

Otoimmün Tiroiditli Ve Diyabetes Mellituslu Hastalarda, Vitamin B12 Seviyeleri İle Anti-Tiroid Peroksidaz Antikorları Arasındaki İlişki

The Relationship Between Vitamin B12 Levels And Anti-Thyroid Peroxidase Antibodies In Patients With Autoimmun Thyroiditis Mellitus

Ünsal GÜNDOĞDU¹

ÖZET

Amaç: Otoimmün tiroid bozuklukları(AITD) olan hastalarda, B12 vitamini eksikliği bildirilmiştir. Buna rağmen, anti-tiroperoksidaz antikorları (anti-TPO, A-TPO) ile Vit-B12 ilişkisini araştıran, sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Otoimmün tiroid bozuklukla (AITD) birlikte bazı hastalarda diyabetes mellitus da (DM) sık görülmektedir. Bu çalışmanın amacı, otoimmün tiroidit bozukluk ile Vit-B12 ve diyabetes mellitus arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Yöntem: Temmuz 2019 - Aralık 2019 tarihlerinde laboratuvarımıza başvuran, 250'si kadın, 41'i erkek, toplam 291 hastanın, test verileri (Anti-TPO, Anti-TG, TSH, FT4, Vit-B12, AKŞ, TKŞ ve HbA1C) retrospektif olarak incelendi. Anti-TPO, Anti-TG, TSH, FT4 ve Vit-B12 testlerinin analizleri için UniCel DxI 800 (Beckman Coulter Diagnostics, USA) immunoassay cihazı kullanıldı., AKŞ ve TKŞ (Açlık ve tokluk kan şekeri) düzeyleri AU-2700 (Beckman Coulter Diagnostics, USA) otoanalizör cihazında çalışıldı. HbA1c (Glikozile hemoglobin) testleri ise Variant 2 cihazında (Bio-Rad Laboratories ,Singapore), HPLC(kantitatif iyon değişimli yüksek performanslı likit kromatografisi) test yöntemi ile çalışıldı.

Bulgular: Vit-B12 eksikliği olan hastaların grubundaki (Vit-B12<200 pg/ml) hasta oranı %41.5, Vit-B12 düzeyi normal olan (Vit-B12>200 pg/ml) hasta grubundaki hasta oranı ise yaklaşık %58.5 'dir. Her iki grupta (Vit-B12<200 pg/ml , Vit-B12>200 pg/ml) Anti-TPO ile Vit-B12 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamadı (P>0.05).

Sonuç: Otoimmün tiroiditte (AITD) görülen Vit-B12 eksikliğinin, hastanın yaşına cinsiyetine ve anti-TPO düzeylerine bağlı olmadığı görüldü. Diyabetes mellituslu ve otoimmün tiroiditli kadın hastalarda ise yükselmiş TKŞ ve HbA1c düzeyleri ile Vit-B12 eksikliği arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur (P<0.05).

Anahtar Kelimeler: Otoimmün tiroidit (AITD), Vit-B12, Anti-tiroid peroksidaz antikorları, Diyabetes Mellitus

ABSTRACT

Aim: Vitamin B12 deficiency has been reported in patients with autoimmune thyroid disorders. However, there are a limited number of studies investigating the relationship between anti-thyroid peroxidase antibody (anti-TPO, A-TPO) and Vit-B12. With autoimmune thyroid disorder (AITD), diabetes mellitus (DM) is also common in some patients. The aim of this study is to investigate the relationship between autoimmune thyroiditis and Vit-B12 and diabetes mellitus.

Methods: Test data (Anti-TPO, Anti-TG, TSH, FT4, Vit-B12, FBS (fasting blood glucose), TCS (postprandial blood glucose) and HbA1C) of 291 patients who 250 women and 41 men, who applied to our laboratory between July 2019 and December 2019, were retrospectively analyzed. UniCel DxI 800 (Beckman Coulter Diagnostics, USA) immunoassay device was used for anti-TPO, Anti-TG, TSH, FT4 and Vit-B12 test analysis. FBS (Fasting blood glucose) and TCS (postprandial blood glucose) levels were analyzed in the AU-2700 (Beckman Coulter Diagnostics, USA) autoanalysis device. HbA1c (glycated haemoglobin) tests were performed in Variant 2 device (Bio-Rad Laboratories, Singapore) by HPLC (high performance liquid chromatography with quantitative ion exchange) test method.

Results: The rate of patients in the group of patients with Vit-B12 deficiency (Vit-B12 <200 pg / ml) is 41.5%, and the rate of patients in the group of patients with normal Vit-B12 level (Vit-B12 > 200 pg / ml) is approximately 58.5%. No statistically significant correlation was found between anti-TPO and Vit-B12 levels (P> 0.05).

¹ SBÜ İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya, Uzm.Dr, İzmir, Türkiye, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6442-6671>, E-posta: gundogduunsal@gmail.com



Conclusion: Vit-B12 deficiency in autoimmune thyroiditis (AITD) did not depend on the patient's age, gender, and anti-TPO levels. In women patients with diabetes mellitus and autoimmune thyroiditis, a significant correlation was found between elevated TCS (postprandial blood glucose) and HbA1c levels and Vit-B12 deficiency ($P < 0.05$).

Keywords: Autoimmun thyroiditis (AITD), Vit-B12, Anti-thyroid peroxidase antibodies, Diabetes Mellitus.

1. GİRİŞ

Kronik otoimmün tiroidit (KroT) tiroid hastalıkları içerisinde en yaygın olanıdır ve toplumun yaklaşık %2'sinde görülür. Hastaların %95'i kadındır(1). Otoimmün tiroid bozukluğu olan (AITD) hastalarda tanı, tiroid bezi dokusuna karşı oluşan anti-tiroperoksidaz antikorları (anti-TPO) gibi özgün oto antikorların varlığı ile konulabilir (2). Anti-TPO ve Anti-TG (anti-tiroglobulin antikor) antikorlarının her ikisinin de pozitif olduğu ve TSH'nın yüksek olduğu kadınlarda yılda %5 oranında hipotiroidizm gelişmektedir(3,4).

AITD'li hastalarda yapılmış olan bir çok bilimsel araştırmada, vit-B12 eksikliği gösterilmiştir (5). Bazı çalışmalarda ise hastalarda parietal hücre antikorları (PCA) ve intrinsek faktöre karşı oluşan oto antikorlar da tespit edilmiştir (6, 7). Primer hipotiroidili hastaların yaklaşık 1 / 3'ünde gastrik parietal hücrelere karşı antikor ve hastaların % 12'sinde pernisiyöz anemi geliştiği bildirilmiştir(8). Sonuç olarak, otoimmün tiroiditli hastaların % 35-40'ında atrofik gastrit görülür (11). Hastalarda atrofik gastrite bağlı olarak Vit-B12 emilimi bozulmakta ve pernisiyöz anemi gelişmektedir.

Otoimmün tiroid bozuklukla beraber, pernisiyöz anemi, myastenia gravis, idiyopatik hipoparatiroidizm, vitiligo, çölyak hastalığı, tip 1 diyabetes mellitus, otoimmün karaciğer hastalıkları, primer biliyer siroz, multipl skleroz, Addison hastalığı, romatoid artritis ve sistemik lupus gibi birçok kompleks otoimmün hastalık bir arada bulunabilmektedir(12)(Tablo 1).

Tiroid hastalıkları ve diyabetes mellitus (DM) toplumumuzda sık görülen iki hastalıktır. Çalışılan coğrafi bölge, kentsel-köy alan, yaş grubu ve cinsiyete göre farklı

olsa da genel olarak, DM %6-8 oranında görülür, bu oranın yaklaşık %90'ından tip 2 DM sorumludur.(13) Tiroid hastalıklarının epidemiyolojisinde, tanı koyarken seçilen kriterler farklı olabilmektedir. Bazı çalışmalarda patoloji laboratuvarı bulgularına göre değerlendirme yapılırken, bazılarında ise görüntüleme ve laboratuvarında yapılan tiroid testlerine yer verilmektedir. Bu nedenle epidemiyolojik araştırmalarda tanı için kullanılan yöntemler önemlidir. Genel olarak bu çalışmaların sonucunda tiroid hastalıklarının toplumsal sıklığının yaklaşık %7 olduğu söylenebilir.(14).

Haşimatozu veya Basedowlu hastalarda yapılan uzun seri çalışmalarda diyabet insidansı üç kat daha fazla bulunmuştur.(15) Tip 1 diyabetli hastalarda tiroid hastalıklarının birlikte görülme sıklığının diyabetik olmayanlara göre 2-3 kat daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (16). Tip 2 diyabetik olgularda bu birlikteliğin sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda tiroid hormonlarındaki düzensizliklerin glukoz regülasyonunu etkilediği bilinmektedir. Haşimato hastalığında tip 2 diyabet yaklaşık olarak %45'ler civarındadır(17).

Ayrıca, Tip 2 Diyabetes mellitus hastalarında en sık kullanılan ilaç olan metforminin de vit-B12 eksikliğine neden olduğunu söyleyen çalışmalar vardır. Bu çalışmalara göre Metforminin, terminal ileumdaki kalsiyum bağımlı membran üzerindeki etkisine bağlı olarak, Vit-B12 emilimi bozulmakta ve hastalarda Vit-B12 eksikliği oluşmaktadır(18). Bu çalışmanın diğer bir amacı da diyabetli hastalarda, vit-B12 eksikliğinin önemini ve ciddiyetini araştırmaktır.

Table 1. Otoimmün hastalıklar ve sınıflandırılması.

OTOİMMÜN HASTALIKLARIN SINIFLANDIRILMASI	
ORGAN SPESİFİK OTOİMMÜN HASTALIKLAR	SİSTEMİK OTOİMMÜN HASTALIKLAR
HASİMOTO TİRODİTİ	ROMATOİT ARTRİT
OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ	SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS
PERNİSİYÖZ ANEMİ	SKLERODERMA
ADDİSON HASTALIĞI	SJÖGRENS SENDROMU
OTOİMMÜN ENSEFALOMYELİT	POLİMYOZİT-DERMATOMYOZİTİS
GOODPASTURE SENDROMU	REİTER SENDROMU
OTOİMMÜN TROMBOSİTOPENİ	KARIŞIK BAĞ DOKUSU HASTALIKLARI (MCTD)
MİYASTENİA GRAVES	
TOKSİK GUATR	
İNSÜLİNE BAĞIMLI DİABETES MELLİTUS	
AKTİF KRONİK HEPATİT	
ÜLSERATİF KOLİT	
PRİMER BİLİYER SİROZ	



2.YÖNTEM

Hastanemiz kliniklerinden Temmuz 2019 - Aralık 2019 tarihlerinde laboratuvarımıza gelen Otoimmün tiroidit tanısı almış , anti-tiroperoksidaz (Anti-TPO) testleri pozitif olan 250'si kadın, 41'i erkek olmak üzere toplam 291 hastanın 6 aylık Anti-TPO, Anti-TG, FT4, TSH, Vit-B12, AKŞ (Açlık kan şekeri), TKŞ (Tokluk kan şekeri) ve HbA1c test sonuçları retrospektif olarak incelendi. 200 pg / mL' den düşük olan vit-B12 test sonucunu Vit-B12 eksikliği olarak kabul eden bir meta analiz raporu referans alınarak(19) , hastalar Vit-B12 düzeyi 200 pg / mL'nin altında ve 200 pg/ml'nin üstünde olmak üzere iki gruba ayrıldı(11). Vit-B12 eksikliği olan(Vit-B12<200 pg/ml) grupta 101 kadın hasta (n=101) ile 20 erkek (n=20) hasta varken, Vit-B12 düzeyi normal olan(Vit-B12 düzeyi> 200 pg / mL) grupta 149 kadın hasta (n =149) ile 21 erkek hasta (n=21) bulunuyordu.

Hastaların Anti-TPO, Anti-TG, TSH, FT4 ve Vit-B12 testleri, UniCel DxI 800 (Beckman Coulter Diagnostics, USA) immunoassay cihazında kemiluminesans metoduyla çalışıldı. Cihazın günlük kontrolleri, Bio-rad üç seviyeli(low, normal ve high)iç kalite kontrol serumları kullanılarak yapıldı .AKŞ ve TKŞ testleri AU-2700 (Beckman Coulter Diagnostics, USA) otoanalizör cihazında spektrofotometrik yöntemle, HbA1C testleri ise laboratuvarımızda, Variant 2 (Bio-Rad Laboratories ,Singapore),cihazında HPLC (Kantitatif iyon değişimli yüksek performanslı likit kromatografisi) yöntemi ile çalışıldı. Bütün analizörlerimizin dış kalite kontrolleri, Riqual dış kalite programı tarafından yapıldı. Sürekli değişkenleri tanımlamak için tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır (ortalama ± standart sapma ve medyan, minimum ve maksimum).

İstatistiksel Analizler

İstatistiksel Analizler için IBM SPSS 25 istatistik programı kullanıldı. Verilerimiz normal dağılım göstermediğinden Nonparametrik testlerin kullanılmasına karar verildi.Normal dağılım göstermeyen iki bağımsız grubun karşılaştırılması için Nonparametric Mann-Whitney U testi , iki değişken arasındaki korelasyonların hesaplanmasında ise Nonparametric Spearman korelasyon testi kullanıldı.

3.BULGULAR

Çalışmaya katılan 291 hastanın 250' si kadın (%86), geri kalan 41'i erkekti (%14) (Tablo 2). Vit-B12 eksikliği (Vit-B12<200 pg/ml) olan gruptaki hasta sayısı 121 oranı %41.5, Vit-B12 düzeyi normal olan gruptaki (Vit-B12>200 pg/ml) hastaların sayısı 170, oranı da yaklaşık %58.5 olarak hesaplandı(Tablo 2). Vit-B12 eksikliği (Vit-B12<200 pg/ml)görülen kadın hastaların sayısı 101, oranı %40.4 , Vit-B12 eksikliği (Vit-B12<200 pg/ml) görülen erkek hastaların sayısı 20, oranı ise %48.8'dir. Vit-B12 düzeyi normal olan (Vit-B12>200 pg/ml)kadın hasta sayısı 149 yüzdesi %59.6 (Table 3), erkek hastaların sayısı 21, yüzdesi de %51.2 olarak hesaplandı(Tablo 4).

Kadın ve erkek hastalarda, Vit-B12<200 pg/ml olan grup ile Vit-B12>200 pg/ml olan grup arasındaki farkların hesaplanmasında Nonparametrik Mann-Whitney U testi kullanıldı.Test sonucuna göre kadın hastalarda, iki grup arasında yaş, Anti-TPO, Anti-TG, TSH, FT4 ve AKŞ testleri yönünden anlamlı bir fark bulunamadı(p>0,05). Ancak TKŞ ve HbA1c testlerine baktığımız da ise iki grup(Vit-B12<200 pg/ml , Vit-B12>200 pg/ml) arasında anlamlı bir fark olduğu görüldü (TKŞ (p=0,003;p<0,005), HbA1c (p=0,014;p<0,05) (Tablo 3).

Erkek hastalarda ise iki grup arasında hiçbir parametrede (aş, Anti-TPO, Anti-TG, TSH, FT4, AKŞ ,TKŞ ve HA1c)anlamlı bir fark bulunamadı(Tablo 4)(P>0,05).

Tablo 2. Demografik veriler ve parametrelerin dağılımı

Demografik veriler ve parametrelerin dağılımı	
Erkek	41(%14)
Kadın	250(%86)
Vit-B12<200 pg/ml	121(%41.5)
Vit-B12>200 pg/ml	170(%58.5)
Yaş	
Mean	47.02 ± 10.9
Median	48(20-65)
Yaş (Erkek)	
Mean	49.6 ± 12,1
Median	51(20-65)
Yaş (Kadın)	
Mean	46,6 ± 10,6
Median	47(20-65)

Değerler, n (%), ortalama ± SD veya median (min-maks) verildi.



Tablo 3.Kadın hastalara ait demografik veriler ve parametreler.

Değişkenler	Vit-B12>200 pg/ml(n=149)		Vit-B12<200 pg/ml(n=101)		P
YAŞ	46.3 ± 10.8	48(20-65)	47.3 ± 10.3	47(21-65)	0.613 (p>0,05)
Anti-TPO (IU/ml)	233.9 ± 229.3	154.4(11.8-917.9)	196.8 ±197.8	132.4(10-943.7)	0.188 (p>0,05)
Anti-TG (IU/ml)	131.2±451.7	2.3(0.0-2503)	85.3 ±355.2	1.3(0.0-2510)	0.489 (P>0,05)
TSH (mIU/ml)	3.6 ± 4.4	2.33(0,01-28.31)	3.38 ±3.41	2.39(0,01-19.32)	0.829 (p>0,05)
FT4(ng/ml)	0.84 ± 0.21	0.81(0.35-2.40)	0.83 ±0.15	0.82(0.52-1.54)	0.753 (P>0,05)
Vit-B12(pg/ml)	306.6 ± 130.8	275(200-1312)	158.3 ±28.9	164(65-199)	
AKŞ(mg/dl)	102.9 ± 42.0	91(67-332)	105.0 ±36.9	93(11-115)	0.133 (P>0,05)
TKŞ(mg/dl)	118.8 ± 68.9	98(51-471)	131.4 ± 61.5	113(64-431)	0.003 (P<0,005)*
HbA1c %	6.1 ± 1.4	5.8(4.3-13.8)	6.33 ± 1.28	6.0(4.3-12.5)	0.014 (P<0,05)*
Kadın					
Vit-B12<200 pg/ml		101(%40.4)			
Vit-B12>200 pg/ml		149(%59.6)			

Değerler, ortalama ± SD, median (min - maks) ve n (%) olarak verildi.
(%)Mann-Whitney U test *

Tablo 4.Erkek hastalara ait demografik veriler ve parametreler.

Değişkenler	Vit-B12>200 pg/ml(n=21)		Vit-B12<200 pg/ml(n=20)		P
Yaş	48.5 ± 12.8	50(20-65)	49.5 ± 12.4	51(20-65)	0.764 (p>0,05)
Anti-TPO (IU/ml)	199.± 251.3	77.7(16.4-97.0)	330.0 ±366.9	212.9(13.5-1039)	0.434 (p>0,05)
Anti-TG (IU/ml)	62.9±252.0	2.1(0.0-1160)	190.9±573.9	4.95(0.0-2256)	0.192 (p>0,05)
TSH (mIU/ml)	2.90 ± 2.11	2.44(0,16-7.18)	3.62 ±3.38	2.76(0,16-13.17)	0.705 (p>0,05)
FT4(ng/ml)	0.80 ± 0.14	0.79(0.56-1.09)	0.81 ±0.15	0.84(0.52-1.09)	0.695 (p>0,05)
Vit-B12(pg/ml)	336.7 ± 104.7	324(204-558)	139.3 ±71.6	147(14-331)	
AKŞ(mg/dl)	116.4 ± 48.7	93(78-282)	107.0 ±35.2	92(76-204)	0.697 (p>0,05)
TKŞ(mg/dl)	148.3 ± 84.0	110(77-424)	159.9 ± 80.0	121(81-323)	0.611 (p>0,05)
HbA1c %	6.4 ± 1.3	6.0(5.3-10.3)	6.37± 1.3	6.0(5.3-10.5)	0.927 (p>0,05)
Erkek					
Vit-B12<200 pg/ml		20(%48.8)			
Vit-B12>200 pg/ml		21(%51.2)			

Değerler, ortalama ± SD, medyan (min - maks) ve n (%) olarak verildi.
Mann-Whitney U test *

A-TPO ile diğer testler arasında ,korelasyon ve anlamlılık düzeylerinin hesaplanmasında Nonparametrik Spearman's korelasyon testi kullanıldı.

A-TPO ile Vit-B12 düzeyleri arasında korelasyonlar , kadın ve erkek hastalarda her iki grupta (Vit-B12<200 pg/ml , Vit-

B12>200 pg/ml) zayıf ve negatif yönlü olup istatistiksel olarak anlamlı değildir(P>0,05)(Tablo 5, Tablo 6).

Ancak, A-TPO ile A-TG ve FT4 testleri arasındaki korelasyonlar kadın hastalarda her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bulundu.(sırasıyla r=0168, p=0.04; r= -



0.193, $p=0.01$, $p<0,05$) (Vit-B12>200 pg/ml), ($r=0,198$, $p=0,04$, $p<0,05$) (Vit-B12<200 pg/ml)(Tablo 5).

Tablo 5.Kadın hastalarda, Anti-TPO ile diğer testler arasında korelasyonlar ve anlamlılık düzeyleri.

Anti-TPO	Vit-B12>200 pg/ml(n=149)		Vit-B12<200 pg/ml(n=101)	
	r ^a	p	r ^a	p
Vit-B12	-0,106	0,200	-0,165	0,090
A-TG	0,168	0,041 ^x	0,198	0,047 ^x
TSH	0,147	0,074	0,137	0,171
FT4	-0,193	0,019 ^x	-0,147	0,143
AKŞ	0,043	0,600	0,160	0,111
TKŞ	-0,083	0,313	0,122	0,226
HbA1c	-0,042	0,607	0,116	0,247

Correlations is significant ($p<0,05$)^x, ^a Spearman rho correlation coefficient.

Erkek hastalarda Anti-TPO ile A-TG testleri arasında Vit-B12 eksikliği olan grupta anlamlı korelasyon bulundu ($r=0.486$, $p=0.029$, $p<0,05$) (Vit-B12<200 pg/ml)(Tablo 6).

Tablo 6.Erkek hastalarda ,Anti-TPO ile diğer testler arasında korelasyonlar ve anlamlılık düzeyleri.

Anti-TPO	Vit-B12>200 pg/ml(n=149)		Vit-B12<200 pg/ml(n=101)	
	r ^a	p	r ^a	p
Vit-B12	-0,232	0,311	0,136	0,567
A-TG	0,425	0,055	0,486	0,029 ^x
TSH	0,182	0,430	0,114	0,631
FT4	-0,326	0,149	0,120	0,613
AKŞ	-0,195	0,397	0,114	0,633
TKŞ	0,245	0,285	0,185	0,435
HbA1c	-0,231	0,313	0,206	0,383

Correlations is significant ($p<0,05$)^x, ^a Spearman rho correlation coefficient.

4. TARTIŞMA

Pernisiyöz anemi, otoimmün tiroid bozukluklarla(AITD) ile ilişkilidir. Buna rağmen B12 vitamini eksikliği riski altındaki birçok AITD hastasında bu durum gözden kaçmaktadır(20).Ayrıca bu hastalarda Vit- B12 eksikliği semptomları da geç ortaya çıkmaktadır. Vit-B12 eksikliğinin klinik bulguları ile B12 vitamini test sonuçları, klinisyenler tarafından zamanında ve doğru bir şekilde tespit edilip değerlendirilemeyebilir. Bu durum vit-B12, eksikliğine bağlı periferik nöropatiye neden olabilir. Hipotiroidizm ve vit-B12 eksikliği olan bu hastalarda yorgunluk, halsizlik, bunama, depresyon, hafıza bozukluğu, uyuşukluk ve karıncalanma gibi semptomlar sıklıkla görülür. Bu yüzden vit-B12 eksikliğine bağlı olan nöropati etiyolojisini belirlemek çok önemlidir.Yerinde ve doğru bir B12 vitamini replasmanı nörolojik semptomları tersine çevirebilir.Vit-B12 eksikliği homosistein düzeylerini artırır (21). Hiperhomosisteinemi ile ateroskleroz gelişiminin birbirine bağlı olduğu bilinmektedir. Birçok çalışmada hipotiroidizm ile

homosistein düzeyleri arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Sonuçta hipotiroidili hastalarda vit-B12 eksikliği göz ardı edilirse hiperhomosisteinemi ve kardiyovasküler risk artabilir (22).

Yapılan bilimsel çalışmalarda vit- B12 eksikliğinin 60 yaşın üzerindeki insanların% 10-15'ini etkilediği tahmin edilmektedir (23). Klinik tanı, hasta serumunda Vit- B12 vitamini seviyesinin düşüklüğü yada metilmalonik asit ve homosistein düzeylerinin yüksekliğinin tespit edilmesiyle konulmaktadır [(20). Ness-Abramof ve arkadaşları(24), otoimmün tiroid hastalığı tanısı sırasında 3 ila 5 yıllık aralıklarla vit-B12 seviyelerinin taranmasını önermektedir. Collins ve Pawlak'da (25), belirli aralıklarla hipotiroidili hastalarda vit-B12 eksikliğinin taranmasını önermektedir. Bizim çalışmamız da bu önerileri desteklemekte ve bu yöndedir.

Pakistan, Türkiye ve Hindistan'da hipotiroidizimli hastalarda vit-B12 eksikliği prevalansının sırasıyla% 40.5, 18.6 ve% 10 olduğu bildirilmektedir(26). Ülkeler arasındaki



farklılıklar toplumların diyet ve beslenme alışkanlıklarına bağlı olabilir. Şerife Aktaş, Türkiye’de yapmış olduğu bir çalışmada, Vit-B12 eksikliği (Vit-B12<200 pg/ml) görülen hasta oranını %46 olarak hesaplamıştır(27). Bizim çalışmamızda ise bu oran %41.5 olarak bulunmuştur.

S. Jaya Kumari ve arkadaşları (6) ile Ness Aabramof çalışmalarında(24) Vit-B12 ile anti-TPO düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulamadılar ($p>0.05$). Bizde çalışmamızda, Vit-B12 eksikliği (Vit-B12<200 pg/ml) olan kadın ve erkek hastalarda, Vit-B12 ile anti-TPO düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulamadık ($r=-0.136$; $p=0.567$, $r=-0.165$; $P=0.099$) ($P>0.05$) (Table 5, Table 6)

Çalışmamızda ayrıca otoimmün tiroid bozukluğu ve diabeti olan hastaların parametrelerini de (AKŞ, TKŞ ve HbA1c) inceledik. Mann-Whitney U test sonucuna göre, kadın hastalarda iki grup (Vit-B12<200 pg/ml, Vit-B12>200 pg/ml) TKŞ ve HbA1c testleri yönünden karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p=0,003$; $p<0,005$), ($p=0,014$; $p<0,05$) (Table 3). Örnek sayısı az olduğundan erkek hastalarda bu farkı göremedik.

Vit-B12 eksikliği (Vit-B12<200 pg/ml) olan bütün kadın hastalarda, Vit-B12 düzeyi normal olan gruba göre (Vit-B12>200 pg/ml) TKŞ ve HbA1c düzeylerinin yüksek olduğu görüldü (Table 3, Table 4). Erkek hastalar da ise sadece TKŞ’nin yüksek olduğu görüldü. Otoimmün tiroid bozuklukla beraber Tip 2 diabeti olan hastalarda Vit-B12 eksikliğinin diğer bir nedeni de metformin kullanımındır. Raheel Iftikhar ile Liu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuştur(28, 29).

5. SONUÇ

Bu çalışmada, otoimmün tiroid bozukluğu olan hastaların, Vit-B12 eksikliğinin, hastanın yaşı, cinsiyeti ve Anti-TPO düzeyleri ile bir ilişkisi olmadığını, ancak otoimmün tiroid bozuklukla birlikte (AITD) diabetes mellitusu ve Vit-B12 eksikliği olan hastalarda ise AKŞ, TKŞ ve HbA1c düzeylerinin Vit-B12 seviyesi normal olan gruba göre yüksek olduğunu gördük. Bu yüzden otoimmün hipotiroiditi ve diabetli hastaların Vit-B12 takipleri periyodik olarak düzenli aralıklarla yapılmalı, Vit-B12 eksikliği olanlar ivedilikle tedavi edilmelidir. Vit-B12 eksikliği nedenlerini, tanı ve tedavi protokollerini araştırmak ve geliştirmek için daha geniş bir popülasyon üzerinde daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1.Bravermann LE, Utiger RD. “Wernerand Ingbar’s The Thyroid”. 9th ed. Philadelphia, JB Lippincott. 2005.
- 2.Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev.* 2014 Apr-May;13(4-5):391–7.
- 3.Tunbridge WM, Vanderpump MP. Population screening for autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:2

- 4.Bravermann LE, Utiger RD. “Wernerand Ingbar’s The Thyroid”. 9th ed. Philadelphia, JB Lippincott. 2005.5. Lippi G, Montagnana M, Targher G, Salvagno GL, Guidi GC. Prevalence of folic Acid and vitamin B12 deficiencies in patients with thyroid disorders. *Am J Med Sci.* 2008 Jul;336(1):50–
- 5.Chistiakov DA. Immunogenetics of Hashimoto’s thyroiditis. *J Autoimmune Dis* 2005;2:1.
6. Jaya Kumari S, Bantwal G, Devanath A, Ayyar V, Patil M. Evaluation of serum vitamin B12 levels and its correlation with anti-thyroperoxidase antibody in patients with autoimmune thyroid disorders. *Indian J Clin Biochem.* 2015 Apr;30(2):217–20.
7. Muscogiuri G, Tirabassi G, Bizzaro G, Orio F, Paschou SA, Vryonidou A, et al. Vitamin D and thyroid disease: to D or not to D? *Eur J Clin Nutr.* 2015 Mar;69(3):291–6.
8. Lahner E, Centanni M, Agnello G, Gargano L, Vannella L, Iannoni C, et al. Occurrence and risk factors for autoimmune thyroid disease in patients with atrophic body gastritis. *Am J Med.* 2008 Feb;121(2):136–41.
- 9.Dilas LT, Icin T, Paro JN, Bajkin I. Autoimmune thyroid disease and other non-endocrine autoimmune diseases. *Med Pregl.* 2011 Mar-Apr;64(3-4):183–7. Serbian.
- 10.Lippi G, Montagnana M, Targher G, Salvagno GL, Guidi GC. Prevalence of folic Acid and vit- B12 deficiencies in patients with thyroid disorders. *Am J Med Sci.* 2008 Jul;336(1):50–2.
11. Lahner E, Centanni M, Agnello G, Gargano L, Vannella L, Iannoni C, et al. Occurrence and risk factors for autoimmune thyroid disease in patients with atrophic body gastritis. *Am J Med.* 2008 Feb;121(2):136–41.
12. Dilas LT, Icin T, Paro JN, Bajkin I. Autoimmune thyroid disease and other non-endocrine autoimmune diseases. *Med Pregl.* 2011 Mar-Apr;64(3-4):183–7. Serbian.
13. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2010. *Diabetes Care.* 2010;33(Suppl 1):11–61. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
14. Ramachandran A, Snehalatha C, Shetty A, Nanditha A. Trends in prevalence of diabetes in Asian countries. *World J Diabetes.* 2012;3(6):110. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
15. Jabbar A, Yawar A, Waseem S, Islam N, Ul Haque N, Zuberi L, et al. Vitamin B12 deficiency common in primary hypothyroidism. *J Pak Med Assoc.* 2008 May;58(5):258–61.
16. Perros P, Singh RK, Ludlam CA, Frier BM. Prevalence of pernicious anemia in patients with type 1 diabetes and autoimmune thyroid disorders. *Diabet Med.* 2000; 17: 749–751. doi: 10.1046 / j.1464-5491.2000.00373.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
17. .Bozkurt NC, Karbek B, Ucan B, Sahin M, Cakal E, Ozbek M, et al. The association between severity of vitamin D deficiency and Hashimoto’s thyroiditis. *Endocr Pract.* 2013 May-Jun;19(3):479–84.



18. Carmel R. Biomarkers of cobalamin (vitamin B12) status in the epidemiological setting: a critical overview of context, applications and performance characteristics of cobalamin, MMA and holotranscobalamin 11. *Am J Clin Nutr.* 2011;94:348S–358S.
19. Liu KW, Dai LK, Jean W. Metformin related vitamin B12 deficiency. *Age and Ageing.* 2006;35(2):200–1. [PubMed] [Google Scholar].
20. Allen LH. Vitamin B-12. *Adv Nutr.* 2012 Jan;3(1):54–5.
21. Selhub J, Morris MS, Jacques PF. In vitamin B12 deficiency, higher serum folate is associated with increased total homocysteine and methylmalonic acid concentrations. *Proc Natl Acad Sci.* 2007;104(50):19995–20000. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
22. Wolters M, Hermann S, Hahn A. Effect of multivitamin supplementation on the homocysteine and methylmalonic acid blood concentrations in women over the age of 60 years. *Eur J Nutr.* 2005;44(3):183.
23. Dali-Youcef N, Andres E. An update on cobalamin deficiency in adults. *QJM.* 2009;102(1):17–28.
24. Ness-Abramof R, Nabriski DA, Braverman LE, Shilo L, Weiss E, Reshef T, et al. Prevalence and evaluation of B12 deficiency in patients with autoimmune thyroid disease. *Am J Med Sci.* 2006 Sep;332(3):119–22.
25. Aryn B Collins, Roman Pawlak, Prevalence of vitamin B-12 deficiency among patients with thyroid dysfunction. *Clin.Nutr.* 2016;25(2):221-6. doi: 10.6133/apjcn.2016.25.2.22.
26. Das C, Sahana PK, Sengupta N, Giri D, Roy M, Mukhopadhyay P. Anemia etiology in primary hypothyroid patients in a tertiary care center in East India. *Indian J Encorinol Metab.* 2012; 16: S361-3.
27. Aktaş.H.Ş, Levels in Patients with Autoimmune Hypothyroidism and Their Correlation with Anti-Thyroid Peroxidase Antibodies *Med Princ Pract* 2020;29:364–370.
28. Raheel Iftikhar, Sultan Mehmood Kamran, Adnan Qadir, Zohaib Iqbal, Hassan Bin Usman Prevalence of Vitamin B12 deficiency in patients of type 2 diabetes mellitus on metformin: A case control study from Pakistan, *Pan Afr Med J.* 2013; 16: 67.
29. Liu KW, Dai LK, Jean W. Metformin related vitamin B12 deficiency. *Age and Ageing.* 2006;35(2):200–1. [PubMed] [Google Scholar]