{34,35}. Doğal veya adaptif immünitede görev alan genlerin poli-

morfizleriyle ilişkiler de bildirilmiştir. Adaptif immün sistemin önemli bir regülatörü olan T lenfosit antijeni 4'ün (CTLA-4) ve tümör nekroz faktörü'nün (TNF) allelik varyasyonları, farklı otoimmün hastalıklara yatkınlık ile ilişkilendirilmiş ve ayrıca PBK ile de ilişkili bulunmuştur^{36,37}.

Bizim çalışmamızda ekstrahepatik hastalık 55 (%20.1) hastada tespit edildi. Ekstrahepatik hastalık varlığı iki grup arasında anlamlı şekilde farklılık saptanmadı ($p=0.951$). Otoimmün hastalıkların kümelendiği bilinse de, Marina ve arkadaşları tiroid hastalığı gelişiminin, birey bazında veya kolektif ele alındığında, takip zamanında diğer otoimmün bozuklukların varlığıyla anlamlı ilişki içinde olmadığını bildirmiştir^{1,8,34}. Bir çalışmada, 8 ± 6.9 yıllık takip sırasında hastaların %61.2'sinde ekstrahepatik manifestasyonlar görülmüştür. Bunların %20.4'ünde Hashimoto tiroiditi bulunmuştur³. Watt ve arkadaşları, 84/160 (%53) PBK hastasında en az bir ek ekstrahepatik otoimmün durum olduğunu bildirmiştir²⁵. PBK'ye ekstrahepatik otoimmün hastalık ve tiroid otoimmünitesinin eşlik etmesi, kronik karaciğer hastalığı ile ilişkili komplikasyonları etkilememektedir^{3,24}.

Bizim çalışmamızda, tanı zamanında tiroid fonksiyon bozukluğu olanlar ve olmayanlar arasında yorgunluk semptomu açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.669$). Bu sonuç subklinik hipotiroid hastalarından veya tiroid fonksiyon bozukluğu için önceden alınan tedaviden kaynaklanıyor olabilir. Goldblatt ve arkadaşlarının çalışmasında, TSH düzeyleri bizim çalışmamızda olduğu gibi yorgunluk ile korelasyon göstermemiştir³⁸. Benzer şekilde, Floreani ve arkadaşları da yorgunluğun iki grup arasında ilişkili olmadığını bildirmiştir²⁴. Ek olarak, prurit ve sağ üst kadranda ağrısı da tiroid otoimmünitesi ile ilişkilendirilmemiştir^{3,39}.

Ekstrahepatik hastalık ile birlikte PBK'de kadın baskınlığı bildirilmiş olmakla birlikte bizim çalışmamızda tiroid otoimmünitesi olan hastalarda kadın baskınlığı gözlenmemiştir^{3,40}. Bunun sebebi az sayıdaki erkek hasta olabilir.

Tiroid otoimmünitesi grubunda tanı zamanında ortalama yaş daha düşük olmakla beraber farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.097$). Yaş farkı, bazı hastaların tiroid hastalığı nedeniyle takip altında olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Bu çalışmanın kısıtlılığı, kesitsel bir çalışma olmasıdır. Ek olarak, diğer otoimmün hastalıklar bu çalışmada klinik duruma göre saptanmıştır. Bilindiği üzere tiroid otoantikorlarının düzeyleri zaman içinde azalabilmektedir ama biz sadece yüksek düzeyleri değerlendirdik⁴¹.

Sonuç olarak, PBK tanısı alan her hasta tiroid hastalıkları bakımından incelenmelidir. Bu yaygın hastalığın her hastada taranması ve gerekliyse multidisipliner bir yaklaşımla tedavi edilmesi gereklidir. Çok yönlü tedavi hastaların yaşam kalitesini artırabilir.

1. Culp KS, Fleming CR, Duffy J, Baldus WP, Dickson ER. Autoimmune associations in primary biliary cirrhosis. *Mayo Clin Proc* 1982;57:365.
2. Talwalkar JA, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2003; 362: 53–61.
3. Floreani A, Franceschet I, Cazzagon N, Spinazzè A, Buja A, Furlan P, Baldo, et al. Extrahepatic autoimmune conditions associated with primary biliary cirrhosis. *Clin rev allergy immunol* 2015; 48(2-3), 192-197.
4. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Auto-immune thyroid disorders. *Autoimmun Rev* 2015; 14(2):174–80.
5. Cardenas Roldan J, Amaya-Amaya J, Castellanos-de la Hoz J, Giraldo-Villamil J, Montoya-Ortiz G, Cruz-Tapias P, Rojas-Villarraga A, et al. Autoimmune thyroid disease in rheumatoid arthritis: a global perspective. *Arthritis* 2012; 2012:864907.
6. Crowe JP, Christensen E, Butler J. Primary biliary cirrhosis: the prevalence of hypothyroidism and its relationship to thyroid autoantibodies and sicca syndrome. *Gastroenterology* 1980; 78 : 1437 – 41.
7. Elta GH, Sepersky RA, Goldberg MJ, Connors CM, Miller KB, Kaplan MM. Increased incidence of hypothyroidism in primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1982 ; 28 : 971 – 5.
8. Silveira MG, Mendes FD, Diehl NN, Enders FT, Lindor KT, et al. Thyroid dysfunction in primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis and non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2009 ; 29 : 1094 – 100
9. Kurihara Y, Shishido T, Oku K, Takamatsu M, Ishiguro H, Suzuki A, Sekita T, et al. Polymyositis associated with autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, and autoimmune thrombocytopenic purpura. *Modern Rheumatol* 2011; vol. 21, no. 3, pp. 325–329.
10. Bach N and Odin JA. Primary biliary cirrhosis: a Mount Sinai perspective. *Mt Sinai J Med* 2003; vol. 70, no. 4, pp. 242–250
11. Bittencourt PL, Farias AQ, Porta G, Cañado EL, Miura I, Pugliese R, Kalil J et al. Frequency of concurrent autoimmune disorders in patients with autoimmune hepatitis: effect of age, gender, and genetic background. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2008; vol. 42, no. 3, pp. 300–305.
12. Kmiecik Le Corguillé M, Rocher P, Eugène C, Lemaire E, Tennenbaum R, Vitte RL, Bergue A. Autoimmune hepatitis, acute pancreatitis, mixed connective tissue disease and Sjogren's syndrome. A case report. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; vol. 27, no. 8-9, pp. 840–841.
13. Kaplan MJ, Ike RW. The liver is a common non-exocrine target in primary Sjogren's syndrome: a retrospective review. *BMC Gastroenterology* 2002; vol. 2, article 21.
14. EASL Clinical Practice Guidelines. Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51: 237–67.
15. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JJ, Pessah-Pollack R, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract* 2012; 18:988–1028.
16. Scheuer P. Primary biliary cirrhosis. *Proc R Soc Med* 1967 60:1257–1260
17. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto's thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev* 2014 ; 13 : 391–7 .
18. Menconi F, Marcocci C, Marino M. Diagnosis and classification of Graves' disease. *Autoimmun Rev* 2014 ; 13 : 398–402.
19. Punzi L, Betterle C. Chronic autoimmune thyroiditis and rheumatic manifestations. *Joint Bone Spine* 2004; 71(4):275–83.
20. Carlé A, Laurberg P, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Rasmussen LB, Jorgensen T, et al. Thyroid peroxidase and thyroglobulin auto-antibodies in patients with newly diagnosed overt hypothyroidism. *Autoimmunity* 2006; vol. 39, no. 6, pp. 497–503
21. Tunbridge WM, Brewis M, French JM, Appleton D, Bird T, Clark F, Evered DC, et al. Natural history of autoimmune thyroiditis. *Br Med J Clin Res Ed* 1981; 282(6260), 258–262.
22. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol* 1995; 43(1), 55–68
23. Prentice LM, Phillips DI, Sarsero D, Beever K, McLachlan SM, Smith BR. Geographical distribution of subclinical autoimmune thyroid disease in Britain: a study using highly sensitive direct assays for autoantibodies to thyroglobulin and thyroid peroxidase. *Acta Endocrinol* 1990; 123(5), 493–498.
24. Floreani A, Mangini C, Reig A, Franceschet I, Cazzagon N, Perini L, Caballeria L, et al. Thyroid dysfunction in primary biliary cholangitis: a comparative study at two European centers. *Am J Gastroenterol*. 2017 Jan;112(1):114-119.
25. Watt FE, James OFW, Jones DEJ. Patterns of autoimmunity in primary biliary cirrhosis patients and their families: a population-based cohort study. *QJM* 2004;vol. 97, no. 7, pp. 397–406.
26. Parikh-Patel A, Gold EB, Worman H, Krivy KE, Gershwin ME. Risk factors for primary biliary cirrhosis in a cohort of patients from the United States. *Hepatology* 2001;33: 16–21
27. Plowden TC, Schisterman EF, Sjaarda LA, Zarek SM, Perkins NJ, Silver R, et al. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity are not associated with fecundity, pregnancy loss or live birth. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(6):2358–65.
28. Seror J, Amand G, Guibourdenche J, Ceccaldi PF, Luton D. Anti-TPO antibodies diffusion through the placental barrier during pregnancy. *PLoS One* 2014 Jan 31;9(1):e84647.
29. Wang GC, Talor MV, Rose NR, Cappola AR, Chiou RB, Weiss C, et al. Thyroid autoantibodies are associated with a reduced prevalence of frailty in community-dwelling older women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:1161–8.
30. Prinzi N, Sorrenti S, Baldini E, De Vito C, Tuccilli C, Catania A, et al. Association of thyroid diseases with primary extra-thyroidal malignancies in women: results of a cross-sectional study of 6,386 patients. *PLoS One* 2015 Mar 31;10(3):e0122958
31. Lambrinouadaki I, Armeni E, Pliatsika P, Rizos D, Kaparos G, Augoulea A, Alexandrou A, et al. Thyroid function and autoimmunity are associated with the risk of vertebral fractures in postmenopausal women. *J Bone Miner Metab J Bone Miner Metab*. 2017 Mar;35(2):227-233.
32. Polovina SP, Miljic D, Zivojinovic S, Milic, N, Micic, D, Popovic Brkic V. The impact of thyroid autoimmunity (TPOAb) on bone density and fracture risk in postmenopausal women. *Hormones (Athens)* 2017; 16(1), 54-61.
33. Teufel A, Weinmann A, Kahaly GJ, Centner C, Pendl A, Worns M, Lohse AV, et al. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44:208–213
34. Hirschfield GM, Liu X, Xu C, Lu Y, Xie G, Lu Y, Gu X, et al. Primary biliary cirrhosis associated with HLA, IL12A, and IL12RB2 variants. *New Engl Journal of Med* 2009; 360(24), 2544- 2555.
35. Yan N, Meng S, Zhou J, Xu J, Muhali FS, Jiang W, Shi L. Association between STAT4 gene polymorphisms and autoimmune thyroid diseases in a Chinese population. *Int j mol sci* 2014; 15(7), 12280-12293.
36. Chistiakov DA, Turakulov RI. CTLA-4 and its role in autoimmune thyroid disease. *J Mol Endocrinol* 2003; 31(1):21–36.
37. Poupon R. Genetic factors of susceptibility and of severity in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2008; 49(6):1038–1045.
38. Goldblatt J, Taylor PJ, Lipman T, Prince MI, Baragiotta A, Bassendine MF, James OF, et al. The true impact of fatigue in primary biliary cirrhosis: a population study. *Gastroenterology* 2002; 122(5), 1235-1241.
39. Elnady BM, Kamal NM, Shaker RH, Soliman AF, Hasan WA, Alghamdi HA, Alghamdi MM, et al. Prevalence and clinical significance of nonorgan specific antibodies in patients with autoimmune thyroiditis as predictor markers for rheumatic diseases. *Medicine* 2016; 95(38).
40. Peeva E. Reproductive immunology: a focus on the role of female sex hormones and other gender-related factors. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011; 40: 1-7
41. Bryhni B, Aanderud S, Sundsfjord J, Rekvig OP, Jorde R. Thyroid antibodies in northern Norway: prevalence, persistence and relevance. *J Intern Med* 1996; 239(6), 517–523