

T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÖTİROİD HASHİMOTO TİROİDİTLİ HASTALARDA  
MAKROPROLAKTİN SIKLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Garip BEKFİLAVİOĞLU**

**Samsun – 2009**

T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÖTİROİD HASHİMOTO TİROİDİTLİ HASTALARDA  
MAKROPROLAKTİN SIKLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Garip BEKFİLAVİOĞLU**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Hakkı KAHRAMAN**

**Samsun - 2009**

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇİNDEKİLER	I
TABLO LİSTESİ	III
ŞEKİL LİSTESİ	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	3
2.1. Tiroiditler	3
2.2. Otoimmün Tiroiditler	4
2.3. Hashimoto Tiroiditi	4
2.3.1. Tanım ve Sınıflama	4
2.3.2. Prevalans	5
2.3.3. Histopatoloji	6
2.3.4. Patogenez	6
2.3.5. Predispozan Faktörler	11
2.3.5.1. Genetik Faktörler	11
2.3.5.2. Enfeksiyonlar	12
2.3.5.3. Seks steroidleri ve gebelik	12
2.3.5.4. İyot Alımı	12
2.3.5.5. Fötal mikrokimerizm	12
2.3.6. Klinik Tablo	13
2.3.7. Laboratuvar Değerlendirme	14
2.3.8. Ayırıcı Tanı	16
2.3.9. Tiroid Ultrasonografisi	16
2.3.10. Tiroid Sintigrafisi	16
2.3.11. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)	16
2.3.12. Tedavi	16
2.3.13. Prognoz ve Komplikasyonlar	18
2.4. Prolaktin	19
2.4.1. Prolaktin'in Biyolojik Fonksiyonlar	20

2.4.2. Prolaktin Varyantlar›	20
2.4.3. Hiperprolaktinemi	21
2.4.4. Prolaktin ve Otoimmunité	23
2.4.5. Otoimmun Hastal›klarda Hiperprolaktinemi	23
2.5. Makroprolaktin	27
2.5.1. Makroprolaktin Tayin Metodlar›	29
2.5.1.1. Gel Filtrasyon Kromatografisi (GFC)	30
2.5.1.2. Polietilen Glikol (PEG) Presipitasyonu	30
2.5.1.3. Ultrafiltrasyon	31
<b>3. MATERYAL VE METOD</b>	<b>33</b>
3.1. Hastalar ve Örnekler	33
3.2. Analitik metodlar	33
3.3. İstatistiksel Analiz	34
<b>4. BULGULAR</b>	<b>35</b>
<b>5. TARTIŖMA VE SONUÇ</b>	<b>39</b>
<b>6. KAYNAKLAR</b>	<b>43</b>

## TABLO LİSTESİ

	<b><u>Sayfa No</u></b>
<b>Tablo 1.</b> Tiroiditlerin S›n›flandır›lması ve Klinik Özellikleri	3
<b>Tablo 2.</b> Hashimoto Tiroiditi'nin S›n›flandır›lması	5
<b>Tablo 3.</b> Hashimoto tiroiditi ile birlikte görülen hastalıklar	14
<b>Tablo 4.</b> Tiroid otoantikörlerin prevalansı	15
<b>Tablo 5.</b> PRL'nin serumdaki ana formları	21
<b>Tablo 6.</b> Hiperprolaktinemi ile ilişkili otoimmün hastalıklar	24
<b>Tablo 7.</b> Her iki grubun yaş, tiroid hormon ve prolaktin ortalama değerlerinin dağılımı	35
<b>Tablo 8.</b> Hashimoto hasta ve kontrol grubunda Makroprolaktin sıklığı	36
<b>Tablo 9.</b> Hiperprolaktinemisi olan Hashimoto Hastaları	36
<b>Tablo 10.</b> Hiperprolaktinemisi olan kontrol Hastaları	37

## ŞEKİL LİSTESİ

	<b><u>Sayfa no</u></b>
<b>Şekil 1.</b> Hashimoto tiroiditi (X100 Hemotoksilen-Eozin)	6
<b>Şekil 2.</b> Hashimoto patogenezinde rol oynayan faktörler	7
<b>Şekil 3.</b> Normal tiroid, Graves ve Hashimoto hastalığında tiroid hücre apoptozisi	8
<b>Şekil 4.</b> Fas-Fas ligand (FasL) etkileşimi	10
<b>Şekil 5.</b> Caspas yolunun aktivasyonu	11
<b>Şekil 6.</b> Makroprolaktinin yapısı	26
<b>Şekil 7.</b> Polietilen (PEG) presipitasyonu	31
<b>Şekil 8.</b> Hasta grubunda makroprolaktin sıklığı	37
<b>Şekil 9.</b> Kontrol grubunda makroprolaktin sıklığı	38

## ÖZET

### ÖTİROİD HASHİMOTO TİROİDİTLİ HASTALARDA MAKROPROLAKTİN SIKLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

**Amaç:** Prolaktin ve IgG'nin yüksek moleküler ağırlıktaki kompleksi olarak tanımlanan Makroprolaktin'in yüksekliği, hiperprolaktinemilerin yaklaşık %18-42'sinin nedenidir. Makroprolaktinemi'nin, otoimmünite ve otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Literatür gözden geçirildiğinde, Hashimoto tiroiditi ile makroprolaktinemi arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Biz bu çalışmada öncelikle Ötiroid Hashimoto hastalığında makroprolaktin sıklığını belirlemeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya Ocak 2008 ve Şubat 2009 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Ünitesi'nde görülen Hashimoto Tiroiditi tanısı almış, klinik ve laboratuvar bulgularıyla ötiroid olan 100 hasta ve 50 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu dahil edildi. Polietilen glikol (PEG) presipitasyon tekniği kullanılarak makroprolaktin tespiti yapıldı.

**Bulgular:** Hasta ve kontrol grubunun tamamı bayanlardan oluşmaktaydı. Hashimoto hasta grubu ve kontrol grubu arasında yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. 100 kişiden oluşan Hashimoto hasta grubunda hiperprolaktinemi ve makroprolaktinemi prevalans %3 (3 olgu), 50 kişiden oluşan kontrol grubunda ise %2 (1 olgu) olarak hesaplandı. Makroprolaktinemi prevalans bakımından her iki grubu karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Bu çalışmada prolaktin yüksekliği saptadığımız hastaların tamamında hiperprolaktinemiye makroprolaktinin sebep olduğunu tespit ettik. Bu hastalarda hiperprolaktinemiye bağlı herhangi bir semptom saptanmamıştır.

**Tartışma:** Makroprolaktinemi prevalans bakımından Hashimoto tiroiditli hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık saptanmadı. Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün tiroid hastalıklarında hiperprolaktinemi saptandığı zaman bunun çok büyük bir olasılıkla makroprolaktine bağlı olabileceğini düşünmeliyiz ve tüm hastalarda mutlaka makroprolaktinemi araştırılmalıdır. Bu durum hastada gereksiz hipofiz tetkikleri ve tedavi yapılmasını önleyerek zaman ve maliyet kaybını önler.

## ABSTRACT

### EVALUATION OF THE FREQUENCY OF MACROPROLACTIN IN PATIENTS WITH EUTHYROID HASHIMOTO THYROIDITIS

**Objective:** Elevated level of macroprolactin, used to describe a complex of large molecular weight prolactin and IgG is the cause of the 18-42 % of hyperprolactinaemia.

It has been suggested that macroprolactinaemia is related to autoimmunity and autoimmune diseases. When the literature was reviewed, no study investigating the relationship between Hashimoto Thyroiditis and macroprolactinaemia was encountered.

In this study, we primarily aimed to determine the frequency of macroprolactin in Euthyroid Hashimoto Disease.

**Materials and Method:** 100 patients referred to Endocrinology service of Ondokuz Mayıs University between January 2008 and February 2009 and diagnosed with Hashimoto euthyroid as a result of the clinical and laboratory findings and 50 healthy individuals were included in this study. Macroprolactin was determined by polyethylene glycol (PEG) precipitation.

**Results:** All of the Hashimoto patients and control groups consisted of females. Statistically, there was no significant difference between the patient and the control group in terms of age. The prevalence of hyperprolactinaemia and macroprolactinaemia was 3 % in the patient group with hashimoto consisting of 100 individuals, however it was 2 % in control group consisting of 50 individuals. When compared in terms of the prevalence of macroprolactinaemia, statistically no significant was observed between these two groups ( $p>0,05$ ).

In this study, in all the patients in whom elevated level of prolactin was detected, we found that hyperprolactinaemia was caused by macroprolactinaemia. No symptom resulting from hyperprolactinaemia was observed in these patients.

**Discussion:** There was no significant difference between the control group and the patients with hashimoto Thyroiditis in terms of the prevalence of macroprolactinaemia. When hyperprolactinaemia is observed in autoimmune diseases such as Hashimoto Thyroiditis, it should be considered that it is most probably caused by macroprolactinaemia and should definitely be investigated in all the patients. By doing



so, we put on end to waste of time and money, there by eliminating unnecessary pituitary tests and treatments.

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hashimoto tiroiditi, iyodun yeterli olduğu bölgelerde primer hipotiroidizmin ve guatrın önde gelen sebeplerinden biridir (1). En sık görülen otoimmün tiroid hastalığıdır. Her iki cinsi de etkilemekle birlikte kadınlarda erkeklere göre 15-20 kat fazla görülür. 30-50 yaş arasında daha sık görülür (2).

Anti-tiroid peroksidaz (Anti-TPO) ve anti-tiroglobulin (Anti-Tg) antikorların varlığı Hashimoto hastalığının otoimmün olduğunu göstermekle birlikte diğer bazı tiroid hastalıklarından ayrıştırıcı tanısının yapılmasını da sağlamaktadır (3).

İnsan prolaktini (PRL) 26 kDa moleküler ağırlığında bir prehormon şeklinde sentezlenir. Bu prehormon bölünerek 23 kDa ağırlığında polipeptit ortaya çıkar. Total PRL' nin büyük kısmını 23 kDa moleküler ağırlıkta olan monomerik form oluşturur. Bunun dışında serumda 50 kDa ağırlığında "big PRL" olarak tanımlanan ve moleküler ağırlığı 150-170 kDa olan "big big PRL" yani makroprolaktin olan diğer PRL formlarında bulunur. Makroprolaktin, PRL ve IgG'nin oluşturduğu antijen-antikor kompleksidir (4).

Hiperprolaktinemili bir hastanın serumunda çoğunlukla big big prolaktin bulunuyorsa makroprolaktinemi olarak adlandırılır. Bu makroprolaktinin bir makroprolaktinoma ile hiçbir ilgisi yoktur. Makroprolaktinemili kişilerde menstrüel düzensizlik, galaktore, infertilite gibi hiperprolaktinemi belirtileri genellikle gözlenmemektedir (5).

Makroprolaktin büyük moleküler kitesinden dolayı damar endotelini geçemez ve reseptörlere ulaşamaz. Bu nedenle in vitro aktif iken in vivo biyoaktivitesi yoktur veya minimaldir. Makroprolaktinin in vivo biyoaktivitesinin olmamasının, makroprolaktinemili hastaların çoğunun hiperprolaktinemi semptomları göstermemesinin nedeni olduğu ileri sürülmektedir (6).

Prolaktinin immunomodulasyonda rolü olduğu ve hiperprolaktinemi durumunda otoimmunitenin gelişmesinde bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Makroprolaktinemiye sebep olan anti-PRL IgG'lerin en fazla bulunduğu hastalık sistemik lupus eritematosus (SLE) olarak bildirilmiştir (7).

Bu çalışmamızda amacımız öncelikli olarak Ötiroid Hashimoto hastalarında makroprolaktin sıklığını değerlendirmektir. Fakültemizde Ocak 2008 ve Şubat 2009

tarihleri aras›nda eski veya yeni Ötiroid Hashimoto tan›s› alan hastalarda makroprolaktin düzeyine bak›lmas› amaçland›.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TİROİDİTLER

Tiroiditler inflamasyon, fibrozis veya lenfositik infiltrasyonun baskın olduğu, farklı etyolojik nedenlerle oluşan ve farklı klinik tablolarla kendini gösteren heterojen inflamatuvar hastalıklardır. Tablo 1’ de tiroiditlerin başlangıç semptom ve bulguları, inflamasyonun süresi, hücresel infiltrasyonun tipi ve tiroid patolojisinin devamlılığı temeline dayanan sınıflandırılması görülmektedir (8).

Tablo-1: Tiroiditlerin Sınıflandırılması ve Klinik Özellikleri

Hastalık	Etiyoloji	Histoloji	Başlama	Ağrı	RAIU	Tedavi	
Akut tiroidit	Bakteriyel, mantar, paraziter	PMNL infiltrasyonu, abse oluşumu	Ani	Var	Değişken	Antibiyotik abse drenajı	
Subakut tiroidit	Subakut granuloz tiroidit	Viral	Dev hücreler Granülom Foliküler harabiyet	Ani	Var	Azalmış	Destek Beta blokör Levotiroksin ?
	Ağrısız veya postpartum	Otoimmün	Lenfosit infiltrasyonu	Ani	Yok	Azalmış	Destek Beta blokör Levotiroksin ?
Kronik tiroidit	Hashimoto	Otoimmün	Lenfosit infiltrasyonu Fibrozis	Sinsi	Yok	Değişken	İzlem Levotiroksin
	Riedel tiroiditi	Bilinmiyor	Ağır fibrozis	Sinsi	Nadir	Değişken	İzlem Cerrahi

## 2.2. OTOİMMUN TİROİDİTLER

Otoimmünite, bağışıklık sisteminin kendi organ, doku, hücre ve proteinine karşı immun reaksiyon göstermesidir. İmmün sistemin en önemli özelliklerinden biri ait olduğu sistemi tanıması ve yabancından ayırmasıdır. İmmün sistem kendisine ait antijene yanıtı vermezken yabancı antijeni hemen tanıır. Vücudun tüm doku ve moleküllerine karşı bir self-tolerans, yani kişinin immün sisteminin kendi antijenlerine karşı toleranslı olması durumunu sağlayan mekanizmalar vardır. Yeterli self-toleransın oluşmaması veya sonradan yok olması doku veya moleküle karşı immun reaksiyon oluşmasına yol açmaktadır. Bu reaksiyonla bağlantılı olan doku, organ veya molekülde fonksiyonel kusur, immun bir iltihap veya patolojik hücre apoptozu ortaya çıkar.

## 2.3. HASHİMOTO TİROİDİTİ-OTOİMMÜN TİROİDİT

### 2.3.1. Tanım ve Sınıflama

Hashimoto tiroiditi (kronik otoimmün tiroidit) iyodun yeterli olduğu bölgelerde görülen hipotiroidinin dünyadaki en sık nedenidir. İnsidansı kadınlarda yılda 3.5:1000 olarak bildirilmiştir. Patofizyolojisi tiroid hücrelerinin apoptotik destrüksiyonu ve buna bağlı olarak hormon sentezinin bozulması ile karakterlidir. Folliküler destrüksiyon sonucu açığa çıkan tiroid peroksidaz (TPO) ve tiroglobülin (Tg) proteinlerine karşı gelişen otoantikorlar sitotoksiktir. Klinik ve biyokimyasal tablo, yavaş gelişen bir guatr ile birlikte başlangıçtaki ötiroidinin zaman içinde subklinik ve belirgin hipotiroidiye dönüşmesidir. Seyrek olarak hipertiroidi gelişebilir (9).

Hashimoto tiroiditi, 1912 yılında Hakuru Hashimoto tarafından “Struma Lymphamotosa” olarak adlandırıldı. Hashimoto'nun dört hastada tanımladığı; tiroid dokusunun plazma hücreleri ve lenfositlerce infiltrasyonu, lenfoid follikül formasyonu, parankimde fibrozis, atrofi ve diffuz guatr ile giden bu klinik durum Hashimoto Tiroiditi olarak adlandırılmaktadır (10).

Hashimoto tiroiditi klinik evresine göre dört gruba ayrılabilir (Tablo 2). Erken evrede hastaların çoğu ötiroiddir, guatr yok veya küçüktür. Hastalık ilerledikçe sert, diffüz, küçük veya orta büyüklükte bir guatrla beraber otoimmün tiroidit kliniği oluşmaya başlar. Büyük ve sert bir guatr ilerlemiş hastalığın bulgusudur. Sitotoksik otoimmün reaksiyonun belirgin olduğu atipik tiroiditle beraber hipotiroidi gelişir ve bu iki durumun birlikteliği Hashimoto tiroiditinin son evresini oluşturur (11).

Tablo 2: Hashimoto Tiroiditi'nin Sınıflandırılması

	<b>Subklinik Otoimmün Tiroidit</b>	<b>Kronik Otoimmün Tiroidit</b>	<b>Klasik Hashimoto Tiroiditi</b>	<b>Atrofik Tiroidit</b>
<b>Evre</b>	Erken	Hafif	İleri	Son
<b>Anti-Tiroid Antikor</b>	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif
<b>Guatr</b>	Yok veya küçük Yumuşak-Sert	Küçük-Orta Sert	Büyük Sert	Yok
<b>Tiroid Fonksiyonu</b>	Ötiroid	Ötiroid, Hipotiroid, Destruktif tirotoksikoz	Ötiroid, Hipotiroid, Destruktif tirotoksikoz	Hipotiroid

Dr. Davies ve Amino Otoimmün tiroiditleri 3' e ayırmışlardır (12):

### **Tip 1 Otoimmün tiroidit (Hashimoto hastalığı Tip 1)**

1A Guatr

1B Guatr

Klinik: Normal TSH düzeyi vardır ve ötiroittir. Anti-TG ve anti TPO antikorları yüksektir.

### **Tip 2 Otoimmün tiroidit (Hashimoto hastalığı Tip 2 )**

2A Guatrlı ( Klasik Hashimoto Hastalığı )

2B Guatr ( Primer Miksödem, Atrofik Tiroidit )

Klinik: Devamlı hipotiroidizm vardır. Anti-TG ve anti-TPO antikorları yüksektir.

2C Geçici tiroidit aktivasyonu: Geçici destrüktif tirotoksikoz atağı ile başlar (Tiroid hormonları yüksek). Sonra geçici hipotiroidizm olur. Antikorlar yüksektir.

### **Tip 3 Otoimmün tiroidit (Graves hastalığı)**

3A Hipertiroid Graves Hastalığı

3B Ötiroid Graves Hastalığı

3C Hipotiroid Graves Hastalığı

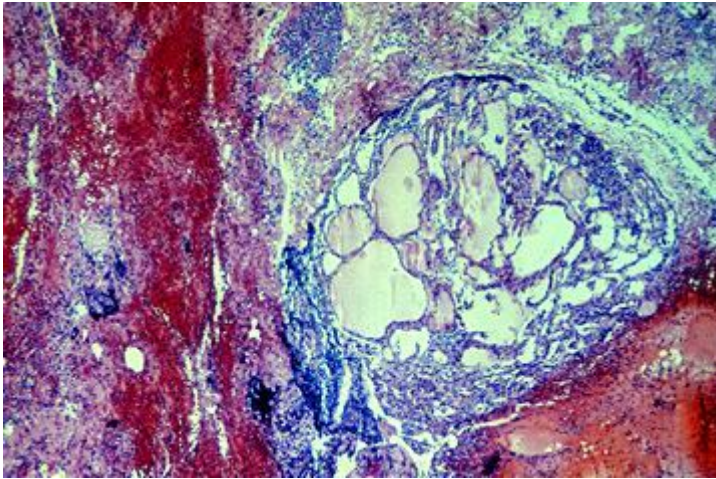
## **2.3.2. Prevalans**

Hashimoto Hastalığı en sık görülen tiroidittir. İnsidansı %6-7 kadardır. Kadınlarda erkeklere göre 15-20 kat daha fazla görülür. Tüm yaşlarda ortaya çıkarsa da 30-50 yaş arasında sıklığı artar. Hashimoto tiroiditinde kuvvetli bir genetik komponent vardır. Bazı popülasyonlarda (Örneğin Japonlar) ve kromozomal bozukluğa sahip hastalarda

(Turner, Down ve Klinefelter sendromu) daha fazladır. Hashimoto hastasının 1.derece akrabasında Hashimoto Hastalığı görülme sıklığı %18-33 arasındadır. Hashimoto Hastalığı saptanan kişilerin birinci derece akrabalarında tiroid antikor pozitifliği genel toplumdan yüksek bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada Hashimoto hastasının akrabalarında %56 oranında tiroid otoantikoru pozitif bulunmuştur (13,14).

### 2.3.3. Histopatoloji

Hashimoto tiroiditinde morfolojik olarak bez simetrik olarak genişlemiş, sert, lastik kıvamında ve belirgindir. Tiroid bezinde karakteristik olarak normal follikül yapısının yerini lenfoid germinal merkezler oluşturan bol bir lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonunun aldığı görülür. Hastalığın ciddi olduğu vakalarda muhtemelen TSH'nin indüklediği fibroblast reaksiyonu ve fibrozis görülebilir (10,15). Tiroid follikülerinin büyük kısmı dejenere olmuştur. Bazı follikül hücreleri genişleyerek eozinofilik karakter kazanmıştır. Buna Askenazi veya Hürtle hücreleri denilmektedir. Bu hücreler Hashimoto Tiroiditi için spesifiktir (Şekil 1). Geride kalan tiroid follikülleri tek tek veya küçük gruplar halinde yer alır (16).

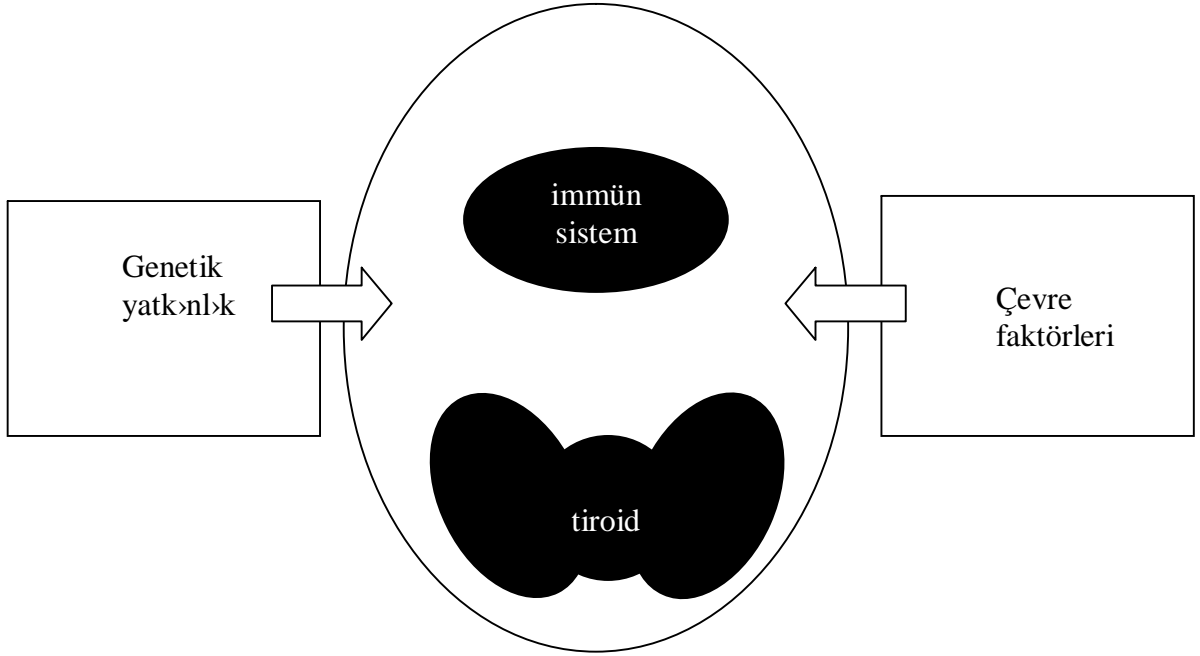


**Şekil-1:** Hashimoto tiroiditi (X100 Hemotoksilen-Eozin)

### 2.3.4. Patogenez

Hashimoto Hastalığı otoimmün bir hastalıktır. Hastalığın gelişiminde immunogenetik, epigenetik ve çevresel faktörlerin ağırlığı vardır (Şekil 2). Hashimoto

patogenezinde, genetik yatkınlık ve çevre faktörleri birlikte tiroid ve immün sistemi etkileyerek Hashimoto hastalığının oluşmasını tetiklemektedir (17).



**Şekil-2:** Hashimoto patogenezinde rol oynayan faktörler

Patogenezin temelini oluşturan otoimmün olayın CD4 T lenfositlerin aktivasyonu ile başladığına inanılmaktadır (1). Bu hücrelerin başlangıçta nasıl aktive oldukları tam olarak bilinmemekle birlikte iki hipotez üzerinde durulmaktadır. Birinci hipotez moleküler benzerlik hipotezidir. Bu hipotezde tiroit proteinine benzer bir protein içeren bir virüs veya bakteri enfeksiyonu sonrası çapraz reaksiyon oluşmakta ve spesifik T hücrelerini aktive etmektedir (18). İkinci hipotez otoimmün hipotez olup tiroid epitel hücrelerinin kendi intraselüler proteinlerini T hücrelerine sunduğunu savunmaktadır. Bu hipotez otoimmün tiroitli hastaların tiroit hücrelerinde HLA-DR, HLA-DP ve HLA-DQ gibi CD4 T hücrelere antijen sunumu için gerekli MHC Class II moleküllerinin bulunması ile desteklenmiştir (19). T hücrelerinden salgılanan interferon gammanın da MHC Class II moleküllerinin ekspresyonunu artırdığı ve T hücrelerinin restimülasyonuna neden olduğu gösterilmiştir (20). Bu hipotezde T hücrelerinin başlangıçta nasıl aktive olduğu bilinmemektedir. Süpressör T lenfosit disfonksiyonunun bu olayın patogenezinde önemli olduğu ileri sürülmüştür. T hücrelerinin aktivasyonu için HLA



antijenleri dışında birçok stimüle edici moleküllere gerek olduğu ve tiroid hücrelerinde böyle moleküllerin bulunduğu gösterilmiştir (21).

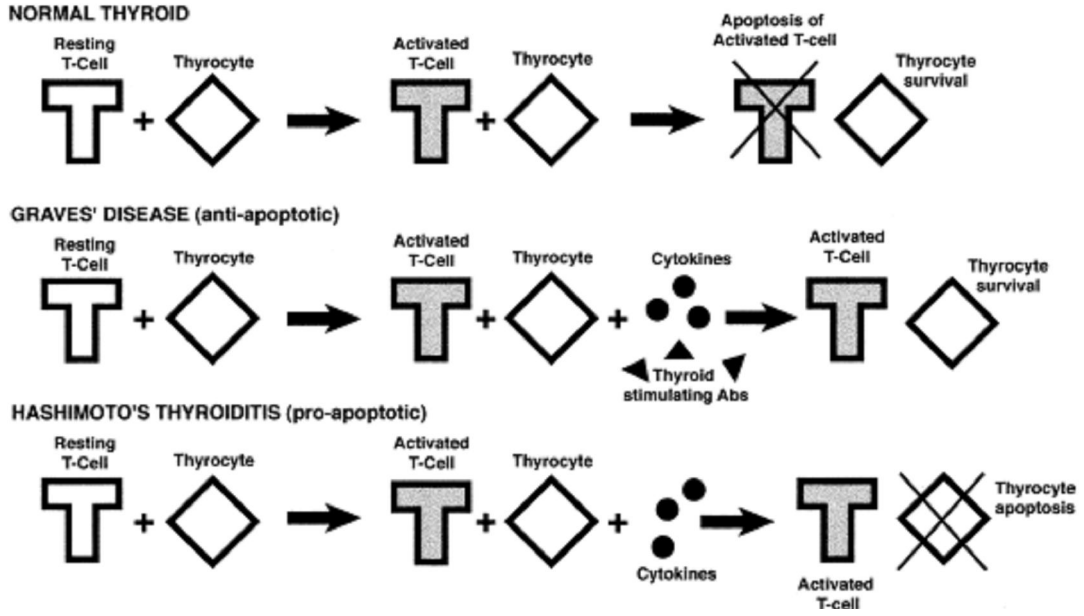
CD4 T hücreleri aktive olduktan sonra B hücrelerini stimüle ederek tiroid antikorlar› sal›n›m›na yol açarlar. Bu nedenle tiroid otoantikorlar›n›n üretim yerinin tiroid bezi olduğu belirtilmektedir. Antitiroid ilaç tedavisi ile tiroid otoantikor titresinin düşmesi ve tiroidektomi veya radyoaktif iyot ile tiroid bezinin ablasyonu sonrası bu otoantikorların tamamen kaybolması da bu görüşü desteklemektedir (22,23). Tiroid antikorlar› için üç ana hedef vard›r:

- 1- Tiroid hormonlar› için depo protein olan tiroglobülin
- 2- Tiroid mikrozomal antijen (tiroid peroksidaz)
- 3- Tirotropin reseptörleri

Ayr›ca mekanizmay› yönlendiren T hücrelerinin regülasyonunda da bir bozukluk söz konusudur ve bu bozukluk poliklonal B hücre uyarımı, otoantikorların aşırı yapımı ve immünkompleks oluşumuyla sonuçlanır (24).

Aktive olan CD4 T hücreleri sitotoksik CD8 T hücreleri ve B hücrelerinin tiroid bezi içine girmesine neden olur (25). CD8 hücrelerinin tiroid hücrelerini öldürmesi hipotiroidizmin esas mekanizması› olarak bilinmektedir. Ancak tiroid otoantikorlar›n›n da patogeneizde rolü vard›r. Anti TPO antikorlar›, TPO enzim aktivitesini inhibe ederler. T hücreleri fonksiyonlarını salgıladıkları sitokinler aracılığıyla gerçekleştirir. CD4 Th1 lenfositler bakteriyel antijenlerle uyarıldığında, interlökin-2, interferon gamma ve tümör nekrozis faktör-beta salgılar. CD4 Th2 lenfositler ise allerjenlerle uyarıldığında, interlökin-4 ve interlökin-5 salgılar. Hashimoto tiroiditli hastalar›n tiroid dokusunda her iki tip T hücresi bulunur. Ancak Th1 daha bask›ndır (26).

Hashimoto patogenezinde yeni hipotezlerden biri de apoptozis hipotezidir. Hashimoto hastalığında esas patolojik olay tiroid hücre harabiyetidir. Apoptozis, normal gelişim, morfogenez ve immün fonksiyonların kazanılmasında önemli rolü olan programlı hücre ölüm mekanizması›dır. Bazal düzeydeki apoptozis, normal tiroid hücre döngüsü için gereklidir. Graves hastalığında antiapoptotik mekanizmalar, Hashimoto hastalığında ise proapoptotik mekanizmalar sözkonusudur (Şekil 3) (27,28).



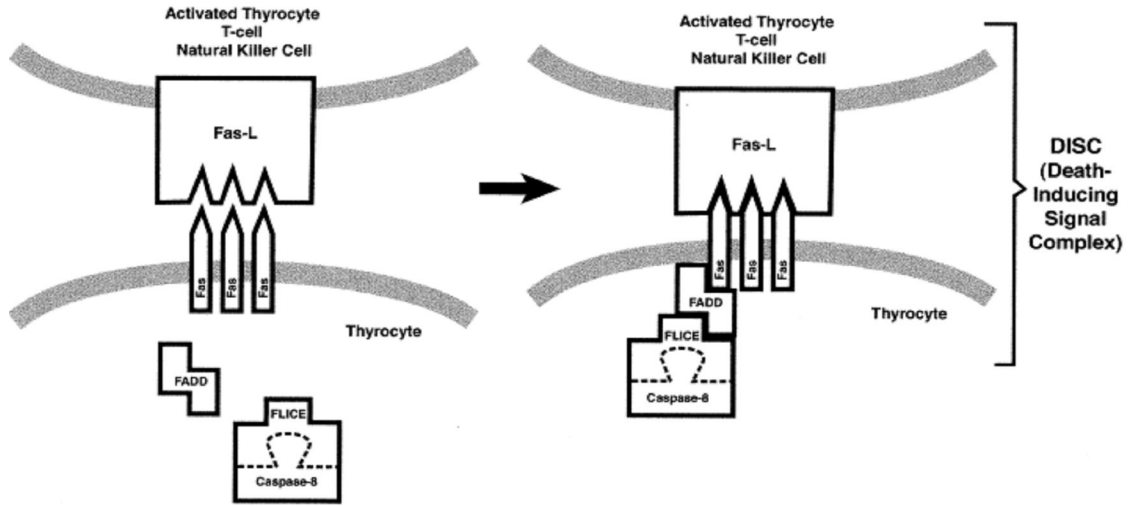
**Şekil-3:** Normal tiroid, Graves ve Hashimoto hastalığında tiroid hücre apoptozisi.

Normal tiroid dokusunda bazal düzeydeki apoptozis hücre döngüsünü düzenler. Aktive T hücrelerinin apoptozisi olurken tiroisit canlı kalmaya devam eder. Graves hastalığında tiroid hücresi T hücreleri, sitokinler ve tiroid stimulan antikorlar tarafından sağlanan antiapoptotik mekanizmalarla yaşamaya devam eder, sonuçta tiroid hiperplazisi olur. Hashimoto tiroiditinde ise T hücreleri ve sitokinlerle aktive olan proapoptotik mekanizmalar, tiroid apoptozisine yol açar.

Apoptozis doğal bir olay olup otoimmün olayda hızlanmaktadır. Bu mekanizmayı harekete geçiren moleküllerden biri Fas adıdır. Fas molekülüne CD95/APO-1 adı da verilir. Fas ve onun ligandı olan Fas ligand (FasL) birleşmesi Hashimoto hastalığında tiroid folliküler hücre destrüksiyonuna neden olabilir (Şekil 4 ve 5) (27). Eğer Fas molekülü FasL ile birleşirse Fas hücre içinde bir seri olayı başlatır ve sonunda hücre ölümüne neden olur. Otoimmün tiroiditlerde antijen sunucu hücreler ve Th1 hücrelerinin salgıladığı sitokinler (örn, IL-1) tiroid folliküler hücrelerini fonksiyonel Fas ve Fas ligand (FasL) ekspresyonu için indükler. Bu da self-apoptozise neden olabilir. Bazı çalışmalarda Fas molekülü normal kişilerin tiroidinde bulunmazken yalnızca Hashimoto tiroiditi olan kişilerin tiroid hücrelerinde yer aldığı gösterilmiştir. Bununla birlikte Fas Ligand hem normal hem de Hashimoto hastaların tiroid hücrelerinde yüksek düzeyde tespit edilmiştir. Bu da anormal Fas ekspresyonunun hücrenin

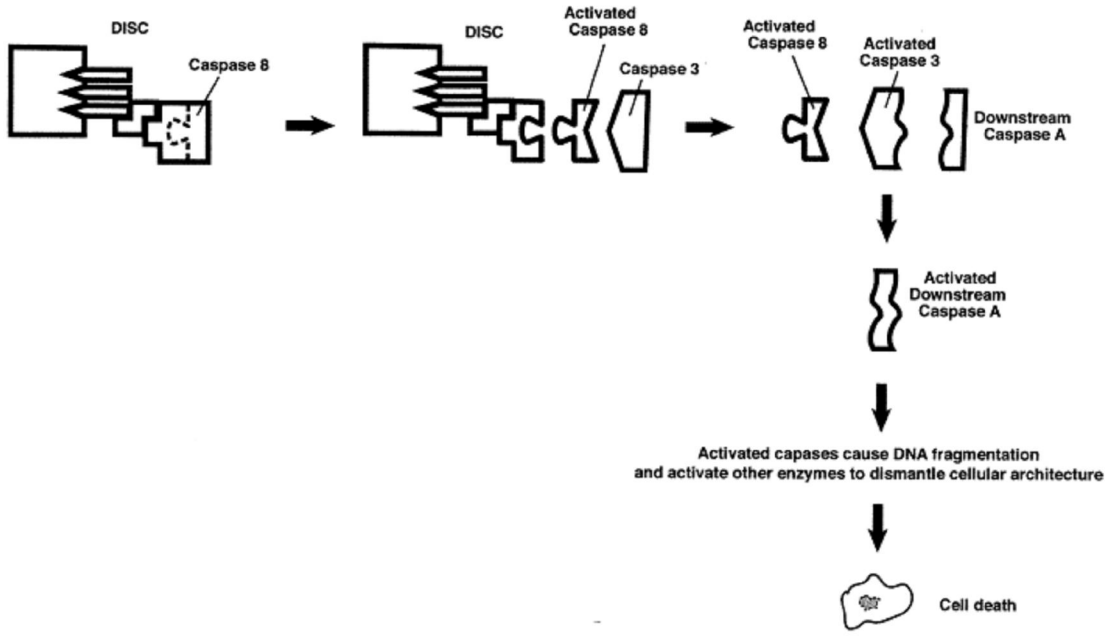
apoptozise gitmesine neden olduğunu düşündürmüştür. Fas ekspresyonunu indükleyen sitokinlerden biride IL-1 $\beta$ ' dir. IL-1 $\beta$  yapımına neden olan herhangi bir olay tiroid hücre apoptozisini başlatabilir (29).

Alternatif olarak aktive olmuş T hücrelerinin eksprese ettiği Fas ligand tiroid hücreleri üzerindeki Fas ile etkileşerek, direkt olarak tiroid hücre apoptozisini indükleyebilir (30).



**Şekil 4** :Fas-Fas ligand (FasL) etkileşimi.

Fas, FasL ile birleştiğinde Fas trimerize olur ve adaptör proteinle birleşir. Bu adaptör protein FADD (Fas associated protein with death domain)'dir. Daha sonra FADD, aynı zamanda caspas 8 olarak bilinen FLICE (FADD-like, IL-1 $\beta$ , converting enzim) ile etkileşir. Bu etkileşim sonucu DISC (Death inducing signal complex) tamamlanır. DISC ondan sonra caspas yolunu aktive ederek hücre ölümüne yol açar (Şekil 5).



Şekil-5: Caspas yolunun aktivasyonu.

Fas, FADD ve FLICE kompleksi (DISC) caspas 8' in aktivasyonuna neden olur. Aktive olan caspas 8 DISC'ten ayrılır ve hücre parçalanması ile caspas 3 ve diğer efektör caspaslar aktive eder. Aktive efektör caspaslar yapısal proteinleri yıkarak DNA'nın parçalanmasına neden olur. Ayrıca hücrenin çatısını bozan diğer parçalayıcı enzimleri aktive ederek hücre ölümüne neden olur (27,31).

## 2.3.5. Predispozan Faktörler

**2.3.5.1. Genetik yatkınlık:** Hashimoto tiroiditinde genetik duyarlılığının olduğunu gösteren birtakım kanıtlar vardır.

- Hastaların aile fertlerinde Hashimoto tiroiditi insidansı artmıştır (32).
- Kardeşlerinde görülme oranı %20' den fazladır (33).
- Monozigot ikizlerde konkordans oranı %30 ile %60 arasındadır (34).
- Down ve Turner sendromu gibi kromozomal bozukluklarda Hashimoto hastalığının insidansı artmıştır (35,36).
- HLA DR3, HLA DR4 ve HLA DQ allelleri ile Hashimoto hastalığı arasında ilişki olduğu saptanmıştır.

f) Sitotoksik T lenfositlerin A4 promoter bölgesinde polimorfizm gösterilen bireyler, normal populasyon ile karşılaştırıldığında otoimmün tiroidite daha yatkın oldukları gözlenmiştir (27).

**2.3.5.2. Enfeksiyonlar:** Her ne kadar bazı viral enfeksiyonlar deneysel hayvanlarda tiroiditi indükleyebilse de, herhangi bir enfeksiyonun insanlarda Hashimoto tiroiditine neden olduğu veya yakından ilişkili olduğu bilinmemektedir (37). Viral enfeksiyon olduğu varsayılan subakut granulomatöz tiroidit ve konjenital rubellası olan hastalarda tiroid otoantikörleri hastalıktan birkaç ay sonra bulunabilir. Ayrıca enfeksiyonlar tiroid bezinde MHC class II moleküllerinin ekspresyonunu başlatabilir. Bununla beraber bu bozuklukların hiç biri kronik tiroidit olarak devam etmez (38).

**2.3.5.3. Seks steroidleri ve gebelik:** Hashimoto tiroiditinin kadınlarda daha sık görülmesi seks steroidlerinin rolünün olabileceğini düşündürmüştür. Yapılan deneysel çalışmalar tavuklarda, testesteronun otoimmün tiroiditlerin oluşumunu önlediği, östrojenin ise indüklediğini göstermiştir. Hashimoto tiroiditinin yaşlı bayanlarda genç bayanlara göre daha sık görülmesi östrojenin rolünün önemli olmadığını düşündürmektedir (39).

Gebelikte, hem B hücreleri hem de T hücrelerinin fonksiyonlarında azalmaya yol açan CD4+ ve CD25+ regülatör T hücre sayısında belirgin bir artış olmaktadır. Gebelik sonlandığında bu immüsupresyona rebound olarak immün aktivite artar ve postpartum tiroidit görülür. Gebelikte oluşan immüsupresyon, T hücrelerinde Th2' ye kayma ve sitokin profilinde değişiklik ile ilişkilidir (40). Postpartum tiroidit geçiren hastaların yaklaşık %20'sinde takip eden yıllar içerisinde klasik Hashimoto hastalığı gelişebilmektedir (41).

**2.3.5.4. İyot alımı:** Hashimoto tiroidit prevalansının iyot alımıyla ilişkisi gösterilmiştir. İyot yetmezliği olan bölgelerde yapılan iyot profilaksisinin tiroid bezinde lenfosit infiltrasyonunu 3 kat arttırdığı ve serum tiroid antikör pozitifliği prevalansının da %40' ın üzerine çıktığı saptanmıştır. Çin' de iyot alımı hafif-düşük olanlarda otoimmün tiroidit %0.3 görülürken aşırı iyot alanlarda bu oran %1.3 olarak bulunmuştur (42,43).

**2.3.5.5. Fetal mikrokimerizm:** Gebelik boyunca kan yoluyla fetüsün progenitor hücrelerinin anne dokusuna yerleşmesi fetal mikrokimerizm olarak tanımlanır. Anne dokusuna yerleşen fetal hücrelerin tiroid için "graft versus host reaksiyonu", kronik

inflamasyon veya bazı hormonların salınmasını uyarak Hashimoto tiroiditine neden olabileceği düşünülmektedir. Klitschar ve arkadaşları 17 Hashimoto tiroiditli kadın hastanın 8 (%47)'inde fetal mikrokimerizm varlığını göstermişlerdir (44).

### 2.3.6. Klinik Tablo

Klinik tablo asemptomatik vakalardan miksödem komasına kadar giden geniş bir spektrumda bulunabilir. Hastalığın başlangıcı genellikle sessiz olup belirti ve bulgular hastalığın bulunduğu evreye göre değişiklik gösterir. Hastalar kliniğe guatr, hafif hipotiroidi veya nadiren hipertiroidi bulgularıyla başvurabilirler. Hastaların çoğu asemptomatiktir. En sık karşılaşılan tablo asemptomatik guatrı olan orta yaşlı kadındır. Sıklıkla 30-50 yaş arasında tanı konur. Hastaların yaklaşık %95'i kadındır. Çocuklarda nadir olmasına rağmen bu yaş grubunda görülen guatrın %40 veya fazlasını otoimmün tiroidit yapar (45,46).

Tiroid bezi diffüz olarak büyür, kıvamı sert ve yüzeyi irregülerdir. %13 olguda özellikle yaşlılarda yaygın fibrozis büyük ve sert bir guatra neden olur ve malign hastalık ile karıştırılabilir. Trakea, özefagus ve larengeal sinire basıncı nadirdir. Guatr asimetrik olabilir ve ötiroid bir hastada soliter veya multinodüler guatrı ile karıştırılabilir. Tiroid lojunda ağrı veya hassasiyet yoktur. Genellikle tiroid büyümesi sessiz olur ve genellikle asemptomatik olmakla birlikte semptomatik hastalarda boyunda bir huzursuzluk hissi olabilir. Hastaların %20'sinde letarji, yorgunluk, konstipasyon, kilo alımı, soğuğa tahammülsüzlük, kuru ve kaba bir deri, saç dökülmesi, hipermenore (menoraji), psikiyatrik bozukluklar gibi hipotiroidizmin klinik ve laboratuvar bulguları tespit edilebilir. %2-4 olgu hipertiroidizm ile kendini gösterir ve buna Hashitoksikozis adı verilir. Bunun nedeni hastalığın başlangıç döneminde tiroid dokusunun dekstrüksiyonuyla salınan tiroid hormonlarıdır. İlerleyen dönemlerde artan doku harabiyeti dolayısıyla ötiroid ve daha sonra hipotiroid safhaya giriş olabilir (47).

Hashimoto hastalarında çok nadir görülen bir durumda Hashimoto ensefalopatisidir. Nedeni belli değildir. Bu hastalarda EEG anormaldir, kasılmaları vardır. Bu hastalarda antitiroid ilaçların ölçülmesi yararlı olur. Kortikosteroid tedavisine cevap veren bir ensefalopatidir (48).

Hashimoto hastalığının hipogonadizm, Addison hastalığı, Diabetes Mellitus, hipoparatiroidizm, pernisiyöz anemi gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliği sıktır. Bu kombinasyona poliglandüler yetmezlik sendromu denir (Tablo 3) (49).

Tablo 3: Hashimoto tiroiditi ile birlikte görülen hastalıklar

---

**Endokrin hastalıklar**

Graves hastalığı  
Tip I Diabetes Mellitus  
İdiopatik Addison hastalığı  
Otoimmün orşit veya ooforit  
İdiopatik hipoparatiroidizm  
Lenfositik hipofizitis

**Endokrin dışı, organ spesifik otoimmün hastalıklar**

Pernisiyöz anemi  
Vitiligo  
Romatoid artrit  
İdiopatik trombositopenik purpura  
Myastenia gravis  
Sjögren sendromu  
Sistemik Lupus Eritematozus

**Diğer hastalıklar**

Renal tübüler asidoz  
Down sendromu  
Turner sendromu  
Klinefelter sendromu

---

### 2.3.7. Laboratuvar Değerlendirme

Hashimoto tiroiditi düşünülen bir hastada ilk yapılması gereken laboratuvar tetkikleri, tiroid fonksiyon testleri ve tiroid oto antikorlarıdır. Hashimoto tiroiditli hastaların %50-75' i tanı anında ötiroiddir. %25-50'sinde sublinik hipotiroidizm, %5 civarında da aşikar hipotiroidizm görülebilir. Çok az sayıda hastada da hipertiroidizm saptanabilir. Başlangıç dönemlerinde serum T3 ve T4 değerleri normal saptanırken TSH baskılanmış olabilir. Bunun nedeni destruksiyona uğrayan tiroid dokusundan kan dolaşımına geçen tiroid hormonlarıdır. Bu dönemde Radyoaktif iyot uptake (RAIU) artmıştır. Hastalık ilerledikçe azalan hormon yapımını kompanze etmek için TSH yükselir. RAIU ve serum T4 düşer. Normal serum T3 ve T4 düzeyi ile birlikte TSH'nın

artmış olmasına subklinik hipotiroidizm denir. Bunu izleyen dönemlerde serum T3 ve T4 düşük, TSH'ın yüksek olduğu aşikar hipotiroidi görülebilir (49).

Tiroid otoantikolar Hashimoto tiroiditli hastalarda Anti-TPO antikor %80-99 oranında, anti-TG antikor ise %35-60 oranında pozitif bulunmuştur. Anti-TG pozitif hastaların hemen tümünde anti-TPO pozitif, buna karşın anti-TPO pozitif olguların ancak %65'inde anti-TG pozitif bulunmuştur (50). Antimikrozomal antikorlar da organa özgü olup kompleman fikse ederler. Yüksek titrede elde edilen değerler otoimmün tiroid hastalıkları için oldukça spesifiktir. Tiroid otoantikolar normal popülasyonda ve diğer tiroid hastalıklarında da pozitif saptanabilmektedir (Tablo 4) (51).

Tablo 4: Tiroid otoantikoların prevalansı

	TSH-R antikor	Anti-TG antikor	Anti-TPO antikor
Genel popülasyon	0	5-20	8-27
Graves hastalığı	80-95	50-70	50-80
Hashimoto tiroidit	10-20	80-90	90-100
Hasta yakınları	0	40-50	40-50
Tip I DM	0	40	40
Gebeler	0	14	14

Anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) antikoru, direk sitotoksik etkisiyle tiroid hücre lizisi yapabilir. Ayrıca tiroid peroksidaz enziminin aktivitesini inhibe ederek etkisini gösterir (52). Yüksek titrede pozitiflik saptanan hastalarda hipotiroidizm insidansının daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar vardır (2). Ayrıca antikor düzeyleri hastalık boyunca dalgalanma göstermekle beraber daima yüksek kalır, ancak bezin tamamen atrofiye uğraması ile birlikte titrasyonları keskin bir düşüş gösterir.

Ağır hipotiroidilerde laboratuarda TSH hemen daima >100 mU/L, FT4 ve FT3 ise en düşük düzeydedir. Anti-TPO ve anti-TG gibi tiroid otoantikor titreleri genelde çok yüksektir. Serum total kolesterol ve LDL kolesterol çok yüksek, HDL kolesterol düşüktür. Trigliserid hafifçe yükselmiş olabilir. Karaciğer enzimleri genelde ılımlı derecede yükselmiştir. İndirek bilirubinde hafif bir artma olabilir. Anemi bazen görülebilir.



### **2.3.8. Ayırıcı Tanı**

Hashimoto hastalığında asimetrik bir guatrın bulunması, tiroid otoantikörleri pozitif olsa bile multinodüler guatr ya da tiroid karsinoması ile karıştırılabilir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi ayırıcı tanıya yardımcı olur.

Graves hastalığı ve postpartum tiroidit ile hashimoto hastalığının ayrımı, birincisinde karakteristik göz bulgularının eşlik etmesi, diğerinde ise doğumu takip eden 2-4 ay içerisinde ortaya çıkmasından ötürü zor değildir.

### **2.3.9. Tiroid Ultrasonografisi**

Hashimoto tiroiditinde ultrasonografi tiroid volümünü belirlemede yararlı olur. Klasik olarak heterojen bir görünüm vardır. Genel bir hipoekoik görünüm saptanabilir, bu özellik hastalığın aktivitesinin arttığı dönemlerde daha belirginleşir. Yaygın veya bantlar şeklinde fibrozis görülebilir. Sıklıkla psödonodüler görünüm olur. Bu görünüm spesifik olmayıp diğer tiroid hastalıklarında da görülebilir. Tanı tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikörler ile desteklenmelidir (53).

### **2.3.10. Tiroid Sintigrafisi**

Tiroid sintigrafisinde multinodüler guatr, hiperfonksiyone veya hipofonksiyone nodülü ve graves hastalığını taklit eden görünümler alınabilir. Hashimoto tiroiditi için diyagnostik değildir. Uptake normal, yüksek veya düşük olabilir (46).

### **2.3.11. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)**

Hashimoto tiroiditi tanısı için İİAB genelde gerekli değildir. Nodüler guatrlı olgularda, tedaviye rağmen büyüyen nodül varlığında maligniteyi ekarte etmek için İİAB yapılır (54).

### **2.3.12. Tedavi**

Hashimoto tiroiditi'nin tedavisi hastanın klinik ve laboratuvar bulgularına göre değişir. Ötiroid ve küçük olan guatrların tedavisiz olarak izlenmesi önerilmektedir. Büyük guatrlı ötiroid hastalarda TSH baskılama dozunda tiroid hormon replasman tedavisi uygulanabilmektedir. Tiroksin tedavisiyle guatrın küçüldüğünü hatta bazı hastalarda ortadan kaybolduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (55,56). Ötiroid Hashimoto tiroiditli hastalara profilaktik amaçla verilen L-tiroksin tedavisinin

otoimmün tiroiditin selüleri (B lenfosit) ve serolojik (Anti-TPO) göstergelerinde azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle hastalığın ilerlemesini kontrol etmek amacıyla L-tiroksin tedavisi uygulanabilir. Ötiroid Hashimoto tiroiditli hastalarda yapılan başka bir çalışmada tiroksin tedavisinin tiroid volümü üzerine etkisi gösterilememiştir (57).

Hipotiroid olgularda L-tiroksin tedavisi gereklidir. Subklinik hipotiroidizimli (Serum T3 ve T4 normal, TSH 5-10 mU/L arasında) hastalarda tedavi verilip verilmemesi konusunda tartışmalar bulunmaktadır (13). Subklinik hipotiroidinin aterosklerotik gelişimle ilgili olumsuzlukları, depresyonu artırıcı etkisi sebebiyle tedavi verilmesi tarafında olanlar ağırlıktadır. Subklinik hipotiroidisi olan hastalarda, 45 yaşın üzerinde erkek hastada, özellikle hipotiroidizme ait semptomlar, hiperlipidemisi ve yüksek titrede antikoları varsa ve kalp hastalığı yoksa tiroid hormon replasmanı önerilmektedir (2). Ancak subklinik hipotiroidi de L-tiroksin tedavisi ile ilgili 2005 Amerikan konsensusu kararlar 5.1-10 mU/L arasındaki TSH düzeyleri gösteren olgularda kullanılmasının gerekli olmadığı şeklindedir. Ventriküler aritmiler, atrium fibrilasyonu gibi kardiyolojik nedenler varsa kullanılması sakıncalıdır (58).

Aşık hipotiroidizmi (TSH düzeyi >10 mIU/ml) olan hastalara L-tiroksin başlanması kaçınılmazdır. Altta yatan otoimmün bozukluğun tedavisi henüz mümkün olmamakla beraber tedavideki amaç ötiroidiyi sağlamaktır. L-tiroksin dozu serum TSH düzeyini normalin altına getirecek şekilde ayarlanmalıdır. Erişkinlerde ortalama L-tiroksin replasman dozu 150-200 µ/gün olup tedaviye başladıktan sonra genellikle ömür boyu devam edilmelidir. Aşık hipotiroidizmde %24'e varan oranlarda düzelme bildirilmesi nedeniyle tedavinin devamı açısından belli aralıklarla TSH'nın yükselip yükselmediği kontrol edilebilir (59).

Hashimoto tiroiditinin erken dönemlerinde görülebilen geçici bir hipertiroidi beta blokerler ile kolaylıkla kontrol altına alınabilir. Belirgin Graves hastalığı tablosu gösteren hastalar ise antitiroid ilaçlarla tedavi edilmelidir. Sık tekrarlayan tirotoksikoz atakları oluyorsa radyoaktif iyot tedavisi veya cerrahi uygulanabilir.

Otoimmün tiroiditlerde günlük 200 mg selenyum verilmesinin anti-TPO düzeylerini azalttığı saptanmıştır. L-tiroksin replasman tedavisinde olan Hashimoto tiroiditli 36 olguda tedavi öncesi anti-TPO düzeyi  $904 \pm 205$  IU/ml iken 3 aylık selenyum tedavisiyle  $575 \pm 146$  IU/ml düzeyine düşmüştür. TSH, sT3 ve sT4 düzeylerinde ise

herhangi bir değişiklik olmamıştır. L-tiroksin tedavisine selenyum eklenmesiyle antikor düzeylerinde görülen azalmanın mekanizması bilinmemektedir. Selenyumun anti-enflamatuvar etkisi olduğu gibi, antioksidan özelliğe sahip glutatyon peroksidaz ve tiyoredoksin redüktaz enzimlerinin yapısında da bulunur (60).

Cerrahi tedavi sadece önemli bazı semptomlar mevcudiyetinde ve kanser yönünden kuvvetli şüphe varsa düşünülebilir.

### **2.3.13. Prognoz ve Komplikasyonlar**

Hashimoto hastalığının oldukça iyi bir prognozu olmasına rağmen, guatrdan ötürü oluşabilecek mekanik problemler, Hashimoto ensefalopatisi ve tiroid lenfoması gibi nadir komplikasyonlar yönünden uzun dönem takibi şarttır.

Hastaların çoğu ötiroid tablodadır. Ötiroid Hashimoto tiroiditli hastalar zamanla tiroid dokusundaki dekstrüksiyona bağlı hipotiroidiye girebileceği gibi, yıllarca ötiroid kalabilirler (61).

Subklinik hipotiroidizm tablosunda olan hastalarda zamanla aşikar hipotiroidizm gözlenebilir. Ancak bu progresyon çok yavaş gelişmektedir. 20 yıl boyunca takip edilen bir kohort çalışmada subklinik hipotiroidizm tablosunda olan hashimoto tiroiditli (TSH>6 mIU/ml, T4 normal ve otoantikor pozitif) kadınların %55' inde aşikar hipotiroidizm görülmüştür. Yıllık ortalama progresyon hızı %4.3 olarak saptanmıştır. Sadece TSH yüksekliği olan hastaların %33' ünde aşikar hipotiroidizm görülmüş, yıllık progresyon hızı %2.6 olarak saptanmıştır. Sadece otoantikor pozitifliği olanlarda ise aşikar hipotiroidizm %27, yıllık progresyon hızı %2.1 olarak bulunmuştur. Subklinik hipotiroidizmin aşikar hipotiroidizme ilerleme oranı, erkeklerde bayanlardan 5 kat fazladır. Bayanlarda 45 yaşından sonra bu risk artmaktadır. Başlangıçtaki TSH düzeyi ve tiroid otoantikor titresinin yüksek olması aşikar hipotiroidiye doğru progresyonu arttırmaktadır. TSH değeri 20 mIU/ml' den yüksek olan ve antimikrozomal antikor titresini 1:100000 üzerinde olan hastalarda aşikar hipotiroidizm ilerleme oranı yıllık %25 saptanmıştır (2).

Tiroid lenfoması kronik otoimmün tiroiditin nadir ancak ciddi bir komplikasyonudur. Yapılan bir çalışmada 8 yıllık takip sonrası kronik otoimmün tiroiditli 5592 japon kadının arasında %0.1 oranında tiroid lenfoması gelişmiştir. Tiroid lenfomalı hastaların %80-100' ünde kronik otoimmün tiroidit bulguları vardır ve %67-80' inde tiroid antikorları yüksektir. Lenfomalar genellikle non Hodgkin tipi lenfomalar

olup yaşlı kadınlarda daha sık görülür. Yalnız radyoterapi veya kemoterapi ile kombine verildiğinde 5 yıllık yaşam oranı %13 ile %92 arasındadır. 65 yaş üzerindeki hastaların ve histolojik olarak yüksek gradeli hızla ilerleyen tümörlerin prognozu kötüdür (2).

## 2.4. PROLAKTİN

Prolaktin (PRL) ön hipofizin asidofilik özellikteki laktotrop hücrelerinden sentezlenen ve salgılanan polipeptit yapıda bir hormondur. Süt emilmesine yanıt olarak meme bezinden süt üretimini uyarır ve laktasyonu devam ettirir. Yapılan çalışmalarda PRL' nin sadece ön hipofiz bezinde sentezlenmediği; vücutta santral sinir sistemi, bağışıklık sistemi, meme bezi epitel hücresi, uterus ve plasenta gibi birçok doku ve organlarda da sentezlendiği ve salgılandığı saptanmıştır (62). Prolaktin molekülü içi 3 disülfid bağı içeren 199 aminoasitli bir polipeptid yapıdadır ve 23 kDa moleküler ağırlıktadır. Prolaktin hormonunu kodlayan gen 6.kromozomda yerleşmiştir.

PRL salınımı; emme, ışık, koku, ses gibi çeşitli çevresel uyarılardan, hipotalamik hipofizer portal dolaşım yoluyla taşınan hipotalamik hormonlardan, ön hipofiz hormonlarından ve reproduktif uyarılardan etkilenir. Prolaktin salınımı hipotalamus tarafından salınan faktörlerce kontrol edilir. Bu faktörler PRL salınımını artıran (Prolactin releasing factor, PRF) ve PRL salınımını inhibe eden (Prolactin inhibiting factor, PIF) faktörler şeklinde sınıflandırılabilir. Bu faktörler arasındaki denge ön hipofiz bezinden salınan PRL miktarını tayin eder.

Memelilerde hipofizer PRL salgılanmasını hipotalamustan kontrolü genellikle baskılanma şeklinde olmakla beraber; hipotalamus inhibisyonunun kaldırılması veya kısa bir uyarının alınmasıyla PRL salgılanmasının ani olarak artması şeklindedir. PRL salınımının stimülatör ve inhibitör kontrolünün son yolağı nöroendokrin nöronlardır. Bu nöronlar dopamin, somatostatin ve gama aminobütirik asit gibi PRL salınımını inhibe eden faktörler ya da TRH, oksitosin ve nörotensin gibi PRL salınımını sağlayan faktörler üretir (62).

Prolaktin sirkadyen bir ritimde salınım gösterir. Gece en yüksek seviyededir. Bazal serum prolaktin düzeyi sağlıklı kadınlarda 20 µg/L' den düşük, sağlıklı erkeklerde ise 10 µg/L' den azdır. Serum prolaktini %75 oranında karaciğer, %25 oranında da böbreklerden temizlenir.

### 2.4.1. Prolaktin'in Biyolojik Fonksiyonlar›

Prolaktin' nin sadece laktasyonda rolü olmadığı, büyüme-gelişme, elektrolit dengesi, üreme, endokrin ve bağışıklık sistemi ile ilgili çeşitli biyolojik fonksiyonlara da sahip olduğu bilinmektedir.

**Büyüme ve gelişme:** PRL' nin vücut ağırlığını artırdığı, intestinal mukozanın boyutunda artmaya yol açtığı, vasküler düz kas hücreleri, prostatın epitelial hücreleri, astrositlerin ve çeşitli immün sistem hücrelerinin proliferasyonunu, akciğer maturasyonu ve sürfaktan üretimini uyardığı bildirilmektedir(63).

**Üreme sistemi:** Overlerden progesteron üretimi döllenmiş yumurtanın implantasyonu, gebeliğin devamı ve ovulasyonun inhibisyonu için gereklidir. PRL progesteron biosentezi ve luteal hücre hipertrofisi için gebelik süresince esansiyel olup fizyolojik düzeylerde luteal hücrelerden progesteron üretimini uyarır. Uterusta progesteron reseptörlerinin say›s›n› art›rarak bu hormonun etkilerini güçlendirir. Overlerde follikülogenezi engeller ve granuloza hücresinin aromataz aktivitesini inhibe eder, böylece hipöstrojenemi ve anovulasyona neden olur.

PRL, erkekte leyding hücrelerinin hücre morfolojisinin idamesinde yer alır ve luteinize edici hormon ile birlikte LH reseptör say›s›n› art›rır. Sertoli hücrelerinde FSH reseptör say›s›n›, germ hücrelerinde total lipitleri ve spermatozoid-spermid dönüşümünü artırır. Prostatta ise androjen reseptör düzeyini, prostata özgü proteinlerin artışında rol alır (63).

**Bağışıklık sistemi:** PRL immün sistem üzerine uyarıcı etkiye sahiptir. Humoral ve hücrel immün yan›tlar›n düzenlenmesinde önemli rol oynar.

**Endokrinoloji ve metabolizma:** Memelilerde fetal akciğerde fosfolipit sentezini ve karaciğerde lipoprotein lipaz aktivitesini uyarır, safra salınımını artırır. İzole hepatositlerde glikojen fosforilaz A' nın aktivasyonunu artırır. İnsülin sekresyonunu uyarır, insülin salınımı için glukoz eşiğini düşürür, glukokinaz ve glukoz transporter (GLUT)-2' yi art›rarak pankreatik fonksiyon üzerine direkt etki gösterir (64).

### 2.4.2. Prolaktin Varyantlar›

İnsan prolaktini moleküler boyutta heterojen bir yapı gösterir. PRL' nin yapısı, fonksiyonu arasındaki ilişkiyi aydınlatmak için yapılan çalışmalarda PRL' nin varyantları olduğu gözlenmiş. Bu varyantlardan bir kısmının serumda da saptanması üzerine yapılan jel filtrasyon kromatografisinde üç tepe değeri saptanmış ve bunların

23, 50-60 ve >100 kDa moleküler ağırlıkta olduğu gözlenmiş ve sırasıyla monomerik PRL, “big” PRL ve “big big” PRL olarak rapor edilmiştir (Tablo 5) (65). Prolaktinin esas formu monomerik olup 23kDa moleküler ağırlıkta küçük prolaktindir.

Tablo 5: PRL’ nin serumdaki ana formlar›

Varyant	Moleküler ağırlık	Gen/Kromozom
Monomerik hipofizer PRL	23(kDa)	6
Big PRL	50-60(kDa)	6
Big big PRL(Makroprolaktin)	>100(kDa)	6

Normal prolaktinin %80-85’ den fazlas›n› monomerik, %10-15’ ini big prolaktin, çok az bir kısmını da makroprolaktin oluşturur.

### 2.4.3. Hiperprolaktinemi

Hipotalamik hipofizer aksın en yaygın endokrin bozukluğudur. Hiperprolaktinemi serum PRL değerinin laboratuvarında kullanılan referans aralıklarının üst limitinden fazla olması şeklinde tanımlanır. Patolojik hiperprolaktinemi, prolaktin hipersekresyonunun fizyolojik nedenleri haricindeki serum prolaktin yüksekliği olarak tanımlanır (66).

Hiperprolaktinemi sıklıkla kadınlarda görülür. Prevalansı yetişkin popülasyonda %0,4 iken, reproduktif bozukluğu olan kadınlar da %9-17 gibi yüksek düzeyde olabilmektedir. Aşağıda hiperprolaktinemi nedenleri sıralanmıştır (66).

Hiperprolaktinemi nedenleri:

#### Fizyolojik nedenler

Gebelik

Emzirmek

Göğüs ucu uyarılması

Seksüel ilişki

Stres(cerrahi, hipoglisemi, myokard enfarktüsü, senkop, travma, venöz kan alınmas›nda)

Uyku

Egzersiz

Yemek

### **Farmakolojik nedenler**

Dopamin reseptör antagonistleri

Antipsikotikler

Antiemetikler

Antidepresanlar

Opiadlar

Verapamil

Simetidin

### **Patolojik nedenler**

Prolaktinomalar

Hipofizin miks adenomalar>

Hipotalamus ve hipofiz sap> hastalıkları>

Polikistik over hastalığı

Primer hipotiroidizm

Kronik böbrek yetmezliği

Siroz

Göğüs duvarı travması

### **İdiyopatik**

Maroprolaktinemi

Diğerleri

Klinik, hormonal ve nöroradyolojik araştırmalara rağmen serum PRL konsantrasyonunu arttıran neden bulunamayan hastalardaki PRL yüksekliği “idiyopatik hiperprolaktinemi” şeklinde isimlendirilmektedir. Yakın zamana kadar mevcut görüntüleme yöntemleri ile saptanamayan mikroprolaktinomaların bu tablodan sorumlu olabileceği düşünülmekte idi (67). Ancak artık makroprolaktin veya “big big PRL” denen PRL formunun serumda artışının idiyopatik hiperprolaktinemi nedeni olduğu düşünülmektedir. Hattori ve arkadaşları 208 idiyopatik hiperprolaktinemili hastada %16 oranında makroprolaktin pozitifliği tespit etmişler ve makroprolaktini hiperprolaktineminin bir sebebi olarak göstermişlerdir (68).

**Klinik bulgular:** Hiperprolaktinemi, kadın hastalarda hipogonadizm, galaktore, ovulasyon bozuklukları, hirsutizm, puberte gecikmesi, erkeklerde libido kaybı, infertilite ve impotans gibi endokrinolojik belirtilerin bir veya birçoğuyla kendini gösterebilir. Ayrıca kitle etkisine bağlı olarak baş ağrısı, görme kaybı ve kranial nöropati saptanabilir.

#### **2.4.4. Prolaktin ve Otoimmünite**

PRL, hem anterior hipofiz bezinde hem de nöronlar, prostat, desidua, meme epiteli, cilt ve immün sistem gibi ekstra-pitüiter alanlarda üretilir (62). PRL yapısal olarak sitokin/hemopoetik ailesi üyelerine benzemekte, insanlarda ve hayvanlarda immün cevabın düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır (69). İmmün sistem üzerindeki etkisini endokrin ve parakrin/otokrin mekanizması ile göstermektedir (70). Bu etki tüm immün ve hemopoetik hücrelerin membranlarında ifade edilen spesifik prolaktin reseptörlerine bağlıdır. Prolaktin reseptörü, IL-2,-3,-4,-6,-7,-9,-12,-15 ve IFN $\gamma$  için reseptörler içeren sitokin/hemopoetik reseptör ailesine aittir (71). Birçok immünolojik cevabın aktivasyonunda görev aldığından PRL artışı otoimmün hastalıklardaki immün sürecin ilerlemesini geliştirmektedir. Sıklıkla otoimmün hastalıklarda görülen hiperprolaktinemi bulguları, PRL'nin kendi başına immünomodülatör rolü olduğunu göstermektedir. Prolaktin ve otoimmün hastalıklar arasındaki ilişki, insan prolaktin geninin HLA bölgesine yakın olan kromozom 6'nın kısa kolunda yer almasıyla açıklanabilir (72). HLA kompleksinin bazı antijenlerinin birçok otoimmün hastalıkla karşılıklı ilişkiye sahip oldukları çok iyi bilinmektedir. Son zamanlardaki çalışmalar, PRL geni ile romatoid artrit (RA) ve sistemik lupus eritematöz (SLE) ile ilişkili olduğu bilinen major histokompatibilite kompleksi (MHC) geni arasında bir bağlantı dengesizliği bulunmuştur (73). Stevens ve arkadaşları SLE lenfositlerinde PRL promoter aktivitesi ve mRNA seviyesinde değişiklik yapan fonksiyonel olarak önemli polimorfizm göstermişlerdir (74).

#### **2.4.5. Otoimmün Hastalıklarda Hiperprolaktinemi**

Nöroendokrin ve immün sistem arasındaki koordineli iki yönlü iletişim, immün sistemin devamı için gereklidir. İmmün süreçlerde salınan IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6 ve IL-13 gibi inflamatuvar sitokinler hipotalamus-hipofizer-adrenal aksı aktive ederler (75).



Kortikosteroidler sitokin üretimini engelleyerek inflamatuvar cevapı bastırabilirler. İnflamatuvar sitokinler hipofizer prolaktinin salınımını uyarırlar (76).

Hiperprolaktinemi, SLE, RA, Sistemik skleroz (SS), Sjögren sendromu gibi organ spesifik olmayan bazı otoimmün hastalıklarda sıklıkla gözlemlenirken, ayrıca Tip I DM, Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, Addison hastalığı, Lenfositik hipofizit, Çölyak hastalığı ve multiple skleroz gibi bazı organ spesifik otoimmün hastalıklarda da tanımlanmıştır (Tablo 6) (77).

Bu otoimmün hastalıkların bazıları (RA, Tip I DM, Hashimoto tiroiditi, Multiple skleroz) Th2 profilli T lenfositler aktive olmasına rağmen Th1 profilli T lenfositlerin patojenik bir rolü vardır (78). PRL, Th1 ve Th2 sitokinlerinin salınımını uyarırken, lenfositlerden IFN $\gamma$  üretimini artırır (79). Ayrıca PRL lenfosit yüzeyindeki IL-2 reseptörlerin ekspresyonunu uyararak lenfositler üzerinde IL-2' nin etkisini artırır (80). PRL, Th2 profilli T lenfositleri aktive ederek islet (adacık) hücre antikorları (ICA), tiroglobulin antikorları (TgAb), tiroperoksidaz antikorları (TPOAb), adrenokortikal antikorları (ACA) ve transglutaminaz antikorlarının üretimini uyarır ve otoimmün hastalıkları aktive eder. Yukarıda bahsedilen otoimmün hastalıkların aktif evresinde hiperprolaktinemi saptanmıştır. Kapur ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada aktif Çölyak hastalığı bulunan hastalarda hiperprolaktinemisinin varlığını göstermişlerdir (81).

Th2 profilli lenfositlerin baskın olduğu ve Th1 lenfositlerinde aktive olduğu SLE hastalarında yüksek PRL düzeyleri bildirilmiştir (82). Hiperprolaktinemi ve SLE aktivasyonu arasındaki ilişki hastalığın insan ve deneysel modellerinde kanıtlanmıştır (83). PRL ile hem anti DNA antikorlarının seviyeleri hem de IL-2 ve IFN $\gamma$  seviyeleri arasındaki ilişki dikkate değerdir (74). Fizyolojik PRL konsantrasyonlarında (<20

Tablo 6. Hiperprolaktinemi ile ilişkili otoimmün hastalıklar

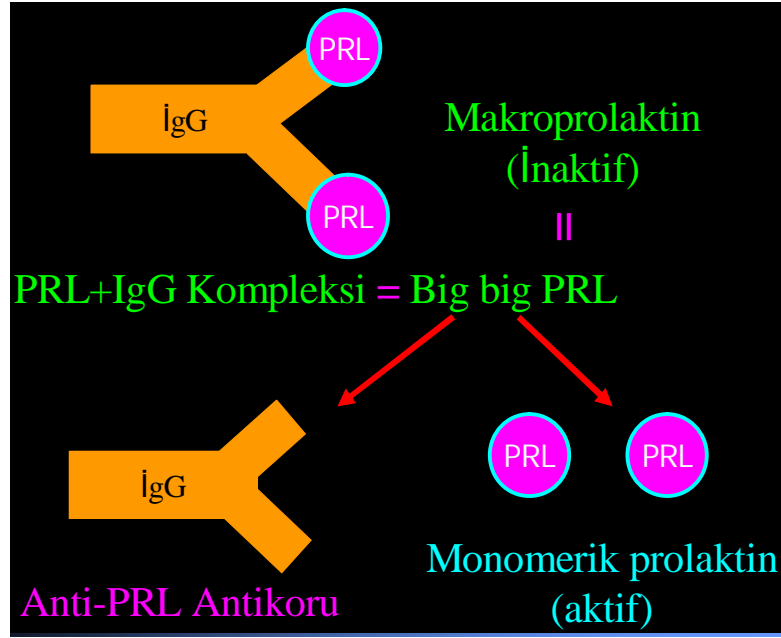
Romatoid artrit	Multiple skleroz
Sistemik lupus eritematöz	Çölyak hastalığı
Sistemik skleroz	Tip I DM
Sjögren sendromu	Graves hastalığı
	Hashimoto tiroiditi
	Addison hastalığı
	Lenfositik hipofizit

ng/ml) yüksek PRL konsantrasyonlarına göre SLE lenfositleri tarafından IgG üretiminin uyarılması önemli bir bulgudur (84). SLE hastalarında PRL'nin farklı moleküler ağırlıktaki formlarının artmış üretimi vardır. Bu formlar monomerik prolaktin, big prolaktin ve makroprolaktindir. Monomerik prolaktin ve anti prolaktin antikor-IgG birleşmesiyle makroprolaktin oluşmaktadır. Yüksek serum PRL seviyeleri lupus aktivitesiyle ilişkili olup anti PRL antikorlu olan hastalar (makroprolaktin pozitif) anti PRL antikorlu olmayan hastalara göre daha az klinik ve serolojik SLE aktivitesine sahiptir (77).

## 2.5. MAKROPROLAKTİN

Polipeptit bir hormon olan PRL dolaşımında 3 ayrı formda bulunur; moleküler kitlesi 23kDa olan monomerik PRL, moleküler kitlesi 50-60 kDa olan big PRL ve moleküler kitlesi 150-170 kDa olan big big PRL. Normal bireylerde ve hiperprolaktinematik hastaların çoğunda monomerik prolaktin dolaşımdaki ana formdur. Dolaşımdaki ana formun big big PRL olduğu hiperprolaktinemiler makroprolaktinemi olarak adlandırılır. Makroprolaktinemi olan kişilerde genellikle menstrüel düzensizlik veya galaktore gibi hiperprolaktinemi belirtileri gözlenmemektedir. Yıllarca tipik semptomlar gözlenmeyen hiperprolaktinemi olgularında ve/veya radyografi ile hipofiz tümörü teşhisi konulamayan vakalarda makroprolaktinemi' den şüphelenilir. Big Big PRL'nin önceleri monomerik PRL'nin disülfid köprüleri ile bağlı bir polimer, ya da monomerik PRL'nin nonkovalen agregatları olabileceği ileri sürülmekteydi (65). Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda big big prolaktinin (makroprolaktin) monomerik PRL ile bu monomerik PRL'e karşı oluşmuş IgG'nin yaptığı moleküler kompleks'ten (antijen-antikor kompleksi) oluştuğu gösterilmiştir (87). Sonuç olarak makroprolaktinler değişken bir bileşime sahiptir ve bu değişken bileşim nedeniyle moleküler kitlesi ve immunoreaktivitesi değişmektedir.

Makroprolaktin, prolaktin ve IgG' nin oluşturduğu antijen-antikor kompleksidir.



Şekil-6: Makroprolaktinin yapısı

Normal bireylere intravenöz TRH veya dopamin antagonisti (domperidon) uygulanmasını takiben serum PRL seviyelerinde bir artış oluşurken gerçek hiperprolaktinemi bu cevap oluşmaz. Makroprolaktinemi hastaların çoğunda bu uyarıya cevap normal bireylerinki ile benzerdir (85).

Makroprolaktin' in her iki cinsten, gebelerde, fetal kord kanında ve çocuklarda da bulunabileceği belirlenmiştir (86). Genel populasyonda makroprolaktin prevalansı %1' in altındadır. Makroprolaktinemi sağlıklı erkeklerde %0.02, impotans ve infertilitesi olan erkeklerde %5 oranında bulunmaktadır (87). Fahie-Wilson ve arkadaşları tarafından 955 hastadan oluşan bir popülasyonda 71 hastada serum prolaktini yüksek bulunmuş. 69 hastada hiperprolaktinemi' ye makroprolaktin' in katkısı olup olmadığı araştırıldığında 14 hastada (%20) makroprolaktin saptanmıştır. Bu hasta popülasyonunda makroprolaktine bağlı olarak gelişen hiperprolaktinemi prevalansı %1,5'tur. Yapılan çeşitli çalışmalarda hiperprolaktinemi olgularında makroprolaktinemi insidansı kesin olmamakla beraber %18-42 arasında değiştiği gözlenmiştir (88,89). Bjoro ve arkadaşları 605 hiperprolaktinemi hastasının 157' sinde (%26) artmış makroprolaktin seviyesi saptamışlar (90). Leslie ve arkadaşları 1225 hiperprolaktinemi

serum örneğini incelediklerinde hastaların 332' sinde (%26) makroprolaktin düzeylerini yüksek olarak bulmuşlardır (91). Valette-Kasic ve arkadaşları 1106 hiperprolaktinematik hastanın %10 oranında makroprolaktinemi tespit etmişlerdir. Bu 106 hastanın %61' inde normal menstrüasyon ve %54' ünde galaktore gözlemlenildi (92). Donadio ve arkadaşları da 135 hiperprolaktinematik hastanın %42' sinde makroprolaktin pozitifliği saptamışlardır (93).

Birçok çalışma ile makroprolaktinin invitro olarak biyoaktivitesinin olduğu halde, invivo biyoaktivitesinin olmadığı veya minimal olduğu gösterilmiştir. Makroprolaktinin invivo biyoaktivitesinin olmamasının, makroprolaktinimli hastaların çoğunun hiperprolaktinemi semptomları (amenore veya oligomenore, galaktore, infertilite) göstermemesinin nedeni olduğu ileri sürülmektedir (6,94,95). Makroprolaktinin, invivo biyoaktivitesinin düşüklüğünün sebebi, makroprolaktinin hedef hücrelere ulaşmak için büyük molekül kitlesinden ötürü kapiller damarlardan zorlukla geçmesi veya geçememesi ve intravasküler kompartmanla sınırlı kalmasıdır. Aynı nedenle makroprolaktinin, dolaşımdan uzaklaştırılması serbest prolaktine göre daha yavaştır. Muhtemelen moleküler büyüklüğü ve/veya net yükündeki değişiklikler nedeniyle makroprolaktin böbrek bariyerini geçememekte ve klirensi gecikmektedir. Bu durum makroprolaktinin serum düzeylerinin neden yüksek kaldığını da açıklamaktadır (6,95).

Makroprolaktinimli hastaların çoğunda hiperprolaktinemi belirtilerinin olmayışı veya hiperprolaktinemi belirtilerinden çok az bir kısmının olması sebebiyle, birçok çalışmada makroprolaktineminin ileri tetkik ve tedavi gerektirmeyen selim bir durum olduğu ileri sürülmüştür (91,96).

Bazı çalışmalarda, serumlarında predominant formun makroprolaktin olduğu saptanan hastaların çoğunda hiperprolaktineminin tipik semptomlarının olmadığı fakat bazılarında amenore, galaktore, libido azalması gibi semptomların olduğu ve makroprolaktinemi varlığının hipofiz adenomunu dışlayamayacağı bildirilmiştir (97,67, 98). 1999' da Olugoka ve Kane çalışmalarındaki 17 makroprolaktinimli hastanın 13' ünde en az bir hiperprolaktinemi semptomunun bulunduğunu ve 3 hastada hipofiz görüntülemesiyle saptanan mikroadenom bulunduğunu bildirmiştir (98). 2002' de Hauache ve arkadaşları çalışmalarında 113 makroprolaktinimli hastanın %32.8' inde hipofiz mikroadenomu, %6.22' sinde hipofiz makroadenomu bulmuşlar ve makroprolaktinemi varlığının hipofiz adenomunu dışlayamayacağı sonucuna

varmışlardır (99). Strachan ve arkadaşları 2003 yılında yaptıkları çalışmada hipofiz görüntülemesiyle 36 makroprolaktinemili hastanın 5' inde mikroadenom, 1' inde makroadenom tespit etmişler ve monomerik PRL'nin yükselmediği makroprolaktinemili hastalarda hipofiz adenomuna rastlanma olasılığının sağlıklı topluma yakın olduğu ve makroprolaktinemi tespit edildiğinde hipofiz görüntülemesinin gerekip gerekmediğinin tartışmalı olduğu sonucuna varmışlardır (67).

Leslie ve arkadaşları çalışmalarında, makroprolaktinemili hastaların %27' sinde klasik hiperprolaktinemi semptomları ve %7.2' sinde hipofiz adenomu tespit etmişlerdir (89). Hattori ve arkadaşları 15 makroprolaktinematik kadın hastanın 11' inde normal mensler 2' sinde oligomenore saptamışlardır. 2 hasta minimal galaktoreden yakınmaktaydı (100). Valette-Kasic ve arkadaşları, makroprolaktinemide çoğunlukla fertilitenin korunduğunu, bununla birlikte hiperprolaktineminin bazı klasik semptomlarının bulunabileceğini, dopaminerjik tedavinin bazen yararlı olabileceğini, fakat her zaman PRL düzeyini normale getirmeyeceğini, makroprolaktinemi tanısının önceden konulmasının hormonal ve radyolojik incelemeleri ve gereksiz tedaviyi önleyebileceğini bildirmişlerdir (92).

Prolaktin tesbitinde kullanılan başlıca yöntem İmmünoassaylerdir. Özellikle saflaştırılmış insan prolaktinin elde edilmesinin kolaylaştırılmasıyla birlikte bu hormonun tetkikinde immünoasayler rutin kullanımda önplana çıkmışlardır. Günümüzde iki yönlü immünometrik veya sandviç yöntemi en sık kullanılmaktadır. Bu yöntemde solid faz sistemine bağlı antikorlar örnekteki prolaktin molekülünün hedef bölgesine bağlanır. Daha sonra eklenen işaretlenmiş antikorlar ortama eklendiğinde bu da prolaktin molekülünün başka bir bölgesine bağlanarak kompleks oluşturur. İşaretler ölçülerek miktar tayini yapılır. Ancak immünoassaylerde, serum proteinleri, heterofil antikorlar, ilaçlar ve ilaç metabolitleri, hemoliz ve çapraz reaksiyon yapan maddeler interferansa neden olabilirler.

Prolaktin varyantlarının serumda bulunmaları diagnostik ve analitik olarak önemlidir. Prolaktinin immünometrik ölçüm sonuçları ile klinik tablo arasındaki farklılıkların görüldüğü durumları anlamamıza yardımcı olabileceği belirtilmektedir (101). Örneğin overlerin normal fonksiyona sahip olduğu, fertilité problemi olmayan ancak yüksek PRL düzeyine sahip hastaların serumlarında artmış miktarda yüksek moleküler ağırlıklı PRL olduğu gösterilmiştir. Hiperprolaktinemi olmasına rağmen

linik bulgunun görülmemesinden dolayı immünometrik yöntem ile bu kompleksin etkileşimi araştırılmış. Hiperprolaktinemi olan ancak klinik bulgusu olmayan hasta serumları farklı immünometrik yöntemler ile çalışıldığında bütün immünometrik yöntemlerin prolaktinin daha büyük formların monomerik prolaktine olan hassasiyet ile aynı oranda tanımadığı ve makroprolaktin'in PRL ölçümü için kullanılan immünometrik yöntemlerle etkileşim gösterdiği çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir (88,102). Makroprolaktinin, prolaktin tespitinde kullanılan immünoassay tipine göre farklı etkileşim gösteren heterojen bir prolaktin-IgG kompleksi ailesidir. Dolayısıyla prolaktin assaylerinin makroprolaktin ile reaksiyonu da değişkendir. Prolaktin ölçen tüm yöntemlerin makroprolaktin ile reaksiyonunun derecesi reaktifteki antikora bağlıdır.

United Kingdom National External Quality Assessment Scheme (UK NEQAS) tarafından yapılan bir çalışmada makroprolaktinemi olan bir hasta serumunun PRL değerinin 476 mU/L' den 3212 mU/L' ye kadar değiştiği ve bu değişkenliğin nedeninin PRL ölçümü için kullanılan immünometrik yöntemle ilgili olduğu rapor edilmiştir. UK NEQAS tarafından prolaktin ölçen immünoassayler, makroprolaktin ile etkileşimlerine bağlı olarak düşük, orta, yüksek etkileşimli yöntemler olmak üzere üç alt gruba ayrılmıştır (103).

Başka bir çalışmada test edilen 9 sistem arasında prolaktin değerleri arasındaki farklar 2.3 ile 7.8 kat arasında bulunmuştur (104).

Farklı yöntemler ile alınan sonuçların bu kadar saçılmalarının nedeni olarak; a) PRL molekülünün heterojen oluşu, b) makroprolaktin molekülünün yapısal farklılığı ve yöntemdeki antikorlarca tanıyan epitopların maskelenmesi, c) immünometrik yöntemde kullanılan antikorların hormonun modifiye olmamış monomerik formuna karşı ortaya çıkarılmış olması sonucunda modifiye ama biyoaktif formları saptayamaması gibi nedenler ileri sürülmektedir (101).

### **2.5.1. Makroprolaktin Tayin Metodları**

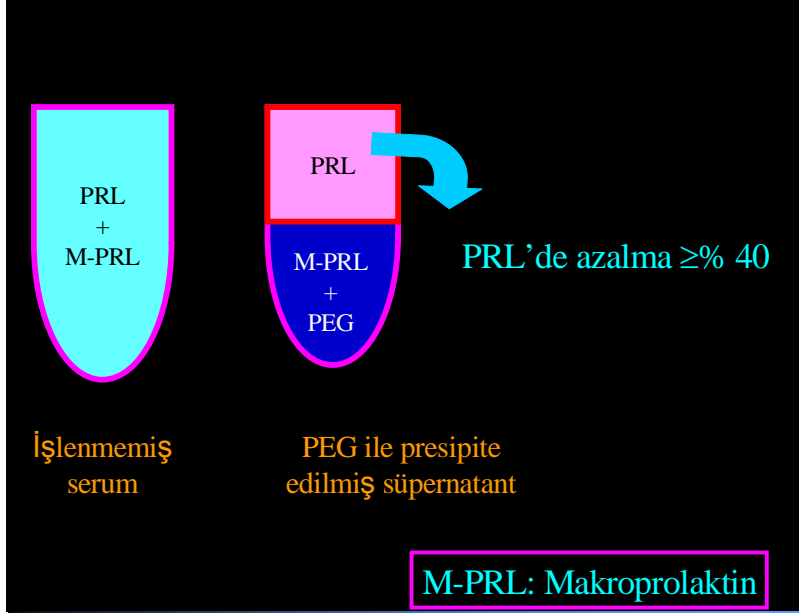
- a-) Gel Filtrasyon Kromatografisi (GFC)**
- b-) Polietilen Glikol (PEG) Presipitasyonu**
- c-) İmmunopresipitasyon ve Adsorbsiyon**
- d-) Ultrafiltrasyon**

### **2.5.1.1. Gel Filtrasyon Kromatografisi (GFC)**

GFC, yüksek moleküler ağırlıklı PRL formlarının tesbiti ve miktarın belirlenmesinde klasik referans bir prosedürdür. Moleküler ağırlığa dayalı bir ayırma metodudur. Makroprolaktin sonucu yüzde olarak ifade edilir. GFC' inde makroprolaktin %30-60' dan fazla ise makroprolaktinemi tan›› konur, fakat bu teknik zaman harcayan pahalı bir tekniktir ve rutin laboratuvar kullanım› için ideal değildir. Serumdaki üç immunoreaktif PRL komponentlerinin(makroprolaktin, big prolaktin ve monomerik prolaktin) rezolusyonu en iyi rölatif olarak düşük moleküler kütle fraksiyonlama aralığı olan jellerle yapılmaktadır. Böyle jeller de makroprolaktinlerin moleküler ağırlıklarının tahminleri zordur, fakat rutin klinik çalışmalarda bu önemli bir sorun oluşturmamaktadır. Daha geniş fraksiyonlama aralığına sahip jeller ile big prolaktin monomerik prolaktin pikinde bir omuz olarak görünebilmektedir veya big prolaktin, rölatif olarak minör içerik olduğu zamanlarda monomerik prolaktin pikine kat›labilmektedir. Serumdaki immunoreaktif PRL komponentlerinin rezolüsyonu artan kolon yüksekliği ile artış göstermektedir.10-110 cm arası kromatografi uzunluğu kullan›lır. Kromatografi sıras›nda normal ve makroprolaktinmik serumdan tipik şekiller elde edilir.

### **2.5.1.2. Polietilen Glikol (PEG) Presipitasyonu**

Polietilen glikol (PEG) ile çöktürme sonrası PRL geri kazan›m(recovery)' ının ölçülmesi hiperprolaktinemi olgular›nda makroprolaktin tayini için yaygın olarak kullanılan bir metoddur. Büyük moleküler ağırlıklı proteinleri çöktürmek için kullanılan polietilen glikol (PEG) ile makroprolaktin çöktürülüp süpernatanda PRL düzeyi ölçülerek % geri kazan›m (recovery) hesaplanır (105).



Şekil-7: Polietilen (PEG) presipitasyonu

PEG ile çöktürdüktan sonra süpernatantta bulunan prolaktin konsantrasyonunun (monomerik prolaktin) kontrol örneklerindeki prolaktin konsantrasyonuna (total prolaktin) oranı recovery oranı olarak ifade edilir. Geri kazanılan %PRL oranı %40' dan düşük olduğunda makroprolaktin, %60' dan büyük olduğunda monomerik PRL, %40-60 arasındaki sonuçlarda ise monomerik prolaktin ile birlikte makroprolaktin olarak kabul edilebileceği ve %40-60 arasındaki sonuçlarda GFC yapılması gerektiği önerilmiştir.

$$Recovery \% = 100 \times \frac{\text{PEG ile çöktürme sonrası ölçülen PRL düzeyi}}{\text{PEG ile çöktürme öncesi ölçülen PRL düzeyi}}$$

Recovery: >% 60 ise; Monomerik prolaktin

Recovery: %40-60 ise; Monomerik veya makroprolaktin

Recovery: < %40 ise; Makroprolaktin olarak değerlendirilir (98).

PEG ile çöktürme nispeten kolay ve ucuz olmakla birlikte yeteri kadar özgül ve kantitatif değildir.

### 2.5.1.3. Ultrafiltrasyon

Prolaktin izoformları moleküler büyüklüklerine göre ayrılan ve dolayısıyla tüm makroprolaktin formlarının tespiti için sensitif bir tekniktir. Her ne kadar 4 saatlik 4500 g' de sıklık kontrollü santrifüjün temini ve kullanımı bazı laboratuvarlar için zor olsa



da, çok daha basit, hızlı ve ucuz olması ve makroprolaktinin hakim form olması durumunda miktar tayinindeki doğruluğu bakımından değerli olabilir. Ultrafiltrasyon yöntemi basitlik ve performans açısından PEG yöntemine önemli derecede benzetilmektedir (88).

### **3. MATERYAL VE METOD**

### 3.1. Hastalar ve Örnekler

Bu çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi araştırma etik kurulundan onay alınarak başlandı.

Çalışmaya 100 hasta dahil edilmesi planlandı. Çalışmaya Ocak 2008 ve Şubat 2009 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Ünitesi'nde görülen Hashimoto Tiroiditi tanısı almış, klinik ve laboratuvar bulgularıyla ötiroid olan hastalar dahil edildi. Kontrol grubu PRL düzeyini yükselttiği bilinen herhangi bir rahatsızlığı olmayan yaşça eşleştirilmiş sağlıklı kişilerden oluşturuldu. Serum PRL düzeyini yükselttiği bilinen antidepresan, verapamil gibi ilaç kullanan, sistemik lupus eritematoz, karaciğer, böbrek, nöropsikiyatrik ve prolaktinoma gibi PRL düzeyini yükselttiği bilinen herhangi bir rahatsızlığı olan kişiler, gebe ve emziren kadınlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya katılan hasta ve sağlıklı grubu oluşturan kişilere çalışmanın amacı belirtilerek yazılı olarak onayları alındı ve hiperprolaktineminin klinik belirtileri (galaktore, amenore, kilo alma, impotans v.s.) ile ilgili sorular soruldu. Bütün hastalardan 4 mL venöz kan örneği alındı. Kanlar bir saat içinde laboratuvara ulaştırılarak santrifüj edildi, serumları ayrıldı. Örnekler analiz edilinceye kadar -40°C'de saklandı.

### 3.2. Analitik Metodlar

**PRL ölçümü:** Serum prolaktin düzeyleri, otomatik bir immünokimyasal luminesens analiz ile %8.5 analizler arası ve analiz içi varyasyon katsayısı üzerinden yapıldı ve standardizasyon sağlandı. Sonuçlar “ng/mL” cinsinden ifade edildi.

**Makroprolaktin ölçümü:** Makroprolaktin tayini için PEG çöktürme yöntemi kullanıldı.

%25'lik polietilen glikol 6000 çözeltisi hazırlandı. Serum ve PEG 6000 çözeltisi 1:1 oranında karıştırıldı. 9500 g'de 5 dk. Santrifüj edildi. Süpernatandaki PRL düzeyi elektrokemilüminesans yöntemiyle ng/mL olarak ölçüldü. Süpernatant PRL değeri

dilüsyon faktörü ile çarpıldıktan sonra elde edilen değer serum PRL değerine bölündü ve yüzde oran olarak PRL % geri kazanım (recovery) hesaplandı.

$$\text{Recovery \%} = 100 \times \frac{\text{PEG ile çöktürme sonrası ölçülen PRL düzeyi}}{\text{PEG ile çöktürme öncesi ölçülen PRL düzeyi}}$$

Recovery: >%60 ise; Monomerik prolaktin

Recovery: %40-60 ise; Monomerik veya makroprolaktin

Recovery: <%40 ise; Makroprolaktin olarak değerlendirildi (98).

### 3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda ölçümle elde edilen veriler ortalama  $\pm$  standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) şeklinde ifade edildi. Frekans veriler sayı (%) olarak ifade edildi. Ölçümle elde edilen veriler normal dağılım göstermediğinden parametrik olmayan Mann-Whitney U testi kullanıldı. Gruplar makroprolaktin varlığı açısından Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel analizler SPSS 15.0 paket programıyla yapıldı ve anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak alındı.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya 100 ötiroid Hashimoto hastası ile birlikte 50 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu alındı. Hasta ve kontrol grubunun tamamı 18 yaş ve üstü bayanlardan oluşmaktaydı. Hashimoto hasta grubunda yaş ortalaması 43,2±10,3 (19-63) y>l, kontrol grubunda 43,3±12,3 (18-65) yıl idi. Hasta grubu ile kontrol grubunun yaş dağılımlarını Mann Whitney U testi ile karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlendi (p>0.05).

Hashimoto hasta grubunda ortalama sT3 değeri 2,49±0,33pg/ml, sT4 değeri 1,07±0,21ng/dl, TSH değeri 2,12±1,26µIU/ml idi. Kontrol grubunda ortalama sT3 değeri 2,74±0,43pg/ml, sT4 değeri 1,05±0,18ng/dl, TSH değeri 1,92±1,02µIU/ml saptandı. Her iki grubu karşılaştırdığımızda ortalama sT3 değeri kontrol grubunda daha yüksekti(p<0.05). Ortalama sT4 ve TSH değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu.

100 kişiden oluşan Hashimoto hasta grubunda 3 hastada (%3) ve kontrol grubunda 1 hastada (%2) serum prolaktin değeri yüksekti. Hasta grubunun ortalama serum PRL değeri 12.07 ng/ml (2.55-103) (minumum-maksimum) idi. Ortalama monomerik PRL değeri 7.6 ng/ml (1.9-22) bulundu. Kontrol grubunun ortalama serum PRL değeri 14.1 ng/ml (3.59-122.2) ve ortalama monomerik PRL değeri 8.02 ng/ml ( 2.76-18) bulundu (Tablo 7). Her iki grubu karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak ortalama total prolaktin ve monomerik prolaktin değerleri bakımından anlamlı bir fark bulunmadı(p>0.05).

Tablo 7: Hasta ve kontrol grubunun yaş, tiroid hormon ve prolaktin ortalama değerlerinin dağılımı

	Hashimoto Grubu	Kontrol Grubu	P değeri
Yaş	43.27±10.30/y>l	43.34±12.37	>0.05
ST3	2.49±0.33pg/ml	2.74±0.43	< 0.05
ST4	1.07±0.21ng/dl	1.05±0.18	>0.05
TSH	2.12±1.26µIU/ml	1.92±1.01	>0.05
Total Prolaktin	12.07±12.12ng/ml	14.1±16.48	>0.05
Monomerik Prolaktin	7.60±3.57ng/ml	8.02±3.33	>0.05

Hashimoto ve kontrol grubunun PRL % geri kazanım (recovery) değerleri hesaplanarak hasta grubundaki makroprolaktin varlığını ve serum PRL değerlerindeki yükseklğe makroprolaktin katkısını araştırdık. Recovery oranı < %40 olan hastalar

makroprolaktin olarak değerlendirildiği zaman 100 kişiden oluşan Hashimoto hasta grubunda 3 hastada (%3), 50 kişiden oluşan kontrol grubunda ise 1 kişide (%2) makroprolaktin saptandı (Tablo 8). Makroprolaktin pozitifliği bakımından her iki grubu karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Çalışmamızda hiperprolaktinemili hastaların tamamında makroprolaktin pozitifliği tespit ettik.

Tablo 8: Hashimoto hasta ve kontrol grubunda Makroprolaktin sıklığı\*

	Makroprolaktin- Pozitif	Makroprolaktin- Negatif
Hashimoto hasta grubu	3 (%3)	97 (%97)
Kontrol grubu	1 (%2)	49 (%98)

\* $P>0,05$

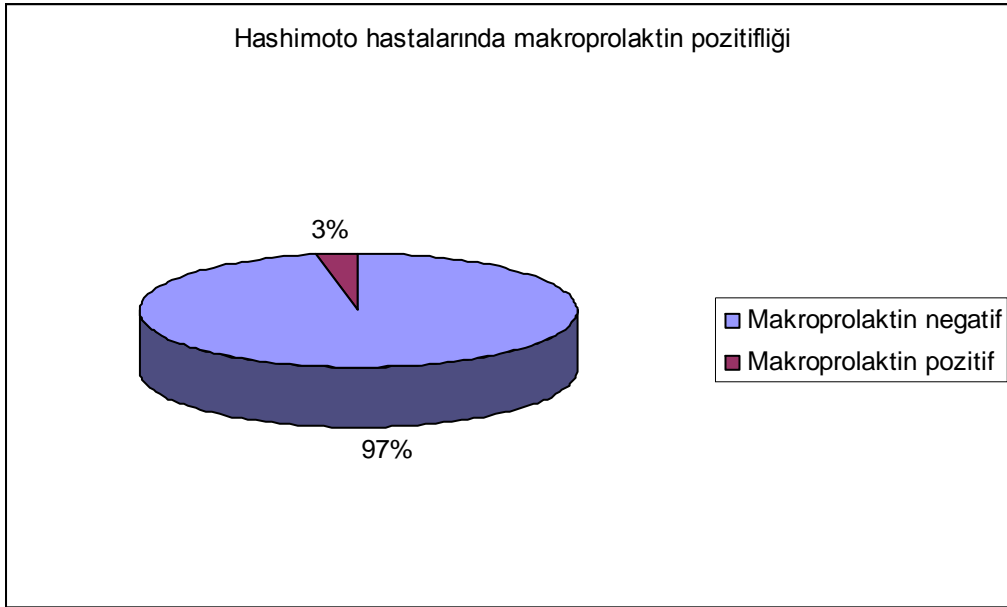
Tablo 9: Hiperprolaktinemisi olan Hashimoto Hastalar›

	1.Hasta	2.Hasta	3.Hasta
Yaş	47	42	48
Total Prolaktin	49ng/ml	103ng/ml	56ng/ml
Monomerik Prolaktin	6.5ng/ml	9.7ng/ml	4.8ng/ml
Recovery	13	9	8
Makroprolaktin	42ng/ml	93.9ng/ml	51ng/ml

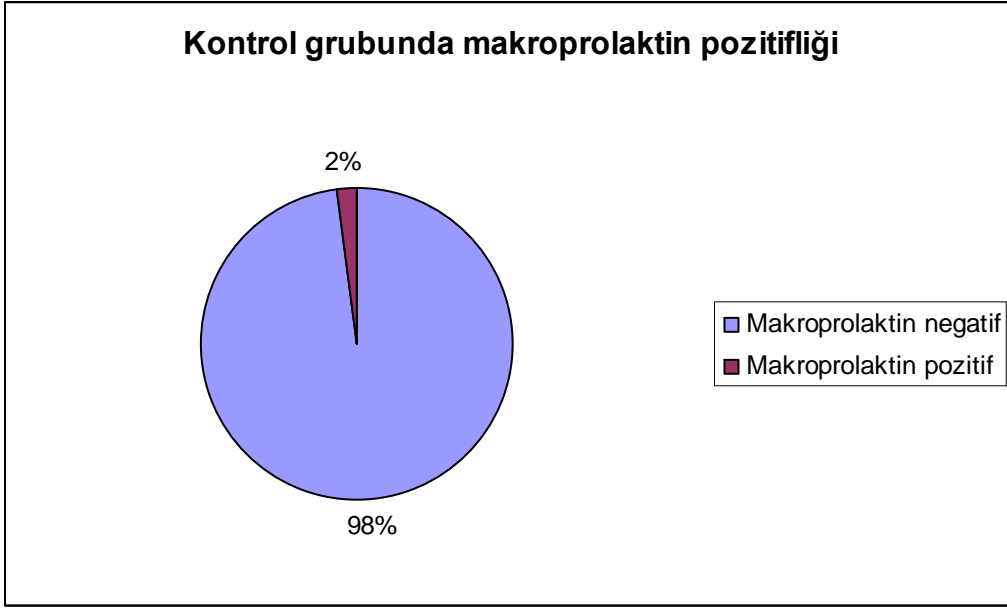
Tablo 10: Hiperprolaktinemisi olan kontrol hastas›

	1.Hasta
--	---------

Yaş	26
Total Prolaktin	122ng/ml
Monomerik Prolaktin	10ng/ml
Recovery	8
Makroprolaktin	112ng/ml



Şekil 8. Hasta grubunda makroprolaktin sıklığı



**Şekil 9.** Kontrol grubunda makroprolaktin sıklığı

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Hashimoto Hastalığı tiroid otoantijenlerine yönelik otoimmün yanıt sonucu oluşan, patolojik ve klinik olarak değişik özelliklere sahip, endokrin sistemin sık görülen hastalığıdır. Tiroid hücrelerine karşı oluşturulan ve doku hasarı ile sonuçlanan immün atak, genetik faktörlerin oluşturduğu zeminde, çevresel faktörlerin katkısı ile oluşur. Klinik görünüm, asemptomatik olgulardan hipotiroidi bulgularına, nadiren hipertiroidi bulgularına uzanan geniş bir yelpaze içindedir (106).

Hashimoto tiroiditindeki otoimmün olay tiroid stimülasyonundan çok tiroid dekstrüksiyonu şeklinde seyrederek. Hashimoto tiroiditinde immün regülasyonundaki bozulma tiroid glandındaki immün hücrelerin etkilenmesi ile sonuçlanır. Lenfositler, tiroid antijenlerine karşı sensitize olur ve oluşan antikolar tiroglobulin ve tiroid peroksidaz gibi tiroid antijenleri ile etkileşirler. Lenfosit infiltrasyonu ve normal tiroid doku mimarisinde genel bir dekstrüksiyon oluşur (107).

Hashimoto Tiroiditi'nin CD4 T lenfositlerin aktivasyonu ile başladığı düşünülmektedir (1). Uyarılan CD4 hücrelerinin B hücrelerini tiroid bezine yönlendirdiği ve bu hücrelerin anti-tiroid antikolarlarını salgıladığı, yine aynı biçimde aktive olan CD8 hücrelerin de olaya katılarak sitotoksikiteye katkı da bulunduğu bilinmektedir. Baskılayıcı T lenfosit disfonksiyonunun bu olayın patogeneziinde önemli olduğu ileri sürülmüştür (21). CD4 hücreler, sitotoksik CD8 hücrelerin ve B hücrelerinin tiroid bezi içine girmesine neden olur. Tiroid hücrelerinin CD8 hücreler tarafından doğrudan öldürülmesi, komplemanı fiske eden, sitotoksik ve tiroid hücre lizisine sebep olan antikoların varlığı, NK hücreler üzerinden hasarlanma hastalığın kliniğinin ortaya çıkmasında sözü edilen mekanizmalardır (108,109).

Prolaktin hipofiz bezi haricinde çeşitli dokulardan sentezlenip salınan tek zincirli bir polipeptiddir. Salınım paterni hipotalamusun suprakiazmatik nükleusu tarafından yönetilir. Laktasyonun devamının sağlanması haricinde, büyüme-gelişme, elektrolit dengesi, üreme, endokrin ve bağışıklık sistemi ile ilgili çeşitli biyolojik fonksiyonlara da sahiptir (63). Gebelik, emme gibi fizyolojik etkenlerden başka laktotrop adenomu, hipofiz ve hipotalamusa ait tümörler, dopamin antagonistleri, hipotiroidizm, kronik böbrek yetmezliği gibi patolojik etkenler de PRL salınımını artırır (66).



Sağlıklı insanlarda, dolaşımdaki PRL' nin %85' ini oluşturan 23 kDa molekül ağırlığındaki monomerik prolaktinden başka, PRL' nin diğer değişik molekül ağırlıklı varyantları da serumda saptanmıştır. Bunlardan biri dolaşımdaki PRL'nin %10-15'ini oluşturan, 50 kDa molekül ağırlığında olan big prolaktin'dir. Diğeri ise molekül ağırlığı 100 kDa veya daha fazla olan, dolaşımdaki PRL'nin genellikle %1' den azını oluşturan big big prolaktin veya diğer ismiyle makroprolaktindir (104,110).

Son zamanlarda PRL yüksekliğinin nedenlerinden biri olarak da serumda makroprolaktin izoformlarının varlığı ileri sürülmektedir. Yapılan çeşitli çalışmalarda hiperprolaktinemi olgularında makroprolaktinemi insidans› kesin olmamakla beraber %18-42 arasında değiştiği gözlenmiştir (88,89).

Hiperprolaktinemi, SLE, RA, Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, Addison hastalığı gibi bazı otoimmün hastalıklarda da tanımlanmıştır (77). PRL, Th2 profilli T lenfositleri aktive ederek çeşitli otoantikorların oluşmasına neden olur ve otoimmün hastalıklar› aktive eder(81). Deneysel çalışmalarda hipofiz transplantasyonu ile oluşturulan hiperprolaktinemi, NZB/NZW farelerinde otoimmün hastalık aktivitesini hızlandırmıştır (111).

Literatür gözden geçirildiğinde Otoimmün hastalıklarda Makroprolaktinemi prevalansını inceleyen çok az sayıda çalışma görülmüştür ve bunların çoğunun SLE ve makroprolaktinemi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar olduğu görülmüştür. Literatürde Hashimoto tiroiditi ile makroprolaktinemi arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Yapılan çalışmalarda SLE hastalarının yaklaşık %15-30' unda hiperprolaktinemi (HPRL) ortaya çıkmaktadır. Çalışılan hiperprolaktinematik SLE hastalarındaki makroprolaktinemi etyolojisinin anti-PRL antikorundan kaynaklandığı belirtilmiştir. Hiperprolaktinematik SLE hastalar›nda makroprolaktinemi prevalans› %31.7 olarak saptanmıştır ve bu hastalarda hiperprolaktinemi semptomları çoğu kez bulunmamaktadır (112). Bu yüksek makroprolaktinemi frekans›, SLE hastalar›nın anti-PRL antikorları içeren çok çeşitli otoantikor üretmeleriyle açıklanabilir. Makroprolaktinemi ile ilişkili idiopatik hiperprolaktinemili SLE hastalar›, makroprolaktin negatif idiopatik HPRL' li SLE hastalar›na kıyasla daha az lupusun klinik ve serolojik aktivitesine sahiptir (7). Bunun yan›nda yüksek hastalık aktivitesi de bildirilmiştir (113). Leanos-Miranda ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada aktif

hastalığı olan SLE' li hastalarda, aktif olmayan hastalara göre monomerik prolaktin düzeylerini daha yüksek bulmuşlardır ve monomerik prolaktin ve anti-dsDNA, C3 ve C4 arasında önemli bir korelasyon olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada, monomerik prolaktin'in belirgin olduğu SLE hastalarında klinik belirtiler (nörolojik ve hematolojik belirtiler, renal tutulum, serozit) daha belirgindi. Diğer taraftan makroprolaktin düzeylerinin hastalığı aktif olmayan SLE'li hastalarda daha yüksek olduğu görülmüştür ve makroprolaktin ile hastalığın aktivitesi arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır (114).

Hiperprolaktinemili hastalarda, artmış anti-tiroid antikor prevalansıyla birlikte PRL' nin tiroid otoimmünesine yol açtığı gözlenmiştir (115). Literatürde Otoimmün tiroid hastalıklarında hiperprolaktinemi'nin varlığını değerlendiren çalışmalarda; Pelkonen ve arkadaşları 12 ötiroid hastanın 3' ünde hiperprolaktinemi tespit etmişlerdir (116). Legakis ve arkadaşları 37 Hashimoto tiroiditli hasta da kontrol grubuna göre PRL seviyelerinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmaları incelediğimizde hiperprolaktinematik hastalarda makroprolaktin düzeyi bakılmamıştır (117). Kaercher Kramer C. ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise anti-tiroid antikor pozitif olan 28 hasta arasında sadece 1 hasta da hiperprolaktinemi (41 ng/ml) tespit etmişlerdir ve bu durumun makroprolaktinemi'ye bağlı olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada anti-tiroid antikor pozitif olan 28 hastanın otoimmün tiroid hastalığına sahip olduğu belirtilmemiştir. Yine bu çalışmada hiperprolaktinematik hastaların %37' sinde tiroid antikor pozitifliği saptanmıştır (118). 92 hiperprolaktinematik hastayı değerlendiren Ferrari ve arkadaşları tiroglobulin antikor (TgAb) ve anti mikrozomal antikor düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır ve hiperprolaktinematik kişilerde otoimmün tiroid hastalıklarının görülebileceğini belirtmişlerdir (115). Romatoid artrit hastalığında dolaşımda bulunan major immünglobulin, prolaktin bağlamayan IgM antikorudur. Ram. S ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Romatoid artritli hastalarda kontrol grubuna göre yüksek prolaktin düzeyleri saptanmıştır ve bu çalışmada hiperprolaktinemi' ye makroprolaktin (prolaktin ve IgG antikor kompleksi) katkı gösterilememiştir (119).

Biz yaptığımız çalışmada 100 kişiden oluşan Hashimoto hasta grubunda %3 ve kontrol grubunda %2 oranında yüksek prolaktin düzeylerini saptadık. Hiperprolaktinemi saptanan toplam 4 hastada PEG çöktürme yöntemini kullanarak makroprolaktin

varlığını destekledik. Makroprolaktin sıklığı bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığını gözledik ( $p>0,05$ ). Bu çalışmada prolaktin yüksekliği saptadığımız hastaların tamamında hiperprolaktinemiye makroprolaktinin sebep olduğunu tespit ettik. Oysa literatürde, hiperprolaktinemi olgularında makroprolaktinemi insidans› %18-42 arasında değişmekteydi.

Prolaktinin, otoimmün hastalıklarda önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Otoimmün hastalıklarda, prolaktin izoformları›n› özellikle de makroprolaktinin belirlenmesi bu hastalıklarda hastalığın aktivasyonunu daha iyi anlamamıza yardımcı olabilir.

Sonuç olarak makroprolaktinemili hasta sayımızın az olması sağlıklı bir değerlendirme yapmamızı güçleştirmekle birlikte, Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün tiroid hastalıklarında hiperprolaktinemi saptandığı zaman bunun çok büyük bir olas›lıkla makroprolaktine bağlı olabileceği düşünmeli ve tüm hastalarda mutlaka makroprolaktinemi araştırılmalıdır. Bu durum hastada gereksiz hipofiz tetkikleri ve tedavi yapılması›n› önleyerek zaman ve maliyet kayb›n› engeller.

## 6. KAYNAKLAR

1. Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocr Rev* 1994; 15,p:788-830.
2. Dayan CM ve Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *New England Journal of Medicine*, 1996; 335(2),p:99-107.
3. Dillmann WH. Cecil Textbook of Medicine 21<sup>st</sup> edition W.B. Saunders Company Part XVII Endocrine Disease 239 The Thyroid; Chronic lymphocytic thyroiditis (Hashimoto Thyroiditis), p:1245.
4. Hattori N, Inagaki C. Anti-prolactin autoantibodies cause asymptomatic hyperprolactinemia: bioassay and clearance studies of PRL-immunglobulin G complex. *J Clin Endocrinol Metab.*1997;82,p:3107-3110.
5. Larrea F, Villanueva C, Cravioto MC, et al. Further evidence that big big prolactin is preferentially secreted in women with hyper-prolactinemia and normal ovarian function. *Fertil Steril.* 1985; 44,p:25-30
6. Gibney J, Smith TP, McKenna TJ. Clinical relavance of macroprolactin. *Clinical Endocrinology* 2005;62:633-643.
7. Leanos-Miranda A, Chaves Rueda KA and Blanco-Favela F. Biologic activity and plasma clearence of prolactin-IgG complex in patients with systemic lupus erythamatosus. *Arthritis and Rheumatism* 2001; 44,p:866-75
8. Sak>yama R. Thyroiditis: a clinical review. *American Family Physician*, 1993; 48(4),p: 615-621
9. Larsen PR, Davies TF. Hypothyroidism and thyroiditis. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds). *Williams Textbook of Endocrinology* (10<sup>th</sup> ed). Philadelphia: WB Saunders, 2002; p:432-449
10. Hashimoto, H. Zur Kenntniss der lymphomatosen veränderung der schilddruse (struma lymphomatosa). *Arch Klin Chir*, 1912; 97,p:219-248.
11. Amino N, Tada H. Autoimmune Thyroid Disease /Thyroiditis In *Endocrinology De Groot LJ WB Saunders Co* 1995; p:726-741
12. Davies TF, Amino N A new classification for human autoimmune thyroid disease *Thyroid* 1993; 3,p:331-333
13. Chiovata L. Martino E. 2001. Thyroiditis. Aldo Pinchera. *Endocrinology and Metabolism S*:189
14. Barbesino G. at al. 2000. The genetics of Hashimoto disease. *Endocrinol and Metab. Clinic of North America.*29(2):s:357
15. Heufelder, AE, Hay, ID. Evidence for autoimmune mechanisms in the evolution of invasive fibrous thyroiditis (Riedel's struma). *Clin Investig* 1994; 72,p:788.

16. Larsen PR, Davies TF, Hay ID. Williams Textbook of Endocrinology, 9<sup>th</sup> Edition  
The thyroid gland, Hashimoto's Disease s 477-478
17. Balazs C.2007. Hashimoto thyroiditis, the model of organ-specific autoimmune disorders. *Orv Hetil*.8;148 Suppl 1:31-33
18. Coyle PV, Wyatt D. Epstein Barr virus infection and thyroid dysfunction. *Lancet* 1989, p: 899
19. Bottazzo GF, Pujol-Barnell R, Hanafusa T, Feldmann M. Role of aberrant HLA-DR expression by thyroid epithelium. *Lancet* 1983; 2,p:1115-1119
20. Hanafusa T, Pujol-Borrell R, Chiovato L, Russell RC, Doniach D, Bottazzo GF. Aberrant expression of HLA-DR expression by thyrocytes in Graves's disease Relevance for autoimmunity. *Lancet* 1983; 2,p:1111-1115
21. Tandon N, Metcalfe RA, Barnett D, Weetman AP. Expression of the costimulatory molecule B7/BB1 in autoimmune thyroid disease. *QJ Med* 1994; 87,p:231-236
22. Nyström E, Lundberg A ve Lindstedt G. Rebound increase in serum thyrotropin, anti-microsomal antibodies and thyroglobulin after discontinuation of L-thyroxin. *Journal of Internal Medicine*, 1990; 228,p:497-501
23. Chivato L, Latrofa F, Braverman LE, Paccini F, Capezzone M, Masserni L, Grasso L ve Pinchera A. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Annals of Internal Medicine*, 2003; 139(5),p:346-351
24. Sipka S, Dioszeghi P. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991; 240,p:279-281
25. Del Prete GF, Vercelli D, Tiri A, Maggi E, Mariotti S, Pinchera A, Ricci M, Romagnanai S. In vivo activated cytotoxic T cells in the thyroid infiltrate of patients with Hashimoto's thyroiditis. *Clin Exp Immunol* 1986; 65,p:140-147
26. Romagnani S, del Prete G, Maggi F, Parronchi P, De Carli M, Macchia D, Manetti R, Sampognaro S, Piccini MP, Giudizi MG,Biagiotti R and Almerigogna F. Human Th1 and Th2 subsets. *International Archives of Allergy and Immunology*, 1992; 99,p:242-245
27. Julia AI, Leonhardt JM ve Heymann WR. Autoimmune thyroid disease: Etiology, pathogenesis and dermatologic manifestations. *Journal of American Academy of Dermatology*, 2003;48(5)
28. Eguchi K. Apoptosis in autoimmune diseases. *InternMed*2001; 40,p:275-284
29. Giordano C, Stassi G, De Maria R, Todaro M, Richiusa P, Papoff G, Ruberti G, bagnasco M, Testi R ve Galluzzo A. Potential involvement of Fas and its Ligand in the pathogenesis of Hashimoto thyroiditis. *Science*, 1997; 275,p:960-963
30. Stassi, G, Di Liberto, D, Todaro, M, et al. Control of target cell survival in thyroid autoimmunity by T helper cytokines via regulation of apoptotic proteins. *Nat Immunol* 2000; 1,p:483.

31. Stassi G, Zuner A, Di Liberto D, Todaro M, Ricci-Vitiani L, De Maria R. Fas-FasL in Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Immunol* 2001; 21,p:19-23
32. Tamai, H, Ohsako, N, Takeno, K, et al. Changes in thyroid function in euthyroid subjects with a family history of Graves'disease: a follow-up study of 69 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51,p:1123.
33. Villanueva, R, Greenberg, DA, Davies, TF, Tomer, Y. Sibling recurrence risk in autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13,p:761.
34. Brix, TH, Kyvik, KO, Hegedus, L. A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85,p:536.
35. Chang P, Tsai WY, Hou JW, Hsiao PH ve Lee JS. Autoimmune thyroiditis in children with Turner syndrome. *J Formos Med Ass.* 2000; 99(11),p:823-826
36. Kennedy RL, Jones TH ve Cuckle HS. Down's syndrome and thyroid. *Clinical Endocrinology*, 1992; 37,p:471-476
37. Tomer, Y, Davies, TF. Infection, thyroid disease, and autoimmunity. *Endocr Rev* 1993; 14,p:107.
38. Weetman, AP, Smallridge, RC, Nutman, TB, Burman, KD. Persistent thyroid autoimmunity after subacute thyroiditis. *J Clin Lab Immunol* 1987; 23,p:1.
39. Gause, WC, Marsh, JA. Effect of testosterone treatments for varying periods on autoimmune development and on specific infiltrating leukocyte populations in the thyroid gland of obese strain chickens. *Clin Immunol Immunopathol* 1986; 39,p:464.
40. Raghupathy, R. Th1-type immunity is incompatible with successful pregnancy. *Immunol Today* 1997; 18,p:478.
41. Othman, S, Phillips, DI, Parkes, AB, et al. A long-term follow-up of postpartum thyroiditis. *Clin Endocrinol* 1990; 32,p:559.
42. Walsh, JP, Ward, LP, Burke, V, et al. Small changes in thyroxine dosage do not produce measureable changes in hypothyroid symptoms, well-being, or quality of life: Results of a double-blind randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91,p:2624.
43. Laurberg P. Iodine intake what are we aim at? *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79,p:17-9
44. Klintschar, M, Schwaiger, P, Mannweiler, S, et al. Evidence of fetal microchimerism in Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86,p:2494.
45. Singer PA. Thyroiditis. In: *Manual of Endocrinology and Metabolism*. Edited by Lavin N. 2<sup>nd</sup> Edition. A little Brown Co, Boston, 1994; p:357-366

46. Özata M. Hashimoto Tiroiditi. Klinik Endokrinoloji. Kabalak T. Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir, p:59-76
47. Singer PA. Thyroiditis Acute, Subacute and Chronic. Med Clin North Am 1991; 75,p:61-77
48. Katoh N. And arm.2007. An 85-years-old case with Hashimoto's encephalopathy, showing spontaneous complete remission. Intern Med. 46(18),p:1613-1616.
49. Larsen PR, Davies TF. The thyroid gland. Williams Textbook of Endocrinology 10<sup>th</sup> edition, WB Saunder's Company, 2003; p:436
50. Saravan P.et al. 2001. Thyroid autoantibodies. Endocrinol and Metab. Clinic of North America. 30(2),p:315
51. Larsen PR, Davies TF. Tests for thyroid Autoantibodies. Williams Textbook of Endocrinology 10<sup>th</sup> edition, WB Saunder's Company, 2003; p:361-362
52. Rodien P, Madec AM, Rajas JR, Bornet H, Carayon P ve Orgiazzi J. Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in autoimmune thyroid disease: Relationship to anti-tiroidperoksidase antibodies. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism;1996;81(7)
53. Hegedus L. 2001 Thyroid ultrasound. Thyroid autoantibodies. Endocrinol and Metab. Clinic of North America. 30(2),p:339
54. Belfiore A.2001. Fine needle aspiration biopsy of the thyroid. Endocrinol and Metab. Clinic of North America. 30(2),p:361
55. Hegedüs L, Hansen JM, Rasmussen UF, Hansen BM and Madsen MH. Influence of thyroxine treatment on thyroid size and anti-thyroid peroxidase antibodies in Hashimoto's thyroiditis. Clinical Endocrinology, 1991; 35,p:235-238
56. Diacinti D, Salabe GB, Olivieri A, D'Erasmus E, Tomei E, Lotz-Salabe H, Demartinis C. Efficacy of L-thyroxine (L-T4) therapy on the volume of the thyroid gland and nodules in patients with euthyroid nodular goiter Minerva Med 1992; 83,p:745-751
57. Padberg S, Heler K, Usadel KH, Schumm-Draeger PM. One year prophylactic treatment of euthyroid Hashimoto's thyroiditis patients with levothyroxine: Is there a benefit? Thyroid 2001; 11,p:249-255
58. Kabalak T. Tiroid El Kitabı. Güven Kitabevi İzmir 2009 p:387-388
59. Takasu, N. Komiya, I., Asawa, T., Nagasawa, Y., Yamada, T. Tests for recovery from hypothyroidism during thyroxine therapy in Hashimoto's thyroiditis. Lancet, 1990; 336,p:1084-1086.
60. Roland gartner, Barbara C.H. Gasner, Johannes W. Dötrich, Bjarne Krebs, and Matthias W. A. Angstwurm. Selenium Supplementation in Patients with Autoimmune Thyroiditis Decreases Thyroid Peroxidase antibodies concentrations The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2002; 87(4),p:1687-1691

61. Rallison ML, Dobyns BM, Meikle AW, Bishop M, Lyon JL and Stevens W. Natural history of thyroid abnormalities: Prevalance, Incidence and regression of thyroid disease in adolescents and young adults. *The American Journal of Medicine*, 1991; 91,p:363-369
62. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function and regulation of secretion. *Physiol Rev*, 2000 Vol. 80, No:4, 1523-1631
63. Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, Binart N and Kelly PA. Prolactin and Its Receptor: Actions, Signal Transduction Pathways and Phenotypes Observed in PRL Receptor Knockout Mice. *Endocr Rev*, 19(3): 225-268,1998
64. Weinhaus AJ, Stout LE, Sorenson RL. Glucokinase, hexokinase, glucose transporter 2, and glucose metabolism in islets during pregnancy and prolactin treated islets in vitro: Mechanisms for long term up-regulation of islets. 1996 *Endocrinol*,137: 1640-1649
65. Jackson RD, Wortsman J, Malarkey W. Characterization of a large molecular weight prolactin in women with idiopathic hyperprolactinemia and normal menses. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61,p:258-264.
66. Peak Mann Mah, B.M, Jonathan Webster, M.A. Hyperprolactinemia: Etyology, Diagnosis and Management. *Semin. Reprod. Med*, 20(4): 365-374, 2002
67. Strachan MWJ, Teoh WL, Don-Wauchope AC, et al. Clinical and radiological features of patients with hyperprolactinemia. *Clin Endocrinol*. 2003; 59,p:339-346
68. Hattori N, Ikekubo K, Ishihara T, Moridera K, Hino M and Kurahachi H. Correlation of the antibody titers with serum prolactin levels and their clinical course in patients with anti-prolactin autoantibody. *European Journal of Endocrinology* 1994; 130,p:438-445
69. Chikanza IC. Prolactin and neuroimmunnomodulation: in vitro and in vivo observations. *Ann N, Y Acad Sci* 1999; 876,p:119-130
70. Matera L. Action of pituitary and lymphocyte prolactin. *Neuroimmunomodulation* 1997; 4,p:171-180.
71. Comsan D. The hematopoietin receptor superfamily. *Cytokine* 1993; 5,p:95-106.
72. Vera-Lastra O, Jara LJ, Espinoza LR. Prolactin and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2002; 1,p:360-364
73. Brennan P, Hajeer A, Ong KR, Worthington J, John S, Thomson W, Silman A, Ollier B. Allelic markers close to prolactin are associated with HLA-DRB1 susceptibility alleles among women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40,p:1383-1386
74. Stevans A, Ray D, Alansari A, Hajeer A, Thomson W, Donn R, Ollier WE, Worthington J, Davis JR. Characterization of a prolactin gene polymorphism and its associations with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001; 44,p:2358-2366



75. Chikanza IC, Grossman AB. Reciprocal interactions between the neuroendocrine and immune systems during inflammation. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26,p:693-711
76. Chikanza IC. Prolactin and neuroimmunomodulation: in vitro and in vivo observations. *Ann N, Y Acad Sci* 1999; 876,p:119-123
77. Annamaria De Bellis, Antonio Bizzarro, Rosario Pivonello, Gaetano Lombardi and Antonio Bellastella. Prolactin and Autoimmunity. 2005 *Pituitary* 8: 25-30
78. Matera L, Mori M, Geuna M, Buttiglieri S, Palestro G. Prolactin in autoimmunity and antitumor defence. *J Neuroimmunol* 2000; 109,p:47-55
79. Duncan GS, Mittrucker HW, Kagi D, Matsuyama T, Mak TW. The transcription factor interferon regulatory factor-1 is essential for natural killer cell function in vivo. *J Exp Med* 1996; 184,p:2043-2048.
80. Matera L, Mori M. Cooperation of pituitary hormone prolactin with interleukin-2 and interleukin-12 on production of interferon-gamma by natural killer and T cells. *Ann N, Y Acad Sci* 2000; 917,p:505-511
81. Kapur G, Patwari AK, Narayan S, Anand VK. Serum prolactin in celiac disease. *J Trop Pediatr* 2004; 50,p:37-40
82. Jara LJ, Vera-Lastra O, Miranda JM, Alcalá M, Alvarez Nemegeyi J. Prolactin in human systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10,p:748-756
83. Jacobi AM, Rohde W, Ventz M, Riemekasten G, Burmester GR, Hiepe F. Enhanced serum prolactin in patients with systemic lupus erythematosus: PRL levels are related to the disease activity. *Lupus* 2001; 10,p:554-561
84. Jacobi AM, Rohde W, Ventz M, Riemekasten G, Burmester GR, Hiepe F. Prolactin enhances the in vitro production of IgG in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus but not from healthy controls. *Ann Rheum Dis* 2001; 60,p:242-247
85. Leite V, Cosby H, Sobrinho LG, Fresnoza MA, Santos MA and Friesen HG. Characterization of big big prolactin in patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol.* 2003; 37,p: 365-372
86. Fideleff HL, Ruibal G, Boquete H, Pujol A, Sequera A, Sobrado P. Macroprolactinemia in childhood and adolescence: A cause of asymptomatic hyperprolactinemia. *Horm Res*,2000; 53,p:16-19
87. Luciano AA. Clinical presentation of hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999; 44(suppl):1085–1090.
88. Fahie-Wilson M, Soule S, Macroprolactinaemia: Contribution to hyperprolactinaemia in a district general hospital and evaluation of a screening test based on precipitation with polyethylene glycol. *Ann Clin Biochem* 1997; 34,p:252-258

89. Leslie H, Courtney C, Bell P et al. Laboratory and clinical experience in 55 patients with macroprolactinemia identified by a simple polyethylene glycol precipitation method. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86,p:2743-2746
90. Bjoro T, Morkrid L, Wergeland R, et al. Frequency of hyperprolactinaemia due to large molecular weight prolactin (150–170 kDa PRL). *Scand J Clin Lab Invest.* 1995; 55,p:139–147.
91. Leslie H, Courtney CH, Bell PM, Hadden DR, Mccanne DR, Ellis PK, Sheridan B, and Atkinson AB. Laboratory and clinical experience in 55 patients with macroprolactinemia identified by a simple polyethylene glycol precipitation method. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86,p:2743-2746.
92. Vallette-Kasic S, Morange-Ramos I, Selim A, et al. Macroprolactinemia revisited: a study on 106 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87,p:581–588.
93. Donadio F, Barbieri A, Angioni R, Mantovani G, Beck-Peccoz P, Spada A, Lania A.G. *European Journal of Clinical Investigation.* 37(7):552-557, July 2007
94. Prazeres S, Santos AM, Ferreira HG; Sobrinho LG. A practical method for the detection of macroprolactinaemia using ultrafiltration. *Clinical Endocrinology* 2003; 58,p:686-690.
95. Fahie-Wilson MN, John R, Ellis AR. Macroprolactin; high molecular mass forms of circulating prolactin. *Ann Clin Biochem* 2005; 42,p:175-192.
96. Theunissen C, Scheepers J, Schiettecatte J, Verdood P, Hooghe-Peeters EL, Velkeniers B. Macroprolactinemia: clinical significance and characterization of the condition. *Acta Clinica Belgica* 2005; 60,p:190-197.
97. Mounier C, Trouillas J, Claustrat B, Duthel R and Estour B. Macroprolactinaemia associated with prolactin adenoma. *Human Reproduction* 2003; 18,p:853-857.
98. Olukago AO, Kane JW. Macroprolactinemia: Validation and application of the polyethylene glycol precipitation test and clinical characterisation of the condition. *Clin Endocrinol*, 1999; 51,p:119-126
99. Olukoga AO. Macroprolactinemia is clinically important. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; 87,p:4833-4834.
100. Hattori N 1996 The frequency of macroprolactinemia in pregnant women and the heterogeneity of its etiologies. *J Clin Endocrinol Metab* 81:586–590
101. Smith CR, Norman MR. Prolactin and growth hormone: molecular heterogeneity and measurement in serum. *Ann Clin Biochem*, 1990; 27,p:542-550
102. Cavaco B, Prazeres S, Santos MA, Sobrinho LG, Leite V. Hyperprolactinemia due to big big prolactin is differently detected by commercially available immunoassays. *J Endocrinol Invest*, 1999; 22,p:203-208
103. Seth J, Sturgeon CM, Ellis AR, Al-Sadie R, Logan M: UK NEQAS for peptide hormones and related substances. *Annu Rev A1-A4*, 1998

104. Smith TP, Suliman AM, Farie-Wilson MN, McKenna TJ: Gross variability in the detection of prolactin in sera containing big prolactin (macroprolactin) by commercial immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 7(12),p:5410-5415
105. Fahie-Wilson M. In hyperprolactinemia, testing for macroprolactin is essential. *Clin. Chem* 2003; 49,p:1434-1436
106. Weetman AP. Chronic autoimmune thyroiditis. Werner and Ingbar's *The Thyroid* Ed: Braverman LE, Utiger RD, 8<sup>th</sup> ed. Lippincott-Raven Publishers Philadelphia New York, 2000 Chapter 53:721-732
107. Erbaş T, Dağdelen S. Hashimoto Tiroiditi. *T Klin J Endocrin* 2004;2:45-48
108. Bogner U, Kotulla P, Peters H, Schleusener H. Thyroid peroksidase/microsomal antibodies are not identical with thyroid cytotoxic antibodies in autoimmune thyroiditis. *Acta Endocrinol* 1990; 123,p:431-437
109. Chiovato L, Bassi P, Santini F, Mammoli C, Lapi P, Carayon P, Pinchera A. Antibodies producing complement-mediated thyroid cytotoxicity in patients with atrophic or goitrous autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77,p: 1700-1705
110. Hattori N. Macroprolactinemia: a new cause of Hyperprolactinemia. *J Pharmacol Sci* 2003; 92,p:171-177.
111. McMurray R, Keisler D, Kanuekel K, Izui S, Walker SE. Prolactin influences autoimmune disease activity in the female B/W Mouse. *J Immunol* 1991; 147,p:780-787
112. Leanos-Miranda A, Pascoe D, Fraga A, Blanco-Favela F. Anti prolactin autoantibodies in systemic lupus erythematosus patients with associated hyperprolactinemia. *Lupus* 1998; 7,p:398-403
113. Garcia M, Colombani-Vidal ME. Analyses of molecular heterogeneity of prolactin in human systemic erythematosus. *Lupus* 2004; 13,p:575-583
114. Leanos-Miranda A, cardenas-Mondragon G. Serum free prolactin concentrations in patients with systemic lupus erythematosus are associated with lupus activity. *Rheumatology* 2006; 45,p:97-101
115. Ferrari C, Boghen M, Paracchi A, Rampini P, Raiteri F, Benco R, Romissi M, Codecasa F, Mucci M, Bianco M. Thyroid autoimmunity in hyperprolactinaemic disorders. *Acta Endocrinol* 1983; 104,p:35-41
116. Pelkonen R, Salmi J, Lamberg B-A. Interrelationship between TSH and prolactin secretion in patients with prolactinoma and autoimmune thyroiditis. *Acta Endocrinol* 1982; 100,p:184-188
117. Legakis I, Petroyianni V, Saramantis A, Tolis G. Elevated prolactin to cortisol ratio and polyclonal autoimmune activation in Hashimoto's thyroiditis. *Horn Metab Res* 2001; 33,p:585-589

118. Kaercher Kramer C, Freitas Tourinho T, Pedro de Castro W and Miriam da Costa Oliveira. Association between Systemic Lupus Erythematosus, Rheumatoid Arthritis, Hyperprolactinemia and Thyroid Autoantibodies. Archives of Medical Research 2005; 36,p:54-58
119. S.Ram, D. Blumberg, P. Newton, N.R. Anderson and R. Gama Raised serum prolactin in rheumatoid arthritis: genuine or laboratory artefact? Rheumatology 2004; 43,p:1272-1274