

İnflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda tiroid hormonları ve otoantikörlerinin değerlendirilmesi

Evaluation of thyroid hormones and autoantibodies in patients with inflammatory bowel disease

Serkan İPEK¹, Elif SARITAŞ YÜKSEL¹, Ece HARMAN², Emrah ALPER¹, Süleyman GÜNAY¹, Zehra AKPINAR¹, Fatih ASLAN¹, Sezgin VATANSEVER¹, Mehmet CAMCI¹, Belkis ÜNSAL¹

Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Gastroenteroloji Kliniği, ²Endokrinoloji Kliniği, İzmir

Giriş ve Amaç: İnflamatuvar barsak hastalıkları patogenezi tam olarak bilinmeyen, beraberinde pek çok ekstraintestinal manifestasyonları da olabilen hastalıklardır. Beraberinde görülebilen hastalıklardan biri de otoimmün tiroid hastalıklarıdır. Bizim çalışmadaki amacımız Crohn hastalığı ve ülseratif kolitte tiroid hormonları ve tiroid otoantikörlerinin düzeyini değerlendirmektir. **Gereç ve Yöntem:** Polikliniğe başvuran inflamatuvar barsak hastalığı olan hastalar TSH, FT3, FT4, anti-TPO, anti-TG açısından değerlendirildi. **Bulgular:** Çalışmaya 119 ülseratif kolit, 36 Crohn hastalığı olmak üzere toplam 155 hasta dahil edildi. Ülseratif kolitlilerin 23'ünde (%19,3) Crohn hastalarının 4'ünde (%11,1) otoantikör yüksekliği saptandı. 3 ülseratif kolit hastasında subklinik hipotiroidi saptandı. Ülseratif kolit hastalarının 7'sinde Crohn hastalarının 1'inde subklinik hipertiroidi saptandı. Daha önce hipotiroidi tanısı olan 1 ülseratif kolit ve 1 Crohn hastası dışında yeni saptanan hipotiroidi veya hipertiroidi olmadı. Otoantikör yüksekliği ve tiroid hastalıkları açısından her iki hastalık arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. **Sonuç:** Çalışmamızda artmış bir hipotiroidi veya hipertiroidi oranı saptanmasa da, artmış tiroid otoantikör düzeyi olan hastaların yüksek oranı, inflamatuvar barsak hastalığı ve tiroid hastalıklarının bir arada bulunabileceğini düşündürmektedir. İleri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: İnflamatuvar barsak hastalığı, Crohn, ülseratif kolit, tiroid

GİRİŞ

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), remisyon ve aktivasyonlarla karakterize, etyolojisi bilinmeyen, yaşam boyu süren intestinal inflamatuvar durumlardır. İBH'nin ana fenotipleri Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK). Patogenezleri tam olarak bilinmemektedir (1). Genetik predispozisyonu olan hastalarda meydana gelen, immun cevap disregülasyonu sonucu oluşan kronik inflamasyonla karakterize durumlardır (2). İBH'nin ekstraintestinal manifestasyonları hem ÜK'de hem de CH'de siktir. Bu manifestasyonlar; muskuloskeletal, dermatolojik, hepatopankreatikobilyer, okuler, renal ve pulmoner sistem dahil pek çok organ sistemini tutabilir (3). Otoimmün tiroid

Background and Aims: Inflammatory bowel diseases are diseases with unknown pathogenesis, and many concomitant extraintestinal manifestations can be seen. One of the concomitant diseases is autoimmune thyroid disease. The aim of our study was to evaluate thyroid hormones and autoantibody levels in Crohn's disease and ulcerative colitis. **Materials and Methods:** Inflammatory bowel diseases patients who applied to the outpatient clinic were evaluated for thyroid stimulating hormone, FT3, FT4, anti-thyroid peroxidase and anti-thyroglobulin. **Results:** A total of 155 patients (119 ulcerative colitis and 36 Crohn's disease) were enrolled into the study. Autoantibodies were detected in 23 patients (19.3%) with ulcerative colitis and 4 patients (11.1%) with Crohn's disease. Subclinical hypothyroidism was found in 3 patients with ulcerative colitis. Subclinical hyperthyroidism was found in 7 patients with ulcerative colitis and 1 patient with Crohn's disease. No new cases of hypothyroidism or hyperthyroidism were found except 1 ulcerative colitis patient and 1 Crohn's disease patient, who were previously diagnosed as hypothyroid. No difference was found between these two diseases regarding autoantibodies and thyroid diseases. **Conclusions:** Although no increase in the rate of hypothyroidism or hyperthyroidism was found, the high rate of autoantibodies detected suggests that inflammatory bowel diseases and thyroid disease can be found together. Further studies are required.

Key words: Inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, ulcerative colitis, thyroid

hastalıkları da İBH'nin ekstraintestinal komplikasyonlarından. Önceki araştırmalar tiroid hastalıkları ve İBH arasında ilişki olduğunu göstermiştir (4-7). Bizim bu çalışmadaki amacımız, İBH olan hastalarda tiroid hormonları ve tiroid otoantikörlerinin düzeyini değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma grubu, Nisan 2011 ile Eylül 2011 tarihleri arasında İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniği'ne başvuran İBH olan hastalardan seçilmiştir. Tiroid fonksiyonları ve otoantikörlerini değerlen-

İletişim: Serkan İPEK

Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Yeşilyurt, Karabağlar, İzmir, Türkiye
E-mail: serkanipek@hotmail.com

Geliş Tarihi: 16.08.2012 • **Kabul Tarihi:** 26.09.2012

dirme amacıyla, hastaların 12 saatlik açlık sonrası sabah alınan ve hemen santrifüj edilen kan örneklerinden kemiluminesans yöntemle tiroid stimüle edici hormon (TSH), serbest T3 (FT3), serbest T4 (FT4), antitiroglobulin (anti-TG), antitiroid peroksidaz (anti-TPO) düzeyleri bakılmıştır.

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 15.0 for Windows paket programında %95 güvenle yapıldı. Cinsiyet ile tanı gruplarının karşılaştırılmasında Chi-Square, cinsiyete ve tanılara göre yaş ve laboratuvar değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılmasında independent sample t test istatistiksel analizleri kullanıldı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı, $P > 0,05$ istatistiksel olarak anlamsız kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 119'u ÜK (47 kadın, 72 erkek), 36'sı CH (23 kadın, 13 erkek) olmak üzere toplam 155 hasta dahil edildi. Olguların tanılarına göre yaş ve laboratuvar değerleri ortalama dağılımı incelendiğinde; ÜK'li olguların FT3 ortalaması CH olan olguların FT3 ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0,05$). ÜK ve CH tanısı olan hastaların yaş, TSH, FT4, Anti-TPO ve Anti-TG ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P > 0,05$) (Tablo 1).

Olguların cinsiyetlerine göre yaş ve laboratuvar değerleri ortalama dağılımı incelendiğinde; erkek olguların yaş ve

FT3 ortalama değerleri kadın olguların yaş ve FT3 ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0,05$). Kadın ve erkeklerin TSH, FT4, Anti TPO ve Anti TG ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 2).

Hastalar, otoantikör yüksekliği açısından değerlendirildiğinde; ÜK hastalarının 23'ünde (%19,3), CH olanların 4'ünde (%11,1) anti-TPO ve/veya anti-TG yüksekliği saptandı. İki hastalık arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P = 0,255$). Hastalar tiroid hormonları açısından değerlendirildiğinde; 1 ÜK ve 1 Crohn hastasının daha önceden hipotiroidi tanısı mevcuttu ve hastalar tedavi altındaydılar. Daha önce tanısı olan bu iki hasta dışında hastaların hiçbirinde hipotiroidi veya hipertiroidi saptanmadı. Subklinik hastalık açısından değerlendirildiğinde; 3 hastada subklinik hipotiroidi saptandı. Hastaların üçü de ülseratif kolitti. Ülseratif kolitlilerin 7'sinde, Crohn hastalarının 1'inde subklinik hipertiroidi saptandı. Subklinik hipotiroidi ve hipertiroidi açısından hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (P değeri sırayla 1,000 ve 0,461) (Tablo 3).

TARTIŞMA

İBH'nin ekstrakolonik manifestasyonları ve İBH'da multipl otoimmün hastalıkların artmış insidansı, hem ÜK hem de

Tablo 1. Olguların tanılarına göre yaş ve laboratuvar değerleri ortalama dağılımı

	TANI		Toplam Ort.±SS	p
	Ülseratif Kolit Ort.±SS	Crohn Hastalığı Ort.±SS		
Yaş	44,16±13,73	46,03±13,61	44,59±13,68	0,475
TSH	1,55±1,78	1,84±0,88	1,62±1,62	0,348
FT3	3,03±0,4	2,86±0,42	2,99±0,41	0,029
FT4	1,08±0,17	1,08±0,19	1,08±0,18	0,937
Anti-TPO	72,54±146,99	88,03±215,37	76,13±164,75	0,623
Anti-TG	50,37±74,89	34,11±25,69	46,59±67,04	0,203

TSH: Tiroid stimüle edici hormon. FT3: Serbest T3. FT4: Serbest T4. Anti-TPO: Antitiroid peroksidaz. Anti-TG: Antitiroglobulin.

Tablo 2. Olguların cinsiyetlerine göre yaş ve laboratuvar değerleri ortalama dağılımı

	CİNSİYET		Toplam Ort.±SS	p
	Kadın Ort.±SS	Erkek Ort.±SS		
Yaş	40,66±12,68	47,84±13,69	44,59±13,68	0,001
TSH	1,79±1,19	1,48±1,9	1,62±1,62	0,237
FT3	2,86±0,33	3,09±0,44	2,99±0,41	0,001
FT4	1,08±0,18	1,08±0,17	1,08±0,18	0,993
Anti-TPO	92,03±192,73	63,05±137,35	76,13±164,75	0,277
Anti-TG	54,27±77,44	40,27±56,78	46,59±67,04	0,210

TSH: Tiroid stimüle edici hormon. FT3: Serbest T3. FT4: Serbest T4. Anti-TPO: Antitiroid peroksidaz. Anti-TG: Antitiroglobulin.

Tablo 3. Olguların otoantikör yüksekliği ve subklinik hastalık durumlarına göre dağılımı

	TANI		Toplam n (%)	p
	ÜK n (%)	CH n (%)		
Anti-TPO ve/veya anti-TG yüksekliği	23 (19,3)	4 (11,1)	27 (17,4)	0,255
Subklinik hipotiroidi	3 (0,25)	0 (0)	3 (0,19)	1,000
Subklinik hipertiroidi	7 (0,58)	1 (0,27)	8 (0,51)	0,461

CH'nin otoimmün temele dayalı sistemik hastalıklar olduğu hipotezini destekler (8). Önceki araştırmalar, tiroid hastalıkları ve İBH arasındaki ilişkiyi göstermiştir (9). İtalya'da yapılan bir çalışmada; Hashimoto tiroiditi ÜK hastalarının %1,8'inde, CH olanların %2,15'inde olmak üzere tüm İBH hastalarının %1,98'inde saptanmıştır. İBH hastalarında saptanan bu oran, Avrupa popülasyonundaki Hashimoto tiroiditi sıklığının (%0,6-0,8) yaklaşık 2 katıdır (10). İBH hastalarında otoimmün hastalıkların prevalansını değerlendiren başka bir çalışmada Hashimoto tiroiditi, en sık rastlanan hastalık olarak bulunmuştur. ÜK hastalarının %2,2'sinde, Crohn hastalarının %4,4'ünde saptanmıştır (11). Kanada'da yapılan bir çalışmada İBH hastalarında tiroidit prevalansı başka pek çok otoimmün hastalığa göre daha düşük bulunmuştur (ÜK'de %1,5, CH'de %0,85) (12). İBH ile tiroid hastalığı ilişkisini gösteren az sayıda vaka bildirileri olmasına rağmen İngilterede yapılan bir çalışmada CH olanların %2,4'ünde ÜK hastalarının %0,8'inde otoimmün tiroid hastalığı saptanmıştır (12,59). Yapılan bazı çalışmalarda morfolojik ve immünojenik anormallikler CH'de daha fazla sıklıkta gözlenmiştir ve CH olanların %12,5-14,8'inde antitiroid antikörler yüksek bulunmuştur (13,14).

Otoimmün ve immünojenik süreçlerin hem otoimmün tiroid hastalığı hem de İBH patogenezinde rol aldığı varsayılır (4). Günümüzde Th1/Th2 dengesinin immün sistemi kontrol ettiğine inanılır. Otoimmün tiroidit ve Graves hastalığının Th2 tip hastalık olduğu düşünülür. Benzer şekilde ÜK'nin de Th2 tip hastalık olduğu düşünülür. Buna karşılık bazı çalışmalar CH'de Th1 tip sitokin profilini ortaya koymuştur. Böylece Th1/Th2 imbalansı ile ilişkili olarak, Hashimoto tiroiditi ve/veya Graves hastalığı prevalansının ÜK ile karşılaştırıldığında CH'de daha düşük olması beklenir (4,8). Bizim çalışmamızda anti-TPO ve/veya anti-TG yüksekliği ÜK hastalarının %19,3'ünde CH olan-

ların %11,1'inde saptanmıştır. Ancak her iki hastalık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (P=0,255).

Epidemiyolojik çalışmalar ÜK ve hipertiroidizm ilişkisinin artmış prevalansını göstermiştir (4,15). ÜK'li hastalarda tirotoksikoz insidansı %0,82-%3,7 arasında bildirilmiştir. CH ve hipertiroidizm arasındaki ilişkinin artmış prevalansını bildiren yayın yoktur. Önceki vaka bildirileri, otoimmün tiroid hastalığı ve CH arasındaki olası bir ilişkiyi göstermektedir (4). İtalyada yapılan bir çalışmada ÜK hastalarında hiper ve hipotiroidizm prevalansı rölaf olarak genel popülasyondan daha düşük bulunmuştur. (ÜK'de %2,5, genel popülasyonda %7,4) (16). Bizim çalışmamızda ÜK ve CH olanların hiçbirisinde hipertiroidi saptanmadı. Daha önce tanısı olup tedavi altında olan biri ÜK diğeri CH olan iki hasta dışında yeni saptanan hipotiroidi de olmadı.

Daha önce yapılan çalışmalarda hipertiroidizm varlığında ÜK tedavisinin zorluğu vurgulanmıştır. Akut ÜK'nin bazı semptomları tirotoksikozun erken tanısını gizleyebilir (15). Aktif kolitli hastalarda tiroid hastalığının erken tanısı önemlidir. Çünkü birlikte olan tiroid disfonksiyonunun tedavisi, kolit tedavisine cevapta olumlu bir etkiye sahiptir (8). Eğer ÜK ve guatrı olan bir hasta tedaviye dirençliyse tirotoksikoz açısından laboratuvar testleri yapılmalıdır (15).

Her ne kadar çalışmamızda İBH'li hastalarda artmış bir hipotiroidi veya hipertiroidi oranı saptanmasa da, artmış tiroid otoantikör düzeyi olan hastaların yüksek oranı nedeniyle ve daha önce yapılmış gerek prevalans çalışmaları gerekse vaka bildirimleri gözönüne alındığında İBH ve tiroid hastalıklarının bir arada bulunabileceği akılda tutulmalıdır. Konuyla ilgili daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Guidi L, Pugliese D, Armuzzi A. Update on the management of inflammatory bowel disease: specific role of adalimumab. Clin Exp Gastroenterol 2011;4:163-72.
- Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. N Engl J Med 2001;345:340-50.
- Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. Gastroenterol Hepatol 2011;7:235-41.

4. Inokuchi T, Moriwaki Y, Takahashi S, et al. Autoimmune thyroid disease (Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis) in two patients with Crohn's disease: Case reports and literature review. *Internal Medicine* 2005;44:303-6.
5. Bianchi GP, Marchesini G, Gueli C, Zoli M. Thyroid involvement in patients with active inflammatory bowel diseases. *Ital J Gastroenterol* 1995;27:291-5.
6. Shah SA, Peppercorn MA, Pallotta JA. Autoimmune (Hashimoto's) thyroiditis associated with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 1998;26:117-20.
7. Okai K, Machida K, Nishi M, Nanjo K. Complications of extraintestinal endocrine disease associated with ulcerative colitis—association of ulcerative colitis and autoimmune thyroid disease. *Nihon Rinsho* 1999;57:2536-9.
8. Shah SA, Peppercorn MA, Pallotta JA. Autoimmune (Hashimoto's) thyroiditis associated with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 1998; 26(2): 117-20.
9. Triantafyllidis JK, Cherakakis P, Zervakakis A, Theodorou M. Coexistence of hyperthyroidism and ulcerative colitis: report of 4 cases and a review of the literature. *Ital J Gastroenterol* 1992;24:494-7.
10. Cesarini M, Angelucci E, Rivera M, et al. Thyroid disorders and inflammatory bowel diseases: retrospective evaluation of 909 patients from an Italian Referral Center. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:186-7.
11. Bardella MT, Elli L, Matteis SD, et al. Autoimmune disorders in patients affected by celiac sprue and inflammatory bowel disease. *Annals of Medicine* 2009;41:139-43.
12. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: A population-based study. *Gastroenterology* 2005;129:827-36.
13. Messina G, Viceconti N, Trinti B. The clinical and echographic assessment of thyroid function and structure in patients with a chronic inflammatory intestinal disease. *Recenti Prog Med* 1999;90:13-6.
14. Bianchi GP, Marchesini G, Gueli C, Zoli M. Thyroid involvement in patients with active inflammatory bowel diseases. *Ital J Gastroenterol* 1995; 27(6): 291-5.
15. Modebe O. Autoimmune thyroid disease with ulcerative colitis. *Postgraduate Medical Journal* 1986;62:475-6.
16. Casella G, Marco ED, Antonelli E, et al. The prevalence of hyper- and hypothyroidism in patients with ulcerative colitis. *J Crohn's Colitis* 2008;2:327-30.