

## انتشار قصور الدرق عند مرضى الداء الروماتوئيدي وعلاقته بفعالية المرض

عفراة زياد غزال<sup>١\*</sup> ميسون قدسي<sup>٢</sup>

\*طالبة دراسات عليا- قسم أمراض الجهاز الحركي - كلية الطب البشري - جامعة دمشق.

<sup>٢</sup> أستاذ في قسم أمراض الجهاز الحركي- كلية الطب البشري - جامعة دمشق.

**خلفية البحث وهدفه:** أظهرت عدّة دراسات حديثة زيادة حدوث قصور الدرق في العديد من الأمراض المناعية الذاتية وخاصة الداء الروماتوئيدي وأظهرت دراسات أخرى وجود علاقة بين قصور الدرق عند مرضى الداء الروماتوئيدي ودرجة فعالية المرض.

**هدف البحث:** معرفة مدى وجود قصور الدرق عند عينة من مرضى الداء الروماتوئيدي في مشافي الأسد والمواساة الجامعيين بدمشق وربط ذلك بفعالية الداء الروماتوئيدي والمقارنة مع مجموعة شواهد أصحاء.

**مواد البحث وطريقه:** تم إجراء دراسة مقطعية مستعرضة / حالة شاهد على 134 مريضاً مشخصاً لهم داء روماتوئيدي، ومجموعة شواهد أصحاء ملائفة من 134 شخصاً من مراجعى المشافي الجامعية بدمشق. حيث تم مقارنة وجود قصور الدرق بين مجموعتي المرضى والشواهد، كما تم مقارنة قصور الدرق عند المرضى مع مشعر فعالية المرض وذلك بعد تقسيمهم حسب مشعر الفعالية (DAS28-ESR) إلى ثلاث مجموعات: فعالية خفيفة وفعالية متوسطة وفعالية شديدة. وقد تم تحليل البيانات باستخدام برنامج التحليل الإحصائي (SPSS) النسخة رقم (25) واعتبار المتغير ذو أهمية إحصائية عندما تكون قيمة مستوى الدالة (P-Value) أصغر من (0.05).

**النتائج:** كان متوسط العمر لكل من المرضى والشواهد ( $50.6 \pm 3.9$ ) و( $44.3 \pm 2.01$ ) سنة على الترتيب، كانت نسبة الإناث في عينة المرضى (%) 84.3 ونسبة الإناث في عينة الشواهد (%) 80.6، وكان عدد المرضى المصابين بقصور الدرق 43 مريضاً (32%) وكان عدد الشواهد المصابين 10 أشخاص (7.5%). وكانت أضداد TPO إيجابية بنسبة (62%) من المرضى و(6%) لدى الشواهد،  $P\text{-Value} < 0.000$ . وقد أظهرت الدراسة وجود علاقة ارتباط إيجابي بين قصور الدرق ومشعر فعالية المرض (DAS28-ESR).

**الاستنتاج:** زيادة حدوث قصور الدرق وأضداد TPO عند مرضى الداء الروماتوئيدي بالمقارنة مع الأشخاص الأصحاء وزنادة درجة فعالية المرض عند مرضى الداء الروماتوئيدي المشخص لديهم قصور درق بالمقارنة مع مرضى الداء الروماتوئيدي بدون قصور درق لديهم.

**الكلمات المفتاحية:** قصور الدرق، التهاب المفاصل الروماتوئيدي، DAS28-ESR.

٢٠٢٢/٥/٢٩ تاريخ القبول:

٢٠٢٢/٤/١٢ تاريخ الإيداع:

حقوق النشر: جامعة دمشق - سوريا، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب CC BY-NC-SA

ISSN: 2789-7214 (online)

<http://journal.damascusuniversity.edu.sy>



## Prevalence of hypothyroidism in rheumatoid arthritis and its correlation with disease activity

Afraa Ziad Ghazal<sup>1\*</sup>

Maysoun Kudsi<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Higher Education Student in Rheumatology Department - Faculty of Medicine - Damascus University.

<sup>2</sup> Professor in Rheumatology Department - Faculty of Medicine - Damascus University.

### Abstract:

**Background & Aim:** Several recent studies have shown an increased incidence of hypothyroidism in many chronic inflammatory diseases, especially rheumatoid arthritis, and others studies have shown a relationship between hypothyroidism in patients with rheumatoid disease and the degree of disease activity.

**This study aim:** To know the extent of hypothyroidism in a sample of patients with rheumatoid arthritis in Al-Assad and Al-Mowasat University Hospital in Damascus, to link this to the effectiveness of rheumatoid disease, and to compare with a group of healthy controls.

**Materials and methods:** a cross-sectional/case-control study was conducted on 134 patients diagnosed with rheumatoid arthritis, and a healthy cohort of 134 people from the University Hospitals in Damascus. The presence of hypothyroidism was compared between the two groups of patients and controls. Hypothyroidism in patients was also compared with the disease activity index, after dividing them according to the effectiveness index (DAS28-ESR) into three groups: mild, moderate, and severe disease activity. The data was analyzed using the statistical analysis program (SPSS) version (25) and the variable was considered statistically significant when the P-Value is less than (0.05).

**Results:** The average age of both patients and controls was ( $50.6 \pm 3.9$ ) and ( $44.3 \pm 2.01$ ) years, respectively. The proportion of females in the sample of patients was (%84.3) and the percentage of females in the control sample (%80.6), the number of patients with hypothyroidism was 43 patients (%32), and the number of infected controls was 10 people (%7.5) P-Value  $< 0.000$ . %24.6 of patients and %6 of controls had positive TPO antibodies (P-Value  $< 0.000$ ). The study has shown a positive correlation between hypothyroidism and disease efficacy indicator (DAS28-ESR).

**Conclusion:** Increased incidence of hypothyroidism and TPO antibodies in patients with rheumatoid disease compared to healthy subjects, and an increase in the degree of disease activity in patients with rheumatoid disease diagnosed with hypothyroidism compared to patients with rheumatoid disease without hypothyroidism.

**Keywords:** Hypothyroidism, Rheumatoid Arthritis, Das28-Esr.



**المقدمة:**

الداء الروماتوئيدي هو مرض مزمن التهابي جهازي مناعي ذاتي، يُعد أكثر الأمراض المفصلية شيوعاً، إذ يصيب 0.5-1% من البالغين في الولايات المتحدة الأمريكية، أي ما يقارب مليون ونصف شخص سنويًا.<sup>1</sup> (Van et al., 2018, 174-187) يكون المرض أكثر شيوعاً عند النساء، ويمكن أن يبدأ بأي عمر، لكن ذروة حدوثه بالأعمار بين 40-60 سنة.<sup>2</sup>

(Targonska et al., 2019, 1676-1682)

إن التظاهر السريري الأكثر حدوثاً هو التهاب المفاصل العديد المتاضر الذي يصيب المفاصل الصغيرة خاصةً اليدين والقدمين والرسغين، كما تحدث التظاهرات السريرية خارج المفصلية بحوالي 40% من المرضى في المراحل المبكرة.<sup>3</sup>

(Gheita et al., 2019, 1-12)

يُعد الداء الروماتوئيدي مرضًا مشوهًا ومخرجاً للمفاصل ومسبباً للعجز بحال عدم العلاج، لكن التشخيص المبكر للمرض والبدء الباكر بالعلاج المناسب قلل نسبة العجز 30%， وحسن الإنذار بشكل ملحوظ وخاصةً مع تطوير علاجات حديثة كالعلاج البيولوجي والعلاجات الهدفية المعدلة لسير المرض.<sup>4</sup>

(Lacaille et al., 2017, 1057-1063)

لاتزال الآلية الإмарضية غير مفهومة بشكل واضح، لكن تشير دراسات عدّة إلى تداخل عوامل جينية وبينية لها دور بتعزييل الجهاز المناعي وحدوث المرض<sup>5</sup> (Scherer et al., 2020, 110)

تم اقتراح العديد من المقاييس لتقييم فعالية الداء الروماتوئيدي، يعتمد بعضها على بيانات مأخوذة من المريض فقط، في حين يحتاج بعضها إلى فحص سريري دقيق من قبل الطبيب وإجراء تحاليل مخبرية. وقد وضعت الكلية الأمريكية للأمراض الروماتيزمية (ACR) لائحة من المقاييس التي ترتبط بحصيلة المرض.<sup>6</sup>

(England et al., 2019, 1540-1555)

أظهرت دراسات حديثة عدة ارتفاع معدل الإصابة بأمراض الدرق المناعية عند مرضى الداء الروماتوئيدي بالمقارنة مع بقية أمراض النسيج الضامنة الأخرى، ويُعدّ قصور الغدة الدرقية الأضطراب الدرقي الأكثر حدوثاً في الداء الروماتوئيدي، حيث وُصفت عوامل خطر جينية وبيئية مشتركة بين المرضين، PTPN22, HLA-DRB1, CD40, CTLA4 (Musaimi et al., 2019, 44-51) والتي تزيد من خطر الإصابة بآفات الدرق المناعية وهي الجينات نفسها التي تسهم بالآلية الإмарضية للداء الروماتوئيدي.<sup>7</sup> (Bilous et al., 2021, 5-15)

كما درست عوامل خطر بيئية مشتركة عدّة كالتدخين،<sup>8</sup> (Al

(Musaimi et al., 2019, 44-51)

والعمر المتقدم، والجنس الأنثوي، وزيادة بكتلة الجسم. بالإضافة إلى ذلك أظهرت دراسات حديثة دور الهرمونات الدرقية بإحداث التهاب، حيث تحفز إنتاج الجذور الأوكسجينية في العدلات،<sup>9</sup> (Rybakova et al., 2020, 451-457) وتزيد من التعبير عن MHC2 وتحفز إفراز السيتوكينات الالتهابية IL6, IL8, IL12 من الخلايا، وتشتّط تكاثر الخلايا المفاوية والخلايا القاتلة الطبيعية وإنجاح الأنيون الفائق.<sup>10</sup> (Jonsdottir et al., 2019, 147-158)

يُعد التهاب الدرق المناعي الذاتي (هاشيموتوكيداز) الأضطراب المناعي الأكثر شيوعاً بقصور الدرق البديجي، تشارك عوامل جينية عدّة بإحداثه، 70% من المرضى لديهم استعداد وراثي. أظهرت دراسات عدّة على المرضى المصابين بداء هاشيموتوكيداز وجود تراكيز عالية من أضداد البيروكسيداز antiTPO لدى أكثر من 90% منهم<sup>11</sup> (Mehanathan et al., 2019, 2) مما يشير إلى ترافقه مع الآلية المناعية.

تفترض دراسات حديثة بأن إجراء اختبار أضداد البيروكسيداز antiTPO قد يكون مفيداً بالتبؤ باحتمالية تطور قصور الدرق تحت السريري إلى قصور درق صريح وذلك عند المرضى مع عوامل خطورة لتطور قصور بالغدة (الإناث، العمر المتقدم،

هذه الدراسة لمعرفة مدى انتشار قصور الغدة الدرقية لدى مرضى الداء الروماتوئيدي ودراسة العلاقة بين قصور الدرك وفعالية الداء الروماتوئيدي عند عينة من المرضى السوريين.

#### **المواد والطرائق:**

**نطء الدراسة:** مقطعيّة مستعرضة (Cross Sectional) // حالة شاهد (Case Control).

**مكان الدراسة:** مشفى الأسد الجامعي ومشفى الموسعة الجامعي بدمشق.

**زمان ومدة الدراسة:** بدءاً من شهر أيلول عام 2020 ميلادية حتى شهر آذار عام 2022 ميلادية حيث اكتمل حجم العينة.

**حجم العينة:** حسب حجم العينة باستخدام موقع Raosoft.com وكانت (134) مريضاً و (134) شاهداً بمستوى فاصلة الثقة (%) 95.

**معايير الاشتمال:** المرضى الذين لديهم داء روماتوئيدي مشخص سابقاً أو حالياً حسب معايير التصنيف لالتهاب المفاصل الروماتوئيدي حسب الكلية الأمريكية لأمراض المفاصل والجمعية الأوروبيّة ضدّ الروماتيزم لعام 2010. بالإضافة إلى مجموعة شواهد أصحاب الاستجواب والفحص السريري مفصلياً من مراقبتي المرضى.

**معايير الاستبعاد:** المرضى الحوامل أو في الفترة بعد الولادة، والمرضى الذين أعمارهم تحت 16 سنة، المرضى الذين لديهم مرض التهابي مناعي ذاتي آخر أو داء سكري أو قصور كلوي أو مرض كبدي مزمن، ومرضى الخباثات، والمرضى الذين يعانون من إنتانات مراقبة والمرضى الذين يستخدمون أدوية قد تؤثر على وظائف الدرك (الليثيوم، والأمiodارون، والأنترفيرون ألفا).

تمت دراسة حالات الداء الروماتوئيدي وقصور الغدة الدرقية حسب التصنيفات والمقاييس الآتية:

١- المعايير التصنيفية لالتهاب المفاصل الروماتوئيدي حسب الكلية الأمريكية لأمراض المفاصل والجمعية الأوروبيّة ضدّ

وجود ضخامة بالغدة الدرقية، قصة عائلية لإصابة الدرك، بالفترة بعد الولادة، وجود مرض مناعي مرفاق).<sup>12</sup> (Calissendorff *et al.*, 2020, 40)

درست العلاقة بين التهاب المفاصل الروماتوئيدي وقصور الدرك في العديد من الدراسات، حيث كانت نسبة حدوث قصور الدرك مع أو دون وجود سبب مناعي 34% من مرضى الداء الروماتوئيدي،<sup>13</sup>

(Nazary *et al.*, 2021, 521) وتترتفع النسبة إلى 38% عند إيجابية الأضداد الدرقية،<sup>14</sup>

(Haridas *et al.*, 2018, 14) وهذه المعدلات أعلى بشكل ملحوظ عند مقارنتها بعامة الناس<sup>15</sup> (Frohlich *et al.*, 2017, 521)

يختلف معدل حدوث الآفات الدرقية بسياق الداء الروماتوئيدي حسب العرق والموقع الجغرافي،<sup>16</sup>

(Abd-Hlhafeez *et al.*, 2018, 5-10) حيث أظهرت دراسات عدة انتشار قصور الدرك بسياق الداء الروماتوئيدي حوالي 0,05% بالمغرب إلى 27% بسلوفاكيا. وفي دراسة بكولومبيا كان انتشار قصور الدرك عند مرضى الروماتوئيدي 9,8%， بينما في دراسة نشرت بالهند كان معدل الانتشار

<sup>14</sup> 5.1 (Haridas *et al.*, 2018, 14) وفي دراسات عدة مشابهة كان انتشار إيجابية أضداد الدرق (anti TPO) عند مرضى الداء الروماتوئيدي بشكل متعدد حوالي 5% بالولايات المتحدة إلى 30% باليابان.<sup>17</sup> (Fukui *et al.*, 2021, 21)

كما أظهرت الدراسات المجرأة على مرضى الداء الروماتوئيدي وجود ترابط إيجابي بين قصور الدرك ومؤشر (DAS28-ESR) الذي يستخدم لتقدير فعالية الداء الروماتوئيدي، حيث ترافق الإصابة بقصور الدرق مع فعالية عالية للمرض. وبسبب شيوع قصور الدرق وترافقه مع العديد من الأمراض المناعية، صُنعت

الآلي الموجود في مخبر مشفى الموسعة الجامعي IMMULITE (FT4-TSH-anti TPO) (SIEMENS)، وُسُحب تحاليل (TSH) فقط للشواهد الأصحاء.

إن قيمة TSH الطبيعية بين (0.270-4.2 IU/ml) حسب مخبر مشفى الأسد وبين (0.3-5.0 mic IU/ml) حسب مخبر مشفى الموسعة، وقيمة FT4 الطبيعية بين (0.932-1.71 ng/dl) حسب مخبر مشفى الأسد وبين (0.8-1.8 ng/dl) حسب مخبر مشفى الموسعة. والقيمة الطبيعية لأضداد TPO بين 0.0-34 (IU/ml) حسب مخبر مشفى الأسد وبين (1.0-16.0 IU/L) حسب مخبر مشفى الموسعة.

وبعد الانتهاء من الخطوات السابقة قُسم المرضى إلى ثلاثة مجموعات حسب مشعر (DAS28-ESR) كالتالي: مجموعة المرضى ذي الفعالية المرتفعة ( $DAS28 > 5.1$ )، ومجموعة المرضى ذي الفعالية المتوسطة ( $5.1 > DAS28 > 3.2$  to 3.2)، ومجموعة المرضى ذي الفعالية الخفيفة ( $DAS28 \leq 3.2$ ).

كما قُسم المرضى حسب وجود قصور الدرق إلى مجموعتين: مجموعة المرضى والشواهد الذين لديهم قصور درق، ومجموعة المرضى والشواهد من دون وجود قصور درق لديهم. وُقُرِن في الذراع الأول وجود قصور الدرق وإيجابية أضداد TPO بين المرضى والشواهد في كلٍ من المشفيين. وُقُرِن في الذراع الثاني وجود قصور الدرق مع درجة فعالية المرض عند مرضى الداء الروماتوئيدي في كلٍ من المشفيين.

#### الطرق الإحصائية المتبعة:

أجري التحليل باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS) (النسخة 24)

(IBM Corporation, Armonk, New York, USA) برنامج Excel 2016. وقد عُدّت القيمة التثبّطية الأقلّ من  $P < 0.05$  (Mann-Whitney U test) مهمّة إحصائياً. وقد اعتمّد على النسب المئوية والأشكال البيانية (Bar chart) لتحليل المتغيرات

الروماتيزم لعام 2010<sup>18</sup> (Aletaha *et al.*, 2010, 2569-) (2581)

ـ مشعر فعالية التهاب المفاصل الروماتوئيدي (DAS28-6) (England *et al.*, 2019, 1540-1555).

ـ معايير تشخيص قصور الغدة الدرقية حسب جمعية الغدة الدرقية الأمريكية (ATA) والجمعية الأمريكية لأخصائي الغدد الصماء السريريين (Garber *et al.*, 2012, 1200)<sup>19</sup>. طريقة العمل: قُسمت الدراسة إلى ذرائعين. الأول لمقارنة وجود قصور الدرق وأضداد TPO بين مرضى الداء الروماتوئيدي والأشخاص الطبيعيين، والثاني لمقارنة وجود قصور الدرق بين المرضى ذي الفعالية المنخفضة والمتوسطة والشديدة ولتحديد نوع العلاقة بين قصور الدرق ومشعر فعالية المرض (DAS28-ESR).

وأخذت الموافقة المستنيرة من جميع المشاركين بالبحث وعدهم (268) شخصاً.

وقد خضع جميع المرضى المشاركين في البحث لتقدير سريري ومخبري.

**التقدير السريري:** شمل أخذ قصة سريرية مفصلة وتوثيق المعلومات الآتية: العمر، والجنس، والعادات الحالية، وظروف تشخيص المرض، والشكوى المفصلة الحالية، والأدوية المستخدمة، والسوابق الجراحية. كما تمّ أجري فحص سريري دقيق للجهاز المفصلي وتوثيق عدد المفاصل المؤلمة وعدد المفاصل المتورّمة، وتقدير المريض الذاتي لحالة صحته العامة باستخدام المقياس التمثيلي البصري (Visual analogue scale).

(Caroline *et al.*, 2016, 4)

**التقدير المخبري:** سُحب دم وريدي لجميع المرضى وعدهم 134 مريضاً وأجريت تحاليل (anti TPO-ESR-FT4-TSH) وذلك عن طريق جهاز المحلل الآلي الموجود في مخبر مشفى الأسد الجامعي Elecsys TSH Cobas e 601 (Cobas e 601) وجهاز المحلل

الجدول رقم (1): توزيع عينة البحث حسب العمر

المتوسط والانحراف المعياري (سنة)	العدد	العينات (n)
44.3±2.01	134	الشواهد
50.6±3.9	134	مرضى الداء الروماتوئيدي
49.2±4.9	43	مرضى مع قصور درق
50.14±4.43	91	مرضى من دون قصور درق

## 2- توزيع عينة البحث (مرضى وشواهد) حسب الجنس:

توزعت عينة الشواهد حسب الجنس إلى (80.8%) إناث و(19.4%) ذكور وتوزعت عينة مرضى الداء الروماتوئيدي حسب الجنس إلى (84.3%) إناث و(19.4%) ذكور، وكانت نسبة المرضى المصابين بقصور درق (88.4%) إناث و(11.6%) ذكور، ونسبة المرضى غير المصابين بقصور درق (82.4%) إناث و(17.6%) ذكور.

الجدول رقم (2): توزيع عينة البحث حسب الجنس

الجنس		العينات (n)
أنثى	ذكر	الشواهد
%80.6	%19.4	مرضى الداء الروماتوئيدي
%84.3	%15.7	مع قصور درق
%88.3	%11.7	من دون قصور درق
%82.4	%17.6	

## 3- توزيع عينة البحث (مرضى وشواهد) حسب وجود قصور الدرق:

أثبت وجود قصور الدرق لدى 43 مريضاً من مرضى الداء الروماتوئيدي بنسبة (32%) مقابل 10 أشخاص من الشواهد بنسبة (7.5%).

الفئوية، وللمتغيرات المتواصلة تم استخدام مقاييس التوزعة المركزية (المتوسط الحسابي والانحراف المعياري). أما لاختبار العلاقات الإحصائية بين الخصائص القاعدية استُخدمت الأساليب الإحصائية الآتية:

- اختبار (t - student test) والتعبير عنه بـ "t" لمقارنة المتغيرات المتواصلة، اختبار (chi-square) والتعبير عنه بـ "X<sup>2</sup>" لمقارنة المتغيرات الفئوية ذات التوزع الطبيعي، اختبار بيرسون (Pearson) لتقييم الارتباط بين قصور الدرق وفعالية المرض.

## النتائج:

شملت الدراسة 134 مريض داء روماتوئيدي و134 من الشواهد وفُورن حدوث قصور الغدة الدرقية بين مجموعة المرضى والشواهد، كما فُورن بين إيجابية أضداد TPO بين مرضى الداء الروماتوئيدي والشواهد وقسم المرضى إلى ثلاثة مجموعات بحسب مشعر الفعالية (DAS28-ESR): فعالية منخفضة، وفعالية متوسطة، وفعالية عالية، وفُورن بين المجموعات الثلاثة وبين قصور الدرق بسياق الداء الروماتوئيدي. أثبت وجود قصور الغدة الدرقية كتشخيص مؤكّد لدى 43 مريضاً من أصل 134 مريض داء روماتوئيدي شملتهم الدراسة.

## توزيع عينة البحث (مرضى وشواهد) حسب العمر:

تراوحت أعمار المرضى والشواهد بين 20 و80 سنة، حيث كان متوسط أعمار المرضى (50.6 ± 3.9) ومتوسط أعمار الشواهد (44.3 ± 2.01)، وكان متوسط أعمار المرضى المصابين بقصور درق (49.2±4.9) ومتوسط أعمار المرضى غير المصابين بقصور درق (50.14±4.43).

الجدول رقم (4): توزيع عينة البحث حسب نمط قصور الدرق

(سريري/تحت سريري)

المرضى المصابون (43)		الشواهد المصابون (10)		العينات(n)
النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
%67.4	29	%60	6	قصور درق سريري
%32.6	14	%40	4	قصور درق تحت سريري

ولدراسة أهمية الفرق في نسبة شيوع قصور الدرق السريري بين عينة المرضى وعينة الشواهد أجري اختبار Pearson Chi-Square

فكان:

$$p\text{-value}=0.719>0.05$$

ومن ثم لا يوجد فرق مهم إحصائياً في نوع قصور الدرق بين مجموعة الشواهد ومرضى الداء الروماتوئيدي.

#### 5-توزيع عينة البحث (مرضى وشواهد) حسب أضداد TPO :

كانت أضداد TPO إيجابية لدى 33 مريضاً بنسبة 24.6% مقارنة ب 8 من الشواهد بنسبة 6%， حيث نلاحظ أن إيجابية أضداد TPO كانت أعلى بشكل ملحوظ عند مرضى الداء الروماتوئيدي بالمقارنة مع الشواهد كما هو موضح بالجدول رقم (5).

الجدول رقم (5): توزيع عينة البحث حسب أضداد TPO

المرضى (134)		الشواهد (134)		العينات
النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
%24.6	33	%6	8	أضداد TPO إيجابية
%75.4	101	%94	126	أضداد TPO سلبية

ولدراسة أهمية الفرق في نسبة إيجابية أضداد TPO بين عينة المرضى وعينة الشواهد أجري اختبار Pearson Chi-Square

فكان:

$$P\text{-value}=0.000<0.05$$

الجدول رقم (3): توزيع عينة البحث حسب وجود إصابة بقصور الدرق

المرضى النسبة المئوية	العدد	الشواهد		العينات
		النسبة المئوية	العدد	
%32	43	%7.5	10	مع قصور درق
%67	91	%92.5	124	من دون قصور درق

ولدراسة أهمية الفرق في نسبة وجود قصور درق بين عينة المرضى وعينة الشواهد أجري اختبار Pearson Chi-Square فكان:

$$p\text{-value}=0.000<0.05$$

ومن ثم يوجد فرق مهم إحصائياً في نسبة وجود قصور درق بين مرضى الداء الروماتوئيدي والشواهد، حيث تكون أكثر انتشاراً عند مرضى الداء الروماتوئيدي.

$$\text{Odd ratio}=5.86$$

أي يزداد رجحان حدوث قصور درق 5.86 مرة إذا كان الشخص مصاباً بالداء الروماتوئيدي.

#### 4-توزيع المرضى المصابين بقصور الدرق حسب نمط قصور الدرق (سريري/تحت سريري):

كان حدوث قصور الدرق السريري بنسبة أعلى لدى مرضى الداء الروماتوئيدي من الشكل تحت السريري، حيث شخص قصور الدرق السريري لدى 29 مريض مقابل 6 أشخاص من الشواهد، وشخص قصور الدرق تحت السريري لدى 14 مريض مقابل 4 أشخاص من الشواهد كما هو موضح بالجدول رقم(4).

حيث نلاحظ أن فعالية المرض كانت أعلى بشكل ملحوظ عند مرضى الداء الروماتوئيدي المصابين بقصور درق مقارنة بالمرضى غير المصابين بقصور الدرق كما هو موضح بالجدول رقم (7)

الجدول رقم (7): توزع المرضى المصابين وغير المصابين بقصور الدرق حسب فعالية المرض

المرضى من دون قصور درق		المرضى مع قصور درق		فعالية المرض
النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
%26.3	24	%9.3	4	منخفضة
%45.1	41	%30.2	13	متوسطة
%28.6	26	%60.5	26	عالية

ولدراسة وجود علاقة بين فعالية المرض وجود قصور درق تم أجري اختبار Independent samples T-test كما هو موضح بالجدول رقم (8)

الجدول رقم (8): العلاقة بين قصور الدرق وفعالية المرض

الانحراف المعياري	DAS متوسط	مرضى داء روماتوئيدي
1.08	5.54	مع قصور درق
1.30	4.15	من دون قصور درق

ومنه نلاحظ أن متوسط درجة فعالية المرض كان أكبر عند مرضى قصور الدرق مقارنة بمرضى عدم قصور الدرق.

P-value=0.000<0.05

ومن ثم يوجد فرق مهم إحصائياً في فعالية المرض بين وجود أو عدم وجود قصور درق، أي تزداد فعالية المرض بحال وجود قصور الدرق عند المرضى.

ومن ثم يوجد فرق مهم إحصائياً في نسبة إيجابية أضداد TPO بين مرضى الداء الروماتوئيدي والشواهد، حيث تكون أكثر انتشاراً عند مرضى الداء الروماتوئيدي.

وبحساب نسبة الأرجحية كانت:

Odd ratio= 5.15

أي يزداد رجحان ظهور إيجابية أضداد TPO 5.15 مرة إذا كان الشخص مصاباً بالداء الروماتوئيدي مقارنة بغير المصابين.

7-توزيع مرضى الداء الروماتوئيدي حسب فعالية المرض :DAS28-ESR

تم توزيع عينة المرضى حسب درجة فعالية المرض، حيث كانت نسبة المرضى بفعالية منخفضة (20.8%)، والمرضى الذين لديهم فعالية متوسطة (40.4%) وهي النسبة الأعلى للمرضى، بينما كانت نسبة المرضى بفعالية عالية (38.8%) كما هو موضح بالجدول رقم (6).

الجدول رقم (6): توزع مرضى الداء الروماتوئيدي حسب فعالية المرض

المتوسط والانحراف المعياري	النسبة المئوية	العدد	فعالية المرض
2.57±0.32	%20.8	28	منخفضة
4.1 ±0.5	%40.4	54	متوسطة
5.8±0.55	%38.8	52	عالية

8- توزع مرضى الداء الروماتوئيدي مع أو من دون الإصابة بقصور الدرق حسب فعالية المرض :DAS28-ESR

نلاحظ أن نسبة المرضى ذوي الفعالية العالية عند مرضى الداء الروماتوئيدي مع الإصابة بقصور الدرق كانت النسبة الأعلى (60.5%) وشكل المرضى ذوو الفعالية المنخفضة النسبة الأدنى (9.3%)، بينما شكل المرضى ذوو الفعالية المتوسطة (30.2%) وبالنسبة لمرضى الداء الروماتوئيدي بدون الإصابة بقصور الدرق شكل المرضى ذوو الفعالية المتوسطة النسبة الأعلى (45.1%)، والمرضى ذوو الفعالية المنخفضة (28.6%)، وكانت نسبة المرضى بفعالية عالية (26.3%)

الذكور (15.7%)، وكانت نسبة الإناث المصابات بقصور الدرق (88.4%) ونسبة الذكور المصابين (11.6%). وكانت نسبة الإناث في عينة الشواهد (80.6%) ونسبة الذكور (19.4%)، وكان عدد المصابين بقصور الدرق لدى مرضى الـ روماتوئيدي 43 مريضاً بنسبة (32%) وعدد المصابين بقصور الدرق لدى الشواهد 10أشخاص بنسبة (7.5%)،  $P < 0.000$ . وُصِّفَ نمط قصور الدرق بالمرضى المصابين بقصور درق إلى قصور درق سريري بنسبة (67.44%) وقصور درق تحت سريري بنسبة (32.56%)، وكانت نسبة قصور الدرق السريري بالشواهد المصابين بقصور درق (60%) وقصور درق تحت سريري بنسبة (40%)، وكانت نسبة إيجابية أضداد TPO عند المرضى (24.6%) ونسبة إيجابية أضداد TPO عند الشواهد (6%). وهذا يظهر أن انتشار قصور الدرق وإيجابية أضداد TPO كانت أعلى عند مرضى الـ روماتوئيدي بالمقارنة مع الشواهد.

أما توزُّع المرض حسب درجة فعالية المرض فأظهرت دراستنا أن حوالي (20.8%) من المرضى كانوا بحالة فعالية منخفضة، و(40.4%) بحالة فعالية متوسطة، و(38.8%) بحالة فعالية شديدة.

وبمقارنة وجود الإصابة بقصور الدرق بين مجموعات المرضى المقسمتين حسب درجة الفعالية كانت نسبة المرضى بحالة فعالية منخفضة (9.3%)، و(30.2%) بحالة فعالية متوسطة، و(60.5%) بحالة فعالية شديدة. وهذا يظهر أن الإصابة بقصور الدرق تترافق بازدياد شدة فعالية الـ روماتوئيدي مقارنة بمرضى الـ روماتوئيدي غير المصابين بقصور الدرق.

وبعد إجراء الاختبارات الإحصائية اللازمة أظهرت دراستنا زيادة حدوث قصور الدرق وإيجابية أضداد TPO عند مرضى الـ روماتوئيدي مقارنة بالشواهد. وأظهرت الدراسة وجود علاقة مهمة بين قصور الغدة الدرقية ودرجة فعالية المرض (DAS28-ESR).

وبإجراء اختبار الانحدار اللوجستي كانت:

Odd ratio=2.5

أي مع كل زيادة بحدوث قصور الدرق لدى المرضى يزداد رجحان فعالية المرض 2.5 مرة.

**9-جدول مقارنة بين مرضى الـ روماتوئيدي مع أو من دون الإصابة بقصور الدرق:**

أجريت مقارنة بين المرضى بوجود إصابة بقصور الدرق والمرضى من دون إصابة بقصور الدرق، حيث **شُخّص** قصور الدرق لدى 43 مريضاً من مرضى الـ روماتوئيدي مقابل 91 مريض داء روماتوئيدي بدون إصابة بقصور الدرق، وكان متوسط أعمار المرضى متشابهاً تقريباً بالمجموعتين مع سيطرة الإناث بالمجموعتين، وكانت فعالية المرض أعلى عند المرضى مع قصور الدرق مقارنة مع المرضى من دون إصابة بالدرق كما هو موضح بالجدول رقم (9).

**الجدول رقم (9): مقارنة بين مرضى الـ روماتوئيدي مع أو من دون إصابة بقصور الدرق:**

العينات(n)	مرضى داء روماتوئيدي رومناتوئيدي مع قصور درق	مرضى داء روماتوئيدي من دون قصور درق
عدد المرضى	43	91
متوسط العمر	49.2±4.9	50.01±4.43
نسبة الذكور وإناث	%88.4 %11.6	%82.4 %17.6
متوسط الفعالية	4.3±0.4	3.8±0.4

### مناقشة النتائج:

شمل البحث 134 مصاباً بالـ روماتوئيدي و 134 شاهداً صحيحاً بالفحص السريري والاستجواب، حيث تراوحت أعمار المرضى والشواهد بين 16 و 80 سنة، وكان متوسط أعمار المرضى (50.6±3.9) ومتروسط أعمار الشواهد (44.3±2.01). وكانت نسبة الإناث في عينة المرضى (84.3%) ونسبة

وبدراسة أخرى بالهند قام بها Joseph Anoop عام 2017 (Anoop *et al.*, 2018, 688-692)<sup>24</sup> على 100 مريض داء روماتوئيدي كان متوسط أعمار المرضى  $43.9 \pm 11.96$  مع سيطرة المرض عند الإناث بنسبة 81%، وكانت نسبة المرضى المصابين بقصور الدرق 20% (من بينهم 15% قصور درق سريري و 5% قصور درق تحت سريري)، وكانت أضداد TPO إيجابية لدى 31% من المرضى. ولم تطرق الدراسة لدراسة تأثير قصور الدرق على فعالية الداء الروماتوئيدي.

وفي دراسة Mir Wassem في الهند عام 2019<sup>25</sup> (wassem *et al.*, 2019, 491-495)

تضمنت 250 مريض داء روماتوئيدي، كان متوسط أعمار المرضى  $49.2 \pm 12.1$  سنة، وكانت نسبة إصابة الإناث 86.8% والذكور 13.2%， درست انتشار أضداد TPO عند المرضى حيث كانت إيجابية بنسبة 22.5% من المرضى، وكانت نسبة الإصابة بقصور الدرق 42.2% وكانت النسبة العظمى على حساب النمط تحت السريري 38.3%， وهذا يتعارض مع دراستنا. كما قارنت الدراسة بين فعالية المرض حيث كانت فعالية المرض أعلى عند مرضى الداء الروماتوئيدي المصابين بقصور درق مقارنة بغير المصابين بقصور الدرق، وكان هناك ترابط إيجابي بين قصور الدرق وأرقام (Vas, DAS28-ESR) مع قيمة P-value = 0.000.

وفي دراسة Nazary وزملائه عام 2021<sup>13</sup>

(Nazary *et al.*, 2021, 4) في الولايات المتحدة الأمريكية كان نمط الدراسة حالة شاهد واستمرت الدراسة لمدة سنة. شملت الدراسة 400 مريض داء روماتوئيدي مشخصين حديثاً و400 من الشواهد، وكانت نسبة حدوث قصور الدرق 7.75% من المرضى مقارنة 2.5% من الشواهد مع قيمة P-value=0.0007

حيث أن قصور الغدة الدرقية يرتبط بشكل إيجابي ومهم إحصائياً مع فعالية المرض عند مرضى الداء الروماتوئيدي، وقد يشكل الكشف المبكر عن وجود قصور الدرق مفيداً بالتبؤ بفعالية العالية للداء الروماتوئيدي.

ووجدت عدة دراسات تمثل نتائجها نتائج دراستنا، وفي دراسة Enas A. Elattar وزملائه 2014<sup>21</sup> (Elattar *et al.*, 2014, 58-65)

في مصر على 150 مريض داء روماتوئيدي و 50 من الشواهد تراوحت أعمارهم من 35-62 سنة كان متوسط أعمارهم (45.2±7.8) مع سيطرة الإناث بنسبة 90%， حيث كانت الإصابة بقصور الدرق لدى 36 مريضاً (24%) من المرضى. وفي دراسة Haitham Azeem عام 2019<sup>22</sup> (Haitham *et al.*, 2019, 151-159)

في مصر التي استمرت مدة سنة ونصف، وأجريت على 1000 مريض داء روماتوئيدي، كان معدل إصابة الإناث 85% والذكور 15%， وكان متوسط أعمار المرضى 40.75±5، وكانت نسبة الإصابة بقصور الدرق 28%， وكانت نسبة قصور الدرق تحت السريري هي النسبة الأكبر مقارنة بالشكل السريري، وكانت أضداد TPO إيجابية لدى 5.6% من المرضى مقارنة 2% من الشواهد، وبالنسبة لفعالية المرض كان هناك علاقة ترابط إيجابي بين ارتفاع أرقام TSH وفعالية الداء الروماتوئيدي (DAS28-ESR).

وفي دراسة Joshi وزملائه عام 2017<sup>23</sup>

(Joshi *et al.*, 2016, 6-10) في الهند على 52 مريض داء روماتوئيدي كان متوسط عمر المرضى  $41.4 \pm 10$  سنة، وكانت نسبة الإناث 75% والذكور 25%， وكان عدد المرضى المصابين بقصور الدرق 20 مريضاً بنسبة 38.4%， وأظهرت الدراسة ارتباطاً كبيراً بين ارتفاع مستويات TSH بالمصل وبين مشعر فعالية المرض (DAS28-ESR).

الروماتوئيدي، وقد يفسر ذلك بسبب اختلاف العرق واختلاف خصائص العينة من حيث مدة المرض والعلاجات المستخدمة. وفي دراسة أخرى سويدية قام بها K Waldenlind وزملاؤه<sup>29</sup> (Waldenlind et al., 2020, 6) عام 2020 والتي استمرت من 2006 إلى 2016 وتم فيها مراقبة المرضى على مدى 6-3 أشهر بعد بدء العلاج بالميثوتريكسات. شملت الدراسة 9004 مريض داء روماتوئيدي، وكانت نسبة الإصابة بقصور الدرك 11% من المرضى، ولم تدرس فيها نسبة إيجابية الأضداد عندهم. كما أظهرت الدراسة تشابهاً بفعالية المرض بين مجموعة المرضى المصابين بقصور الدرك وغير المصابين، وقد يفسر ذلك بسبب المتغيرات البيئية، وقد يكون للعلاج بالميثوتريكسات ومتابعة المرض دور بالتأثير على فعالية المرض.

#### **وأخيراً فقد كان لدراستنا عدة محددات:**

إن العينة المدروسة مأخوذة من مشفيين جامعيين في دمشق، وهي لا تمثل بالضرورة كل المرضى في سوريا، ويفضل إجراء الدراسة بالمحافظات السورية كافة، بالإضافة إلى ذلك فإن قصور الغدة الدرقية يتأثر بالعديد من الأدوية المستخدمة في علاج الداء الروماتوئيدي، ولم نتمكن من دراسة عدد كافٍ من المرضى الذين لم يتلقوا أي علاج معدّل لسير المرض كالسلفامالازين والفلوناميد اللذين أظهرت الدراسات الحديثة تأثيرهما على وظائف الغدة الدرقية، كما لم تدرس تأثير مدة المرض عليها.

#### **الخلاصة:**

يوصى بمسح وظائف الغدة الدرقية وأضداد TPO عند كل مرضى الداء الروماتوئيدي، حيث قد يفيد الكشف المبكر عن الإصابة بقصور الدرك عند مرضى الداء الروماتوئيدي وعلاجه في التقليل من فعالية المرض، ولكن هناك حاجة للمزيد من الدراسات الشاملة من أجل تعميم النتائج.

وفي دراسة حديثة قام بها Hung-Ming Huang وزملاؤه بالشهر الأول عام 2022<sup>26</sup> (Huang et al., 2022, 3) في تايوان تضمنت 16,714 مريض داء روماتوئيدي و 66,856 من الشواهد، كان متوسط أعمار المرضى 51.5 مع سيطرة المرض عند الإناث بنسبة 75%， وأظهرت الدراسة زيادة بخطر الإصابة بقصور الدرك لدى مرضى الداء الروماتوئيدي، حيث كان حدوث قصور الدرك أعلى 1.74 ضعفاً عند مرضى الداء الروماتوئيدي بالمقارنة مع مجموعة الشواهد، وكانت فعالية المرض أعلى بشكل واضح عند المرضى المصابين بقصور الدرك مقارنة بالمرضى غير المصابين.

ونقيض دراستنا الحالية كانت الدراسة التي قام بها Emamifar وزملاؤه<sup>27</sup>

(Emamifar et al., 2017, 4) في الدنمارك عام 2017 على 439 مريض داء روماتوئيدي حيث كانت نسبة قصور الدرك (%) 30.4 من المرضى وكان النمط تحت السريري هو الأكثر شيوعاً بنسبة 26.1% مقارنة بالشكل السريري 3.9%， وأظهرت الدراسة عدم وجود فرق مهم إحصائياً بين فعالية الداء الروماتوئيدي وبين مجموعة المرضى المصابين بقصور الدرك وغير المصابين، وقد يفسر ذلك بسبب اختلاف العرق والموقع الجغرافي والمتغيرات البيئية.

وفي دراسة Posselt وزملائه<sup>28</sup> (Posselt et al., 2017, 535-540) عام 2017 في البرازيل والتي أجرتها على 210 مرضى داء روماتوئيدي و 141 من الشواهد كانت نسبة الإصابة بقصور الدرك 11.3% من المرضى و 11.1% من الشواهد، وكانت أضداد TPO إيجابية بنسبة 11.4% من المرضى مقابل 5.6% من الشواهد ومن ثم أظهرت الدراسة عدم وجود فرق مهم بين مجموعة المرضى والشواهد من حيث انتشار قصور الدرك وأضداد TPO، ولم تظهر الدراسة وجود أي علاقة بين الإصابة بقصور الدرك وفعالية الداء

التمويل: هذا البحث ممول من جامعة دمشق وفق رقم التمويل (501100020595).

**References:**

1. Van der Woude D, van der Helm-van Mil AHM. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2018 Apr;32(2):174-187. doi: 10.1016/j.bepr.2018.10.005. [PubMed]
2. Targonska-Stepniak B. [Rheumatoid arthritis in elderly people]. Wiad Lek. 2019;72(9 cz1):1676-1682.[Scholar]
3. Gheita T and Essa N. Rheumatology in Egypt back to the future. Rheumatol.Int. 2019 Jan;39(1):1-12.doi 10.1007/s00296-018-4192-0.[PubMed]
4. Lacaille D, Avina-Zubieta JA, Sayre E et al. Improvement in 5-year mortality in incident rheumatoid arthritis compared with the general population-closing themortality gap. Ann Rheum Dis. 2017;76:1057-1063.[PubMed]
5. Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. J Autoimmun. 2020 Jun;110:102400. doi:10.1016/j.jaut.2019.102400.[PubMed]
6. England BR, Tiong BK, Bergman MJ et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology Recommended Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures. Arthritis Care Res (Hoboken). 2019 Dec;71(12):1540-1555.[PubMed]
7. Bilous II, Pavolovych LL, Kamyshnyi AM. Primary hypothyroidism and autoimmune thyroiditis alter the transcriptional activity of genes regulating neurogenesis in the blood of patients. Endocr Regul. 2021 Jan 29;55(1):5-15. doi: 102478/enr-2021-0002.[PubMed]
8. Al Musaimi O, Abu-Nawwas AH, Al Sher D et al. Influence of age, gender, smoking, diabetes, thyroid and cardiac dysfunctions on cystatin C biomarker. Semergen. 2019 jan-Feb;45(1);44-51. doi:10.1016/j.semrev.2018.07.005.
9. Rybakova AA, Platonova NM, Troshina EA.{Oxidative stress and its role in the development of autoimmune thyroid diseases]. Probl Endokrinol (Mosko. 2020 jun 10;65(6):451-457. Russian. doi:10.14341/probl11827.[PubMed]
- 10.Jonsdottir IH, Sjors Dahlman A MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Endocrine and immunological aspects of burnout: a narrative review. Eur J Endocrinol. 2019 Mar 1;180(3):R147-R158. doi:10.1530/EJE-18-0741.[PubMed]
- 11.Mehanathan PB, Erusan RR, Shantaraman K et al. Antithyroid Peroxidase Antibodies in Multinodular Hashimoto s Thyroiditis Indicate a Variant Etiology. J Thyroid Res. 2019 Jul 21;2019:4892329. doi:10.1155/2019/4892329.[PubMed]
- 12.12-Calissendorff J, Falhammar H. To Treat or Not to Treat Subclinical Hypothyroidism, What Is the Evidence? Medicina (Kaunas). 2020 Jan 19;56(1):40.Doi:10.3390/medicina56010040.[scholar]
- 13.Nazary k, Hussain N, Ojo RO et al. Prevalence of Thyroid Dysfunction in Newly Diagnosed Rheumatoid Arthritis Patients. Cureus. 2021 Sep 23;13(9):e18204. doi: 10.7759/cureus.18204.[PubMed]
- 14.Haridas V, Haridas K. Prevalence and Clinical Use of Anti-Thyroid Antibodies in RA Patients: A Prospective Case-Control Study. J Assoc Physicians India. 2018 May;66(5):14-6.[PubMed]
- 15.Frohlich E, Wahl R. Thyroid Autoimmunity: Role of Anti-thyroid Antibodies in Thyroid and Extra Thyroidal Diseases. Front Immunol. 2017 May 9;8:521. doi: 103389/fimmu.2017.00521.[scholar]
- 16.Abd-Elhafeez H, El-Meghawry E, Al-Azhary S et al. Frequency of rheumatoid arthritis in patients with autoimmune thyroid disease. A case-control study. Egypt. J. Obesity. Diabetes Endocrinology. 4(1). 5 (2018).[Scholar]
- 17.Fukui S, Ikeda Y, Kataoka Y et al. Clinical significance of monitoring hypothyroidism in patients with autoimmune rheumatic disease: a retrospective cohort study. Sci Rep. 2021 Jul 5;11(10):13851. doi:10.1038/s41598-021-93300-x.[PubMed]

- 18.Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-2581.[PubMed]
- 19.Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid* 2012; 22:1200.[Scholar]
- 20.Caroline Feldthusen, Anna Grimby-Ekman, Mannerkopi, et al. Seasonal variations in fatigue in persons with rheumatoid arthritis: a longitudinal study. *BMC Musculoskeletal Disorders* 17. 59 (2016). <https://doi.org/10.1186/s12891-016-0911-4>[PubMed]
- 21.Elattar, E.A. Younes, T.B. & Mobasher, S.A. Hypothyroidism in patients with rheumatoid arthritis and its relation to disease activity. *Egypt Rheumatol Rehabil* 41, 58-65(2014).[Scholar]
- 22.Haitham A Azeem, Ashraf alkabeer, Alaa Mohamed et al. Study of prevalence of hypothyroidism in rheumatoid arthritis patients and its impact on disease severity. *International Journal of Clinical Rheumatology* (2019)14(4).
- 23.Joshi P, Agarwal A, Vyas S, Kumar R, Prevalence of hypothyroidism in rheumatoid arthritis and its correlation with disease activity. *Trop Doct* 2016;47(1):6-10.[PubMed]
- 24.Anoop J, Geetha F, Jyothi I, Rekha P, Shobha V. Unravelling thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: History matters. *Int J Rheum Dis.* 2018 Mar;21(3):688-692. Doi:10.[PubMed]
- 25.Mir wassem, Tabinda Shah, Mir Nadeem et al. Effect of thyroid dysfunction on disease activity of patients with rheumatoid arthritis. *Int J of Res Med Sci.* 2019 Feb;7(2):491-495. www.msjonline.org.[Scholar]
- 26.Huang, Pohao, Hypothyroidism risk associated with rheumatoid arthritis: A population-based retrospective cohort study. *Medicine* 2022;e28487:10. 1097/MD. [PubMed]
- 27.Emamifar A, Hangaard J, Jensen Hasan IM. Thyroid disorders in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis is associated with poor initial treatment response evaluated by disease activity score in 28 joints- C-reactive protein(DAS28-CRP): An observational cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Oct;96(43):e8357.[PubMed]
- 28.Posselt RT, Coelho VN, Pigozzo DC et al. Prevalence of thyroid autoimmune rheumatic diseases. Cross-sectional study. *Sao Paulo Med J.* 2017 Nov- Dec;135(6):535-540. doi: 10.1590/1516-3180.2017.0089110617.[PubMed]
- 29.Waldenlind K, Delcoigne B, Saevarsottir S, Askling J. Does autoimmune thyroid disease affect rheumatoid arthritis disease activity or response to methotrexate? *RMD Open.* 2020 Jul;6(2):e001282 .doi:10.[PubMed]

