

ROMATOİD ARTRİTTE TİROİD FONKSİYON TESTLERİ VE HASTALIK AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİ

THYROID FUNCTION TESTS AND THEIR RELATION TO DISEASE ACTIVITY IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Ayşe ÇEFLE, Ayten YAZICI, Burçak ERKOL*

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı; Romatoid artrit (RA)'li hastalarda anti-tiroid antikor sıklığının saptanması, tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve hastalık aktivitesi ile ilişkisinin araştırılması.

Gereç ve yöntem: Romatoloji Polikliniği'ne ilk kez başvuran ve 1987 ACR sınıflandırma kriterlerine göre RA tanısı konulan 37 hasta (K/E:32/5) ile 23 sağlıklı kontrol (K/E:19/4) çalışmaya alındı. Hastaların ve kontrollerin hiçbirinde tiroid hastalığı, tiroid operasyonu hikayesi yoktu ve tiroid fonksiyonlarını etkileyecek bir ilaç kullanmıyorlardı. Tüm hastalara tiroid muayenesi yapıldı ve DAS28 skoru hesaplandı; TSH, sT3, sT4, tT3, tT4, antitiroglobulin antikor (ATA) ve antimikrozomal antikor (AMA), ANA, ESH, CRP bakıldı.

Bulgular: RA'lı hastalarda ortalama yaş 51,4±11,8 (21-75 arası), ortalama hastalık süresi 11,0±9,7 yıl (1-45) iken sağlıklı kontrollerde ortalama yaş 40,9±13,8 (20-73 arası) bulundu. Hastaların 24'ünde (%67) RF pozitif idi. TSH düzeyleri RA grubunda kontrollere göre anlamlı olarak daha düşüktü fakat normal sınırlar içindeydi (sırasıyla 1,1±0,9 mIU/ml ve 1,6±1,0 mIU/ml, p<0.05). RA'lı hastaların 5'inde (%13) TSH düzeyleri normalin altında idi. RA'lı hastalarda serbest T3 (sT3), serbest T4 (sT4), total T3 (tT3) ve total T4 (tT4) düzeyleri sırasıyla 3,3±0,7 pg/ml, 2,6±4,0 ng/dl, 97.8±40.7 ng/dl ve 8,9±1,8 mg/dl olarak bulundu; kontrol grubuyla karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiki olarak anlamlı değildi. RA grubunda ESH ortalama 39,2±31,5 mm/s (3-120 arası) olup ESH düzeyleri ile TSH, sT3, sT4, tT3, tT4 değerleri arasında korelasyon saptanmadı. Hastalık aktivitesini değerlendirmek için DAS28 skoru hesaplandı. DAS28 skoru ortalama 4,5±1,4 (1,5-7,1 arası, medyan 4,7) bulundu. DAS28 skoru ile sadece tT3 değerleri arasında korelasyon saptandı (p<0,05). ATA, RA ve kontrol grubunda sırasıyla 5 (%16,6) ve 3 (%13) olguda pozitif olup aradaki fark anlamlı değildi. RA grubunda 6 (%20) ve kontrol grubunda 2 (%8,6) olguda AMA pozitif bulundu; aradaki fark anlamlı değildi. Hasta ve kontrollerin hiçbirinde ANA pozitifliği saptanmadı.

Sonuç: RA'da tiroid fonksiyon testlerinde değişiklikler ve otoantikor pozitiflikleri görülebilmektedir ve bu durum hastalık aktivitesi ile ilişkili olabilmektedir. RA'da tiroid disfonksiyonu genellikle nontiroidal hastalık sendromu ve subklinik hipertiroidi şeklinde görülmektedir. Bu nedenle, RA'lı hastalarda tiroid disfonksiyonu açısından dikkatli olunması ve belli aralıklarla hormon düzeylerinin kontrol edilmesi uygun olacaktır.

Anahtar kelimeler: Romatoid artrit, tiroid fonksiyonları, anti-tiroid antikorlar, DAS28

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to evaluate of the frequency of anti-thyroid antibodies, thyroid fuctions and their relation to disease activity in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Materials and methods: Thirty-seven (female/male: 32/5) newly diagnosed patients with RA and 23 (female/male: 19/4) healthy controls were included in the study. All the patients fulfilled 1987 ACR criteria. None of the patients in the study or control group had a history of thyroid disease, thyroidectomy or drug use related to thyroid.

Date received/Dergiye geldiği tarih: 03.08.2007

* Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Kocaeli (İletişim kurulacak yazar: acefle@hotmail.com)

Physical examination of the thyroid was performed in all the patients in addition to DAS28 score calculation. Levels of TSH, fT3, fT4, tT3, tT4, antithyroglobulin antibodies (ATA), antimicrosomal antibodies (AMA), ANA, ESR, CRP were determined in all the patients.

Results: The mean age of the patients with RA and the controls was 51.4 ± 11.8 (21-75) years and 40.9 ± 13.8 (20-73), respectively. The mean duration of disease in the RA group was 11.0 ± 9.7 (1-45) years. The rheumatoid factor was positive in 24 patients (67 %). Although in the normal range, the thyroid-stimulating hormone was significantly lower in patients with RA than that in the controls (1.1 ± 0.9 mIU/ml and 1.6 ± 1.0 mIU/ml, respectively, $p < 0.05$). In 5 patients with RA (13%), the TSH level was below the lower limit of the normal range. In the RA group, the levels of free T3 (fT3), free T4 (fT4), total T3 (tT3) and total T4 (tT4) were 3.3 ± 0.7 pg/ml, 2.6 ± 4.0 ng/dl, 97.8 ± 40.7 ng/dl and 8.9 ± 1.8 mg/dl, respectively; there was no significant difference in their levels between the two groups. The mean erythrocyte sedimentation rate (ESR) was 39.2 ± 31.5 mm/h (3-120) in the RA group; there was no correlation between ESR and TSH, fT3, fT4, and tT4. To evaluate disease activity, DAS28 score was calculated, which was 4.5 ± 1.4 (1.5-7.1; median 4.7) in the RA group. DAS28 score correlated only with tT3 ($p < 0.05$). Antithyroglobulin antibody (ATA) and antimicrosomal antibody (AMA) were analysed in 30 patients with RA and in all controls. ATA was found to be positive in 5 patients with RA (16.6%) and in all controls (13%) which did not differ significantly between the two groups. AMA was positive in 6 patients (20%) with RA and in 2 controls (8.6%) without statistical difference. Antinuclear antibodies could be detected in none of the individuals in the RA and control group.

Conclusion: Positivity for autoantibodies and thyroid function alterations may be observed in RA which may be related to disease activity. The thyroid dysfunction associated with RA is usually seen in the form of non-thyroidal illness syndrome or subclinical hyperthyroidism. Therefore we suggest that thyroid function should be evaluated carefully in patients with RA, and thyroid hormone levels should be monitored regularly during follow up.

Key words: Rheumatoid arthritis, thyroid functions, anti-thyroid antibodies, DAS28

GİRİŞ

Romatoid artrit (RA) sinovyal eklemlerin simetrik tutulumu ile karakterize kronik, sistemik bir hastalıktır. En sık görülen inflamatuvar artrit olup prevalansı %0,5-1 olarak bildirilmektedir. Etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen çevresel etkenler, infeksiyöz ajanlar, genetik ve otoimmünite üzerinde durulmaktadır (6).

Özellikle RA, Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematosus ve skleroderma gibi romatizmal hastalıklar ile otoimmün tiroid hastalıkları arasında ilişki olduğu iyi bilinmektedir (3,5,8,12). Yapılan ilk çalışmalarda özellikle RA'lı hastalarda Hashimoto tiroiditi sıklığının arttığına dikkat çekilmiştir (2). Ayrıca, otoimmün tiroidit ve antitiroid antikor pozitifliğindeki artışın sadece RA'lı hastalarla sınırlı olmadığı, onların ailelerinde de normal popülasyona göre daha sık olduğu belirtilmiştir (14).

Kronik hastalıklarda tiroid hastalığı olmadan da tiroid hormonlarında değişiklikler olduğu bildirilmektedir. Bu değişikliklerin akut hastalıklarda bile meydana geldiği ve sitokin aktivasyonu ile de ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (16). RA'lı hastalarda çeşitli derecelerde tiroid disfonksiyonu olduğu bildirilmiş olup sıklığı bazı çalışmalarda %30'u bulmaktadır (8,10,12,13).

Tiroid hormonları ve otoantikörlerinin tayini, tiroid hastalığının erken tanınması yönünden faydalıdır; çünkü subklinik formlar morbiditeye katkıda bulunabilir. Bununla birlikte bu tetkiklerin maliyetinin yüksek olması nedeni ile tiroid disfonksiyonu açısından riskli olan hastaların belirlenmesi şarttır. Diğer yandan, farklı hastalıklar arasındaki ilişkiler onların kesin olarak anlaşılmasını patogenezi hakkında ipuçları sağlayabilir.

Bu çalışmada RA'lı hastalarda tiroid fonksiyonlarını ve tiroid

otoantikörlerini değerlendirdik ve tiroid hormonları ile RA aktivitesi arasındaki ilişkiyi araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Romatoloji Polikliniği'ne ilk kez başvuran ve tedavisiz (yeni tanı konulan veya romatoid artrit ile ilgili tedavisini en az altı aydır bırakmış) 37 hasta (K/E:32/5) ile 23 sağlıklı kontrol (K/E:19/4) çalışmaya alındı. Hastaların hepsi 1987 ACR (American College of Rheumatology) RA sınıflandırma kriterlerini doldurmaktaydı (1). Hasta ve kontrol grubunda bilinen tiroid hastalığı anamnezi, tiroidektomi veya tiroid fonksiyonlarını etkileyebilecek ilaç kullanımı mevcut değildi. Bütün hastalara ve kontrol grubuna tiroid muayenesi yapıldı. Hastalık aktivitesini değerlendirmek amacıyla DAS28 hesaplandı ve aynı gün venöz kan örnekleri alındı (11).

Örnekleme ve Laboratuvar Testleri

Hastalardan alınan venöz kan örneklerinde kemilüminesent immunometrik yöntemle tiroid stimulan hormon (TSH), kemilüminesent enzim "immunoassay" metodu ile serbest T3 (sT3), serbest T4 (sT4), total T3 (tT3), total T4 (tT4) değerleri, Elx 800 analizör ile antitiroglobulin antikor (ATA) ve antimikrozomal antikor (AMA) çalışıldı. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) sedi-sistem ile, C reaktif protein (CRP) ve romatoid faktör (RF) ise nefelometrik sistem ile otomatik olarak ölçüldü. Antinükleer antikorlar (ANA), immun floresan tekniği ile çalışıldı.

İstatistiksel Analizler

Veriler "SPSS (Statistical Package for Social Science) 11.5 for Windows Version" (SPSS inc., Chicago, Illinois, ABD) prog-

ramı kullanılarak student t testi ve Pearson korelasyon testleri ile değerlendirildi.

SONUÇLAR

RA'lı hastalarda ortalama yaş $51,4 \pm 11,8$ (21-75 arası, median 52), ortalama hastalık süresi $11,0 \pm 9,7$ yıl (1-45 yıl, median 8) iken sağlıklı kontrollerde ortalama yaş $40,9 \pm 13,8$ (20-73 arası median 40) bulundu. Hastaların 24'ünde (%67) RF pozitif idi. TSH düzeyleri RA grubunda kontrollere göre anlamlı olarak daha düşüktü; fakat normal sınırlar içindeydi (sırasıyla $1,1 \pm 0,9$ mIU/ml ve $1,6 \pm 1,0$ mIU/ml, $p < 0,05$). RA'lı hastaların 5'inde (%13) TSH düzeyleri normalin altında (N: 0,4-4 mIU/ml) iken yine 5 olguda (%13) tT3 normal değerlerin oldukça altında (N: 60-154 ng/dl) tespit edildi. tT3 düzeyleri düşük bulunan hastaların sadece 1'inde TSH düzeyi düşük diğerlerinde normaldi. RA'lı hastalarda sT3, sT4, tT3 ve tT4 düzeyleri sırasıyla $3,3 \pm 0,7$ pg/ml, $2,6 \pm 4,0$ ng/dl, $97,8 \pm 40,7$ ng/dl ve $8,9 \pm 1,8$ mg/dl olarak bulundu; kontrol grubuyla karşılaştırıldığında aradaki fark istatistik olarak anlamlı değildi. RA grubunda ESH ortalama $39,2 \pm 31,5$ mm/s (3-120 arası) olup ESH ve CRP düzeyleri ile TSH, sT3, sT4, tT3, tT4 değerleri arasında korelasyon saptanmadı. Hastalık aktivitesini değerlendirmek için DAS28 skoru hesaplandı. DAS28 skoru ortalama $4,5 \pm 1,4$ (1,5-7,1 arası, medyan 4,7) bulundu. DAS28 skoru ile sadece tT3 değerleri arasında negatif korelasyon saptandı ($p < 0,05$). ATA ve AMA, RA grubundakilerin 30'unda ve kontrollerin tamamında bakıldı. ATA RA ve kontrol grubunda sırasıyla 5 (%16,6) ve 3 (%13) olguda pozitif olup aradaki fark anlamlı değildi. RA grubunda 6 (%20) ve kontrol grubunda 2 (%8,6) olguda AMA pozitif bulundu; aradaki fark anlamlı değildi. RA ve kontrol gruplarındakilerin hiçbirinde ANA pozitif saptanmadı. Tiroid hormonları ile yaş, hastalık süresi ve RF pozitifliği arasında ilişki bulunmadı. Kontrol grubundakilerin hiçbirinde tiroid disfonksiyonu saptanmadı (Tablo 1).

TARTIŞMA

Romatoid artrit, Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus ve skleroderma gibi romatizmal hastalıkların otoimmün

tiroid hastalıkları ile birlikteliği çeşitli çalışmalarda bildirilmektedir (3,5,8,12,15). Erken çalışmalarda RA'da özellikle Hashimoto tiroiditi sıklığındaki artışa değinilmektedir (2). Chan ve ark.'larının çalışmalarında RA'lı hastalarda subklinik hipotiroidi oranı %6.3 olarak belirtilmekte ve hepsinin de kadın olduğuna dikkat çekilmektedir (3). Bu hastaların %13'ünde anti-tiroid peroksidaz antikoru (ATPO) pozitif idi. Yine bu çalışmada klinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi ve klinik hipertiroidi sıklığı sırasıyla %3,1, %1,6 ve %0 olarak verilmektedir. Başka bir çalışmada ise RA'lılarda %10 oranında subklinik hipotiroidi ve %5 oranında ise subklinik hipertiroidi saptandığından bahsedilmektedir (5). Bu çalışmada hiçbir hastada klinik veya subklinik hipotiroidi tesbit edilmedi. Hastaların beşinde (%13) subklinik hipertiroidi mevcuttu. Bu hastaların hepsi kadın olup hiçbirinde anti-tiroid antikoru (ATA/AMA) saptanmadı.

RA'lı hastalarda ortalama TSH düzeyleri kontrollere kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulundu. 69 RA'lı hasta ve 65 osteoartritli hastanın alındığı başka bir çalışmada da TSH düzeyleri RA grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (7).

Kronik olsun veya olmasın birçok farklı hastalıkta, hatta cerrahi girişim sonrasında anormal tiroid fonksiyonunu düşündürecek belirti ve bulgular olmaksızın tiroid hormonlarında değişiklikler meydana gelmektedir. Bu hastalarda sıklıkla serum T3 düzeyi düşük saptanırken T4 değerleri normaldir ve TSH normale yakın bulunur. Ötiroid tablo ile uyumlu olmayan bu düşük T3 seviyeleri bazı araştırmacılar tarafından nontiroidal hastalık sendromu (NTIS) veya ötiroid hasta sendromu (euthyroidal sick syndrome) olarak tanımlanmaktadır. NTIS'in göstergesi olan düşük T3 seviyeleri, hepatik tip I deiodinaz aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak periferik dokularda T4'ten T3 üretiminin azalmasından kaynaklanmaktadır (12,16). Bizim hasta grubumuzun da %13'de NTIS'e uyacak şekilde tT3 değerleri normalin çok altında bulunurken TSH (4 hastada normal, 1'inde düşük) ve T4 düzeyleri normal saptandı. Çalışmamızda tT3 değerleri ile DAS28 skoru arasında negatif korelasyon saptanmış olup bu hastaların hepsinde DAS28 skoru 4,7'den büyük tespit edil-

Tablo 1. RA ve kontrol grubunun tiroid fonksiyon testleri ve anti-tiroid antikör sıklığı

	Romatoid artrit (n=37)	Kontrol (n=23)	P	DAS28 ile korelasyonu (P)
Yaş	$51,4 \pm 11,8$	$40,9 \pm 13,8$	AD	
Hastalık süresi (yıl)	$11,0 \pm 9,7$			
TSH (mIU/ml)	$1,1 \pm 0,9$	$1,6 \pm 1,0$	<0,05	AD
tT3 (ng/dl)	$97,8 \pm 40,7$	$113,8 \pm 34,7$	AD	=0,027
tT4 (mg/dl)	$89 \pm 1,8$	$8,7 \pm 2,4$	AD	AD
sT3 (pg/ml)	$3,3 \pm 0,7$	$3,1 \pm 0,5$	AD	AD
sT4 (ng/dl)	$2,6 \pm 4,0$	$2,1 \pm 3,5$	AD	AD
ATA pozitifliği	%16,6	%13	AD	
AMA pozitifliği	%20	%8,6	AD	

di. Bu bulgular hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak tiroid hormon değerlerinde değişikliklerin olduğunu destekler niteliktedir.

Bilindiği gibi romatizmal hastalıklar da dahil pek çok hastalık sitokin sistemindeki aktivasyonlar ile ilişkilidir. Bu yüzden bazı çalışmalar bunu doğrulamasa da NTIS patogenezinde sitokinlerin, özellikle de IL-6'nın ana rol oynadığı düşünülmektedir (16). Hastalık aktivitesi ile tiroid hormonları arasında bulmuş olduğumuz korelasyon IL-6 dahil birçok sitokinin olası etkilerine bağlı olabilir. Bu amaçla sitokin düzeylerinin de çalışılacağı daha çok vaka içeren benzer çalışmalar tasarlanabilir.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında ATA ve AMA pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmasına rağmen RA'lı olgularda her iki antikor yüzdesi de (AMA %20, ATA %16,6) kontrolden daha yüksek bulundu. Antitiroid antikorlar, tiroiditin serolojik göstergeleridir. Literatürde RA'lı hastalarda ATA ve ATPO antikorları sıklığı sırasıyla %3,4-30 ve 4,4-33 arasında bildirilmiştir (3,4,5,10). Innocencio ve ark.'nın yaptığı çalışmada (8) RA'lı hastaların %32'sinde (8/25) kontrol grubunun ise %3,5'inde (4/113) anti-tiroid antikor (ATA/ATPO) pozitifliği saptanırken başka çalışmalarda RA için bu değer İngilizlerde %10,9 (3), İtalyanlarda %23 ve %43 (4,10) olarak bildirilmiştir. Organ spesifik otoimmün hastalıklar sistemik otoimmün hastalıklar ile bağlantılı olabilir ve yüksek tiroid otoantikor titreleri altta yatan hastalığın bir epifenomenini yansıtabilir (8).

RA'lı kadınlarda tiroid disfonksiyonu erkeklerle oranla 3 kat daha fazla gözlenmiştir (13). Non-inflamatuvar artritli kadın hastalarla RA'lı kadın hastalar karşılaştırıldığında yine RA'lı kadınlarda 3 kat artmış tiroid disfonksiyonu saptanmıştır (9). Bizim de çalışmamızda subklinik hipertiroidi saptadığımız olguların tamamı kadındı. Ayrıca, anti-tiroid antikor pozitif olan olgulardan da sadece 1 tanesi erkekti.

Sonuç olarak RA'da tiroid fonksiyon testlerinde değişiklikler ve otoantikor pozitiflikleri görülebilmektedir ve bu durum hastalık aktivitesi ile ilişkili olabilmektedir. Bu nedenle, tiroid hormonları ve anti-tiroid antikorların tayini RA'lı hastalarda biyokimyasal ve serolojik profilin bir parçası olarak kabul edilebilir. RA'lı hastalarda tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikorlarının bakılması, eşlik eden tiroid hastalığının erken tanısına yardımcı olabilir. Tiroid disfonksiyonu ve otoantikor pozitifliği olan hastalar takip edilmeli ve gerekirse tedavi verilmelidir. Bununla birlikte, bu değerler hastalık aktivitesine bağlı olarak dalgalanmalar gösterebileceğinden geniş çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315-324.
2. Buchanon WW, Crooks J, Alexander WD, Koutras DA, Wayne EJ, Gray KG. Association of Hashimoto's thyroiditis and rheumatoid arthritis. *Lancet* 1961; 1:245-248.
3. Chan ATY, Al-Saffar Z, Bucknall RC. Thyroid disease in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001; 40:353-354.
4. Del Puente A, Savastano S, Nuzzo V, Esposito A, Lupoli G. High prevalence of thyroid autoantibodies in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21:137.
5. 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.
6. Fox DA. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Kopman WJ and Moreland LW (eds). *Arthritis and allied conditions. A textbook of rheumatology*. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia, USA, fifteenth ed., 2005; pp 1089-1115.
7. Ilias I, Mastorakos G, Mavrikakis M, Papazoglou S, Karamitsos D, Ntantis P, Mantzos E, Mantzos I, Koutras DA. Thyroid disease associated with rheumatoid arthritis is not adequately screened with a sensitive chemiluminescence thyrotrophin assay. *Acta Med Austriaca* 1999; 26:26-28.
8. Innocencio RM, Romaldini JH, Ward LS. High prevalence of thyroid autoantibodies in systemic sklerosis and rheumatoid arthritis but not in the antiphospholipid syndrome. *Clin Rheumatol* 2003; 22:494.
9. Kerimović-Morina D. Autoimmün thyroid disease and associated rheumatid disorders. *Srp Arh Celok Lek* 2005; 133:55-60.
10. Marasini B, Massarotti M. Rheumatoid arthritis and thyroid disease. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22:265-266.
11. Prevo ML, van't Hof MA, Kuper IH. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 44-48.
12. Punzi L, Betterle C. Chronic autoimmune thyroiditis and rheumatic manifestations. *Joint Bone Spine* 2004; 71:275-283.
13. Shiroky JB, Cohen M, Ballachey ML, Naville C. Thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: a controlled prospective survey. *Annals of the Rheumatic Disease* 1993; 52:454-456.
14. Silman AJ, Ollier WE, Bubel MA. Autoimmune thyroid disease and thyroid autoantibodies in rheumatoid arthritis patients and their families. *Br J rheumatol* 1989; 28: 18-21.
15. Soy M, Guldiken S, Arıkan E, Altun BU, Tugrul A. Frequency of rheumatic disease in patients with autoimmune thyroid disease. *Rheumatol Int* 2007; 27:575-7.
16. Wellby ML, Kennedy JA, Pile K, Barreau P. Serum Interleukin-6 and Thyroid Hormones in Rheumatoid Arthritis. *Metabolism* 2001; 50:463-467.