

174321

A. O.

Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Kürsüsü

Prof.Dr: Cavit SÖKMEN

TOKSİK DİFFUZ GUATR'LI
VE
PRİMER MİKS ÖDEM'LI
OLGULARDA
SERUM İMMONOGLOBULİN DOZEYLERİ

Asistanlık Tezi

1979

Dr. Mehmet Ali Uçar

87791

YetiŒmemde büyük emekleri olan, baŒta
Sayın Prof.Dr. Cavit Sökmen, Prof.Dr. Güner Tokgöz,
Prof.Dr. Selahattin Kolođlu ile diğer bütün hoca-
larıma ve bu alıŒmada bana yardımcı olan alıŒma
arkadaŒlarıma teŒekkürü bir borç bilirim.

Dr. Mehmet Ali Uçar

İÇİNDEKİLER

| | |
|-----------------------------|----|
| GİRİŞ ve AMAÇ | 1 |
| GENEL BİLGİLER | 3 |
| GEREÇ ve YÖNTEM | 7 |
| BULGULAR | 9 |
| TARTIŞMA ve SONUÇ | 18 |
| ÖZET | 23 |
| KAYNAKLAR | 24 |

G İ R İ Ş ve A M A Ç

İmmünolojinin son zamanlarda açtığı geniş görüş açısı ile birçok hastalıkların oluşumunda immünitinin rolü araştırılmaktadır. Uzun yıllardan beri tiroid hastalıklarında da bu konuda oldukça yoğun çalışmalar vardır. Hipertiroidik ve hipotiroidik hastalarda immün sistemde ne gibi değişikliklerin olduğu, bu değişikliklerin hastalıkların gelişmesindeki rolünün ne ölçüde olduğu bugün hala kesin olarak bilinmemektedir (14, 29).

İmmünolojik olaylarda önemli bir yeri olan immünglobulinlerin de hipertiroidililerde ve hipotiroidililerde yeri ile onların serum düzeylerinin ve tanıdaki yerinin ne olduğu sorularına yanıt aranmaktadır.

Son zamanlarda tiroid bezi hastalıklarının gelişmesinde tiroid doku elemanlarına karşı geliştirilen antikorlar (otoantikor) sorumlu tutulmağa başlanmıştır. Tiroid doku elemanlarına karşı gelişen bu antikorların immünglobulin yapısında olması, immünglobulinlerin değerini arttırmıştır (7, 8, 10, 32, 35, 39, 41).

Toksik diffüz guatr (Graves hastalığı) oluşumunda ileri sürülen long-acting thyroid stimulating (LATS) ve diğer tiroidi stimüle eden immünglobulinler, miks ödem ve kronik tiroiditlerin

oluşumunda ileri sürülen antitiroglobulin, antimikrozomal ve anti-membranöz antikorların hepsi immünglobulin yapısındadırlar (2, 7, 24, 29, 32, 36, 38, 39).

Yapmış olduğumuz bu çalışmada da, toksik diffüz guatr (Graves hast.) ve primer miks ödemli hastalarda serum immünglobulinlerinin (immünglobulin G: IgG, immünglobulin A: IgA, immünglobulin M: IgM) düzeylerini saptadık ve bunların tiroid bezi fonksiyonu, hiperplazisi, tiroid hormon seviyesi ve eksoftalmus ile ilişkisi olup olmadığını araştırarak, bunların tanı açısından değeri olup olmadığını saptamaya çalıştık.

GENEL BİLGİLER

Giderek büyük bir gelişme gösteren immünoloji, etyolojisi kesin olarak bilinmeyen hastalıkların nedeninin saptanmasında bir ümit ışığı olmuştur. İmmün sistem 2 ana bölümden ibarettir. Bunlar: cellüler (hücreyel) ve humoral immün sistemlerdir. İmmünolojinin temel yapısını lenfositler oluşturur. Lenfositler üzerine yapılan çalışmalarda, 2 ana lenfosit grubu olduğu saptanmıştır. Bunlardan birisi T lenfositler, diğeri ise B lenfositlerdir. Kemik iliğinde Stemm cell (Ana hücre)'den kökenini alan lenfositlerin bir kısmı timusa giderek orada bir işlem gördükten sonra T lenfosit özelliğini kazanır. T lenfosit hücreleri çeşitli hücreyel immün reaksiyondan sorumludurlar. Bunlar; gecikmiş deri duyarlılığı, hücre içi bakteriel patojenler ve viruslar gibi çeşitli mikroorganizmalara karşı vücudun korunması, transplantların immünolojik mekanizme ile rejeksiyonu (atılması), tümör oluşumuna karşı immünolojik reaksiyonlar, blastik transformasyon ve Graft-versus host reaksiyonu (konakçıya karşı vericinin reaksiyonu)'dur (11, 16, 19, 44).

Stemm cell'den gelişen diğeri bir ana lenfosit grubu, kuşlarda bursa fabricius'unda işlem gördüğü için B lenfosit adı verilen gruptur. B hücreleri immün işlevden sorumludurlar. Bu işlevle-

rini immünglobulin denen ve plazma proteini tabiatında olan maddeleri oluşturarak yaparlar. Immünglobulinler antikor aktivitesi taşıyan protein molekülleridir. Total plazma proteinlerinin yaklaşık % 20'sini oluştururlar. Serum elektroforezinde yüksek molekül ağırlıkları nedeniyle yavaş hareket ederler ve gamaglobulin bölgesinde yer alırlar. Ayrıca betaglobulin bölgesinde de bulunabilirler (16, 26, 44).

İnsanda 5 sınıf immünglobulin tarif edilmiştir. Bunlar: IgG, IgA, IgM, IgD ve IgE'dir. Bu sınıflardan bir kısmının alt sınıfları da vardır. Örneğin, IgG molekülleri 4 alt sınıfa sahiptir. IgA'nın 2, IgM'nin 2 alt sınıfı vardır (11, 16, 44).

Immünglobulin G (IgG): Normal erişkin insanda IgG toplam serum immünglobulinlerinin % 75'ini oluşturur. Molekül ağırlığı 150.000, ortalama serum konsantrasyonu 1000 mgr/dl'dir. Anneden plasenta yolu ile yavruya geçebilen tek immünglobulindir. Antiviral aktivitesi vardır. Bakteri öldürülmesinde rol alır. Vücut sıvılarına küçük molekül ağırlığı dolayısıyla kolaylıkla geçer (11, 16, 44).

Immünglobulin A (IgA): Vücut sekresyonlarındaki ana immünglobulindir. IgA'nın molekül ağırlığı monometrik serum IgA için yaklaşık 400.000 kadardır. Sekretuar IgA tükürük, ter, bronş sekresyonu, nazal mukoza, prostat sıvısı, vajinal sekresyonlar ve ince barsaklardaki mukus sekresyonlarında bol olarak bulunması nedeniyle bazı lokal enfeksiyonlara karşı primer korunmayı sağlar. Bu immünglobulinin ana işlevinin bakterileri öldürerek değil, fakat bakterilerin mukozal yüzeylerden girmesini önliyerek yaptığı görüşü hakimdir. Total serum immünglobulinlerin % 15'i kadardır.

Immünglobulin M (IgM): Bu immünglobulin normal serum immünglobulinlerinin % 10'unu oluşturur. Molekül ağırlığı 900.000 olan IgM, pentamer şeklindedir. Organizmanın ilk kez karşılaştığı antijenlere karşı hümorale immün yanıtta rol alır. Vücutta doğal olarak bulunan bazı antikorlar (kan grubu antikorları) IgM yapıdadırlar. Hem IgM, hem de IgG antikorları spesifik, immünolojik reaksiyonların büyük kısmında görev yaparlar. Bunlar, genellikle dışardan giren antijenin presipitasyonu, aglutinasyonu, hemolizi gibi reaksiyonlardır. Kompleman bağlanması ve transfüzyon reaksiyonlarında da bu antikorlar etkilidirler.

İmmünglobulin E (IgE): Moleküler ağırlığı yaklaşık 190.000 dir. Allergen denen bazı spesifik antijenlerle bileşimler yaparak mast hücrelerinden bazı maddelerin (SRS-A, histamin gibi) salınmasına yol açar. Bu maddeler de allerjik olayların etiolojisinde etkin rol oynarlar. IgE'nin plazma konsantrasyonu çok düşüktür (100 0'nin altında).

İmmünglobulin D (IgD): Normalde serumda eser miktarda bulunur. İşlevi kesin olarak henüz belli değildir.

Humoral immün işlevden sorumlu olan B lenfosit, işlevlerinden tamamen bağımsız değildir. Organizmada immünglobulin yapımı büyük ölçüde timus kökenli T lenfositlerin düzenleyici etkisi altındadır. T lenfositler, B lenfositler üzerindeki bu düzenleyici işlevlerini supresör (immünglobulin yapımını baskı altına alıcı) ve Helper (immünglobulin yapımına yardım edici) alt grupları yolu ile yaparlar (16).

Otoimmün olayların temelinde supresör T lenfosit alt grubunun, B lenfositler üzerindeki baskılayıcı işlevini yapamamasının yattığı düşünülmektedir. Nitekim, sistemik lupus eritematozus'lu hastalarda yapılan çalışmalarda supresör T lenfosit işlevinin çok düşük düzeylerde olduğu saptanmıştır (16).

Otoimmün olaylarda, normalde organizmanın kendi doku ve antijenlerine karşı var olan immün hoşgörü (immünolojik tolerans) kaybolmuştur. Otoimmün olayların ortaya çıkmasında etken olduğu düşünülen ve bazı yazarlarca öne sürülen viral enfeksiyonların, organizmanın kendi doku antijenlerine karşı organizmada bir stimülasyon oluşturup otoimmüniteyi geliştirdikleri düşünülmektedir (16, 44).

Otoimmün olayların gelişmesinde tiroid bezi önde gelen özelliklere sahiptir. Bezdeki folliküller içinde ana maddesi tiroglobulin olan kolloit maddesi bulunur. Bu tiroglobulin, normalde organizma için antijenik değildir. Kronik tiroditlerde, tiroglobulin maddesi ve daha az olarak da tiroid epiteli mikrozomları ve membrana karşı otoantikolar oluşturduğu gösterilmiştir. Otoantikolar, folliküllerdeki tiroglobulin veya tiroid bezinin epitelinin bazal membranı ile reaksiyona girerek yerel bir immün kompleks doku yıkımı oluşturur. Bu antikolar doku yıkımı yapma bakımından lenfositlerle eşgüdüm içindedir. Tiroditlerde cellüler immünitenin

humoral immüniteye oranla daha aktif rol oynadığını belirten çalışmalar vardır. Tiroiditli hayvanlardan alınan T lenfositlerin sağlamlara transferi ile hastalığın oluşturulabilmesi, bu savı desteklemektedir (4, 11, 16, 33, 37, 42).

Primer miks ödemli hastalarda serumda antitiroglobulin antikorların bulunması ve tiroid antijenine karşı cellüler immüntenin saptanmış olması, bu hastalığın etiopatogenezisinde büyük ölçüde otoimmün mekanizmanın rol aldığını düşündürmektedir (15, 18).

Toksik diffüz guatrın immün kökenli olduğuna dair en güçlü delil LATS'ın saptanması zannedilmiştir. LATS aktivitesinin, IgG'nin Fab fragmanında olduğu, IgG'ye karşı olan antikorların LATS aktivitesini inhibe ettiği saptanmıştır. LATS'ın hiperaktiviteye sebep olan işlevini adenyl cyclas aktivasyonu yolu ile yaptığı düşünülmektedir. Bazı araştırmacılar, tirotropin ve buna karşı oluşan antikorun bir solübl kompleks teşkil ederek LATS'ı meydana getirdiğini düşünmüşlerdir. Bu solübl kompleksten yavaş olarak açığa çıkan TSH'nin sürekli baz aktivitesine yol açtığını ileri sürmüşlerdir. Başka bir deyişle, LATS tiroid bezini stimüle edici bir otoantikordur. Toksik diffüz guatrlı hastalarda tiroid mikrozomlarına karşı sellüler bir immün fonksiyonun da var olduğunu göstermişlerdir. Fakat daha sonra yapılan araştırmalarda her toksik diffüz guatrlı hastanın serumunda LATS saptanamamıştır. Hatta bir kısım hipotiroidili hastaların serumunda da LATS'ın varlığı gösterilmiştir. Bu nedenle son zamanlarda LATS dışında başka otoantikorların varlığı düşünülmüştür (1, 2, 3, 6, 20, 23, 27, 38, 40, 42).

G E R E Ç ve Y Ö N T E M

Çalışmamızın materyalini 1978-1979 yılları arasında A.Ö. Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kürsüsü polikliniğine müracaat eden, klinik muayene ve laboratuvar verilerine (kan triiodotironin: T_3 ve tetraiodotironin-tiroksin: T_4) göre tanıları konan 34 hasta oluşturuyordu. T_3 ve T_4 A.Ö. Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları kürsü laboratuvarında radyoimmünoassay metodu ile ölçüldü. Bu hastalar araştırmamıza alınmadan önce tanıları ile ilgili herhangi bir tedavi görmemişlerdi ve başkaca hastalıklarının olmadığı saptandı. Çalışmamıza alınan hastalar aynı şartlarda gözetimden geçtiler. Fizik muayenede tiroid hiperplazisi ve derecesi, eksoftalmus olup olmadığı dikkatlice araştırıldı.

Araştırmamıza alınan 34 hastanın 23 tanesini toksik diffüz guatr'lı (TDG), 11 tanesini primer miks ödemli (PMÖ) hastalar oluşturuyordu. 23 toksik diffüz guatr'lı hastanın 5 tanesinde eksoftalmus, 18 tanesinde tiroid hiperplazisi saptandı. Bu 23 toksik diffüz guatr'lı hastanın 18'i kadın, 5'i erkek, yaş ortalaması 33.87 (16-50), 11 primer miks ödemli hastanın 9'u kadın, 2'si erkek, yaş ortalaması 43.45 (25-62) idi (Tablo I).

Tablo I : Araştırmamıza alınan hastaların hastalık grubu, yaş ve cins dağılımı.

| TANI | Olgu Sayısı | | | Yaş Dağılımı | Yaş Ortalaması |
|-------|-------------|-------|-------|--------------|----------------|
| | Toplam | Kadın | Erkek | | |
| T D G | 23 | 5 | 18 | 16-50 | 33.87 |
| P M Ö | 11 | 9 | 2 | 25-62 | 43.45 |

Tanıları konan hastaların kanları tedaviye başlamadan önce alındı, alınan kan santrifüj edildi. Ayrılan serumlar immünglobulin düzeyleri saptanana kadar derin soğutucuda -20°C 'de muhafaza edildi. Immünglobulin düzeyleri A.O. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği immünoloji laboratuvarında tayin edildi. Behringwerke firmasının Tri-Partigen immünodifüzyon metodu ile kantitatif IgG, IgA ve IgM serum düzeyleri saptandı (26). Serumlar IgM ve IgA için 1/2 nisbetinde, IgG için 1/20 nisbetinde serum fizyolojik ile sulandırılarak kullanıldı. Sonuçlar % mg olarak değerlendirildi.

Kontrol grubunu, herhangi bir hastalığı olmayan ve hepsi de hastane personelinden seçilmiş 19 olgu oluşturmaktadır. Kontrol grubunun 14'ü kadın, 5'i erkek, yaş ortalaması 32.5 (23-52) idi (Tablo II). Kontrol grubuna ait serumlarda da aynı teknik kullanılarak IgG, IgA ve IgM düzeyleri saptandı. Kontrol grubu, TDG ve PMÖ hastaların immünglobulin düzeyleri Tablo VIII, IX ve X'da gösterilmiştir.

Tablo II : Kontrol grubunun yaş ve cins dağılımı.

| CİNS | Sayı | Yaş Dağılımı | Yaş Ortalaması |
|--------|------|--------------|----------------|
| Erkek | 5 | 25-32 | 28.6 |
| Kadın | 14 | 23-52 | 33.86 |
| Toplam | 19 | 23-52 | 32.47 |

B U L G U L A R

Kontrol grubunun IgG ortalaması 1718 ± 476.38 % mg (değişme sınırları 750-2200), IgA ortalaması 334.95 ± 100.12 % mg (değişme sınırları 150-455), IgM ortalaması 250.63 ± 145.01 % mg (değişme sınırları 58-620) bulundu.

I, TOKSİK DIFFÜZ GUATR İLE KONTROL GRUBU ARASINDAKİ İLİŞKİ:

immünglobulin G:

Toksik diffüz guatr'lı çalışma grubuna dahil hastaların IgG ortalaması 1513.9 ± 295.57 % mg (değişme sınırları 850-2000) bulundu. Bu 23 hastanın sadece 2'si (% 8.7) normalin üstünde IgG düzeyi, 3'ü (% 13) normalin altında IgG düzeyi, geri kalan 18 hasta (% 78.3) normal IgG düzeyleri gösterdiler. Kontrol grubu ile (1718 ± 476.38) karşılaştırıldığında daha düşük düzeyde ortalama karşı anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$).

immünglobulin A:

Toksik diffüz guatr'lı çalışma grubuna dahil hastaların IgA ortalaması 172.65 ± 60.21 % mg (değişme sınırları 85-285) bulundu.

23 TDG'li hastanın 19'u (% 82.6) normalin çok altında, geri kalan 4 hasta (% 17.4) normalin alt sınırlarında IgA düzeyleri gösterdiler. Kontrol grubu (334.95±100.12) ile karşılaştırıldığında bu düşme oldukça anlamlı bulundu ($p < 0.001$).

Immünglobülin M:

Toksik diffüz guatr'lı çalışma grubuna dahil hastaların IgM ortalaması 191.17±87.21 % mg (değişme sınırları 35-380) bulundu. Toksik diffüz guatr'lı hastaların 4'ü (% 17) normalin çok altında, 3'ü (% 13) normalin üstünde, geri kalan 16 (% 79) hasta normal sınırlarda IgM düzeyleri gösterdiler. Kontrol grubu ile (250.63±145.01) karşılaştırıldığında aradaki farkın anlamlı olmadığı görüldü ($p > 0.05$).

Toksik diffüz guatr'lı hastalarla kontrol grubu arasındaki immünglobulin karşılaştırılması "Tablo III" de gösterilmiştir.

Tablo III : TDG ile kontrol grubu arasındaki immünglobulinlerin karşılaştırılması:

| | Sayı | IgG (% mg) | IgA (% mg) | IgM (% mg) |
|---------------|------|---------------|---------------|---------------|
| T D G | 23 | 1513.9±295.57 | 172.65±60.21 | 191.17±87.21 |
| Kontrol Grubu | 19 | 1718.0±476.38 | 334.95±100.12 | 250.63±145.01 |
| | | $p > 0.5$ | $p < 0.001$ | $p > 0.05$ |

II. PRİMER MİKS ÖDEMLİ ÇALIŞMA GRUBU İLE KONTROL GRUBU ARASINDAKİ İLİŞKİ:

Immünglobulin G:

Primer miks ödemli çalışma grubunda IgG ortalaması 1585±302.69 % mg (değişme sınırları 1050-2000) bulundu. Kontrol grubu (1718±476.38) ile karşılaştırıldığında aradaki farkın anlamlı olmadığı görüldü ($p > 0.05$). 11 primer miks ödemli hastanın sadece 1'i (% 9.1) normalin altında IgG düzeyi, 3'ü (% 27.2) normalin çok üstünde IgG düzeyi, geri kalan 7 hasta (% 63.7) normal sınırlarda IgG düzeyleri gösterdiler.

İmmünglobulin A:

Primer miks ödemli çalışma grubunda IgA ortalaması 234.54 ± 97.38 % mg (değişme sınırları 115-455) bulundu. Kontrol grubu (334.95 ± 250.63) ile karşılaştırıldığında aradaki farkın anlamlı olduğu görüldü ($p < 0.05$). 11 PMÖ'li hastanın sadece 1'i (% 9.1) normalin üstünde IgA düzeyi, geri kalan 10 hasta (% 89.9) normalin altında veya normalin alt sınırında IgA düzeyi gösterdiler.

İmmünglobulin M:

Primer miks ödemli çalışma grubunda IgM ortalaması 167.36 ± 49.42 % mg (değişme sınırları 65-250) bulundu. Kontrol grubu (250.63 ± 145.01) ile karşılaştırıldığında aradaki farkın anlamlı olmadığı görüldü ($p > 0.05$). 11 PMÖ'yü hastanın hepsi normal sınırlarda IgM düzeyi gösterdiler.

PMÖ'li hastalarla kontrol grubu arasındaki immünglobulinlerin karşılaştırılması "Tablo IV"de gösterilmiştir.

Tablo IV : PMÖ ile kontrol grubu arasındaki immünglobulinlerin karşılaştırılması.

| | Sayı | IgG (% mg) | IgA (% mg) | IgM (% mg) |
|---------------|------|---------------------|---------------------|---------------------|
| PMÖ | 11 | 1585.0 ± 302.69 | 234.54 ± 97.38 | 167.36 ± 49.42 |
| Kontrol Grubu | 19 | 1718.0 ± 476.38 | 334.95 ± 100.12 | 250.63 ± 165.01 |
| | | $p > 0.05$ | $p < 0.05$ | $p > 0.05$ |

III. TOKSİK DİFFUZ GUATR'LI HASTALARDA T_3 DOZEYİ İLE İMMÜNGLOBULİNLER ARASINDAKİ İLİŞKİ:

İmmünglobulinler ile TDG'li hastalardaki T_3 düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmak istedik. Bu maksatla TDG'li hastaları: $T_3 > 5$ ng/ml saptanan hastalar ve T_3 : 2.6-5 ng/ml saptanan hastalar olmak üzere iki gruba ayırdık (T_3 normal değeri 0.7-2.6 ng/ml olarak kabul edildi). 23 TDG'li hastanın 8'i (% 34.8) 5 ng/ml'nin üstünde T_3 düzeyi, 15'i (% 65.2) 2.6-5 ng/ml arasında T_3 düzeyi gösterdiler. Her iki grup immünglobulin

ortalamaları, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında: IgG ve IgM açısından anlamlı farklılık bulunamadı ($p > 0.05$). Fakat, her iki grubun IgA ortalamaları kontrol grubuna göre düşük düzeyde saptandı ve aradaki farkın oldukça anlamlı olduğu görüldü. "Tablo V"de karşılaştırma görülmektedir.

Tablo V : TDG'li hastalarda T_3 düzeyine göre gruplandırılan olgularla kontrol grubu arasındaki immünglobulinlerin karşılaştırılması.

| | Olgu Sayısı | IgG (% mg) | IgA (% mg) | IgM (% mg) |
|---|-------------|--------------------|----------------------|---------------------|
| $T_3 > 5$ ng/ml saptanan TDG'li olgular | 8 | 1415 \pm 311.356 | 157.250 \pm 74.059 | 158.75 \pm 80.123 |
| | | $p > 0.05$ | $p < 0.001$ | $p > 0.05$ |
| Kontrol Grubu | 19 | 1718 \pm 476.38 | 334.950 \pm 100.12 | 250.63 \pm 145.01 |
| | | $p > 0.05$ | $p < 0.01$ | $p > 0.05$ |
| T_3 : 2.6-5 ng/ml saptanan TDG'li olgular | 15 | 1566 \pm 283.263 | 180.867 \pm 52.405 | 208.46 \pm 88.44 |

IV. TOKSİK DİFFÜZ GUATR'LI HASTALARDA TİROİD HİPERPLAZİSİ SAPTANAN VE SAPTANMAYAN HASTALARIN İMMÜNGLOBULİNLERİNİN KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILMASI:

Toksik diffüz guatr'lı hastalarda tiroid hiperplazisi saptanan ve saptanmayan hastalar grubu immünglobulinlerinin, kontrol grubuna göre anlamlı farklılık gösterip göstermediği araştırıldı. 23 TDG'li olgunun 18'inde (% 78.2) hafif ve orta derecede hiperplazi saptandı. 5 olguda (% 21.8) hiperplazi saptanmadı. Hiperplazi saptanan ve saptanmayan iki grupta IgG ve IgM ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermediler ($p > 0.05$). Buna karşılık, tiroid hiperplazisi gösteren grubun IgA ortalaması, kontrol grubuna göre oldukça anlamlı farklılık göstermesine karşın ($p < 0.001$), hiperplazi göstermeyen grubun IgA ortalaması kontrol grubuna göre daha az anlamlı farklılık gösterdi ($p < 0.05$). "Tablo VI"da bu karşılaştırma görülmektedir.

Tablo VI : Tiroid hiperplazisi saptanan ve saptanmayan TDG'li hastalarla kontrol grubunun karşılaştırılması.

| | Olgu Sayısı | IgG (% mg) | IgA (% mg) | IgM (% mg) |
|---------------------------------------|-------------|------------------|---------------|----------------|
| Hiperplazi saptanan TDG'li olgular | 18 | 1512.222±292.928 | 156.00±53.338 | 181.667±93.4 |
| | | p > 0.05 | p < 0.001 | p > 0.05 |
| Kontrol Grubu | 19 | 1718.000±476.38 | 334.95±100.12 | 250.630±45.01 |
| | | p > 0.05 | p < 0.05 | p > 0.05 |
| Hiperplazi saptanmayan TDG'li olgular | 5 | 1520.000±340.221 | 232.60±45.895 | 225.400±53.743 |

V. TOKSİK DİFFÜZ GUATR'LI HASTALARDA, EKSOFTALMUS SAPTANAN VE SAPTANMAYAN HASTALARIN İMMÜNGLOBULİNLERİNİN KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILMASI:

Toksik diffüz guatr'lı hastaların bir kısmında eksoftalmus saptandı, bir kısmında saptanmadı. Eksoftalmus saptanan ve saptanmayan TDG'li hastaların kontrol grubuna göre anlamlı farklılık gösterip göstermediği araştırıldı. Gözlemimize göre 23 TDG'li hastanın 5'inde (% 21.8) bilateral eksoftalmus saptandı. 18'inde (% 78.2) eksoftalmus saptanmadı. Her iki grubun IgG ve IgM düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermedi (p > 0.05). Fakat, eksoftalmus saptanmayan grupta daha anlamlı olmak üzere her iki grupta kontrol grubuna göre IgA açısından anlamlı farklılık gösterdi (p < 0.01, p < 0.001) (Tablo VII).

Tablo VII : Eksoftalmus saptanan ve saptanmayan TDG'li hastalarla kontrol grubunun karşılaştırılması.

| | Olgu Sayısı | IgG (% mg) | IgA (% mg) | IgA (% mg) |
|--|-------------|------------------|----------------|----------------|
| Eksaftalmus saptanan TDG'li olgular | 5 | 1580.000+148.324 | 171.000+67.952 | 194.000+88.204 |
| | | $p > 0.05$ | $p < 0.01$ | $p > 0.05$ |
| Kontrol | 19 | 1718.000+476.38 | 334.950+100.12 | 250.630+145.01 |
| | | $p > 0.05$ | $p < 0.001$ | $p > 0.05$ |
| Eksaftalmus Saptanmayan TDG'li olgular | 18 | 1495.556+325.942 | 173.111+60.031 | 190.389+89.497 |

Tablo VIII : Kontrol grubunun serum immüoglobulin düzeyleri.

| Sıra No | Adı, Soyadı | Yaş, Cins | IgG | IgA (% mg) | IgM |
|----------------|-------------|-----------|--------|------------|--------|
| 1 | Y.A. | 27 E | 2200 | 382 | 395 |
| 2 | H.U. | 35 K | 2200 | 387 | 345 |
| 3 | N.E. | 27 K | 750 | 155 | 185 |
| 4 | R.D. | 27 E | 1150 | 260 | 115 |
| 5 | B.D. | 38 K | 1700 | 150 | 140 |
| 6 | H.T. | 36 K | 2105 | 455 | 266 |
| 7 | S.D. | 24 K | 1650 | 295 | 305 |
| 8 | B.A. | 25 K | 1650 | 387 | 266 |
| 9 | O.Y. | 29 K | 1450 | 190 | 110 |
| 10 | O.K. | 32 E | 1300 | 275 | 100 |
| 11 | A.S. | 25 E | 2200 | 455 | 345 |
| 12 | A.G. | 32 K | 2000 | 340 | 350 |
| 13 | A.K. | 52 K | 1150 | 340 | 96 |
| 14 | M.Ç. | 43 K | 950 | 440 | 58 |
| 15 | M.T. | 37 K | 2200 | 416 | 250 |
| 16 | S.S. | 32 K | 1700 | 225 | 90 |
| 17 | G.S. | 23 K | 2200 | 435 | 381 |
| 18 | M.A.U. | 32 E | 2200 | 395 | 345 |
| 19 | H.K. | 41 K | 1900 | 382 | 620 |
| Ortalama | | 32.5 | 1718 | 334.95 | 250.63 |
| Standart Sapma | | | 476.38 | 100.12 | 145.01 |

Tablo IX : TDG'lı çalışma grubunda immünglobulin düzeyleri.

| Sıra No | Adı, Soyadı | Yaş, Cins | T ₃ (ng/ml) | T ₄ (% mg) | IgG | IgA (% mg) | IgM |
|----------------|-------------|-----------|------------------------|-----------------------|--------|------------|--------|
| 1 | Y.D. | 36 K | 4.0 | 8.2 | 1400 | 115 | 205 |
| 2 | S.K. | 19 E | >5 | 19.8 | 850 | 85 | 35 |
| 3 | S.K. | 30 K | >5 | 15.0 | 1100 | 208 | 240 |
| 4 | Z.T. | 25 K | 3.2 | 13.5 | 1800 | 165 | 105 |
| 5 | E.E. | 48 K | 1.1 | >25 | 1650 | 195 | 205 |
| 6 | H.A. | 50 K | 3.1 | 13.6 | 1000 | 285 | 152 |
| 7 | M.E. | 48 K | >5 | >25 | 1650 | 195 | 235 |
| 8 | F.H.M. | 37 E | >5 | 10 | 1800 | 285 | 235 |
| 9 | A.B. | 48 K | >5 | >25 | 1450 | 195 | 115 |
| 10 | M.E. | 33 E | >5 | 18.8 | 1400 | 105 | 125 |
| 11 | G.E. | 41 K | 4.1 | 16.4 | 1900 | 208 | 235 |
| 12 | Z.D. | 36 K | 3.1 | 14.6 | 1650 | 155 | 205 |
| 13 | N.T. | 47 E | 2.6 | 16.0 | 2000 | 155 | 215 |
| 14 | P.Y. | 44 K | 2.2 | 16.4 | 1300 | 125 | 380 |
| 15 | N.Y. | 29 K | 2.8 | 15.4 | 1150 | 165 | 85 |
| 16 | N.B. | 37 E | 1.8 | 14.8 | 1850 | 155 | 340 |
| 17 | G.U. | 20 K | 1.1 | >25 | 1550 | 240 | 235 |
| 18 | N.B. | 16 K | >5 | 11.8 | 1420 | 80 | 80 |
| 19 | N.B. | 33 K | >5 | >25 | 1650 | 105 | 205 |
| 20 | P.A. | 22 K | 4.7 | 17 | 1450 | 165 | 195 |
| 21 | L.S. | 34 K | 3.3 | 16.2 | 1400 | 280 | 300 |
| 22 | L.G. | 22 K | 3.5 | 13.8 | 1750 | 180 | 55 |
| 23 | Ö.G. | 24 E | 3.0 | 16.0 | 1650 | 125 | 215 |
| Ortalama | | 33.9 | | | 1513.9 | 172.65 | 191.17 |
| Standart Sapma | | | | | 295.57 | 60.21 | 87.21 |

Tablo X : PMÖ'li çalışma grubunda immüoglobulin düzeyleri.

| Sıra No | Adı, Soyadı | Yaş, Cins | T ₃ (ng/ml) | T ₄ (% mg) | IgG | IgA (% mg) | IgM |
|----------------|-------------|-----------|------------------------|-----------------------|--------|------------|--------|
| 1 | E.B. | 52 K | 1.0 | 1.0 | 1050 | 275 | 65 |
| 2 | O.A. | 43 E | 0.6 | 1.5 | 1500 | 195 | 152 |
| 3 | H.A. | 50 K | 1.3 | 0.7 | 2000 | 195 | 235 |
| 4 | Z.D. | 45 K | 0.3 | 1.8 | 1500 | 195 | 152 |
| 5 | F.İ. | 40 K | 0.8 | 2.6 | 2000 | 275 | 165 |
| 6 | L.T. | 62 K | 0.5 | 0.8 | 2000 | 290 | 170 |
| 7 | Ş.Y. | 47 K | 0.5 | 2.0 | 1450 | 105 | 135 |
| 8 | N.Ö. | 45 K | 0.3 | 1.4 | 1385 | 285 | 152 |
| 9 | E.S. | 40 E | 0.6 | 6.6 | 1450 | 115 | 170 |
| 10 | N.Y. | 29 K | 0.4 | 1.8 | 1450 | 455 | 250 |
| 11 | N.C. | 25 K | 0.5 | 2.0 | 1650 | 195 | 195 |
| Ortalama | | 43.5 | | | 1585.0 | 234.54 | 167.36 |
| Standart Sapma | | | | | 302.69 | 97.38 | 49.42 |

T A R T I Ő M A ve S O N U Ğ

İmmünolojinin diğer bilim dallarında olduğu gibi endokrinolojiye de girmesi, son zamanlarda tiroid hastalıklarının oluş teorilerine yeni boyutlar kazandırmıştır. Bozuk bir immün sistemin tiroid hastalıklarına neden olduğuna dair ilk görüş 1956'da Roitt tarafından ortaya atılmıştır (35, 36). Bu görüşün giderek taraftar bulması üzerine, hipofiz ön lobundan salgılanan fazla thyroid stimulating hormon (TSH)'nun tiroid hiperplazisi ve hiperfonksiyonu geliştirdiği görüşü unutulmaya başlandı. Hoshimoto tiroiditisinde bozuk immün sistemin kendi tiroid doku elemanlarına karşı antikor oluşturduğunu bildiren Roitt, yaptığı araştırmada bunun tiroglobuline karşı oluşan antikor olduğunu rapor etti. Bu arada Adams ve Pervis 1956'da Graves hastalıklı olguların serumunda tiroidi daha uzun süreli uyaran long-acting thyroid stimulating (LATS) isimli bir madde gözlediğini bildirdi. Bundan 8 yıl sonra Kriss, Pleshakov ve Chien (1964), LATS'ın IgG yapısında olduğunu bildirdiler (24, 35).

Giderek LATS hakkında daha geniş bilgiler elde edildi. LATS'ın TSH'dan daha uzun süreli etkin olduğu ve serumda LATS bulunan hayvanların, tiroid hiperplazisi ve hiperfonksiyonuna neden

olduğu ve bu işlevini yaparken TSH'dan bağımsız olarak hareket ettiği bildirildi (43). LATS'ın lenfositler tarafından tiroid dokusunun herhangi bir elemanına karşı oluşan bir antikor olduğu açıklandı (22). Tiroid doku elemanlarını antigen olarak kabullenip, buna karşı oluşan antikorun LATS olduğu ifade edildi. Bu doku elemanları: tiroglobulin, mikrozomal antijen, kolloit maddesinde ikincil bir antijen, nonreseptör hücre yüzeyi antijeni, tiroid hormonları (T_3 , T_4) ve hücre yüzeyinde tirotropin (TSH) reseptörü, plazma membranlarında bulunan çeşitli özel antijenlerin ve endoplazmik retikulum elemanlarının insan otoimmün tiroid hastalığında antijen olarak kabul edilebileceği bildirildi. Bu antijenlerin her birine karşı poliklonal antikorlar oluşabilir (2, 7, 8, 9, 10, 18, 23, 31, 32, 34, 36, 39).

Son zamanlarda TSH reseptörüne karşı oluşan thyroid stimulating immunglobulins (TSI) adı verilen bir antikor terimi ortaya atıldı (32, 38). Bu antikor TSH reseptörüne bağlandıktan sonra, tiroid hormon üretimini TSH'dan farklı olarak uyarır (3, 30). Giderek TSI genel bir terim olarak kullanılmaya başlandı ve tüm tiroid doku elemanlarına karşı oluşan antikorlar bu isimle ifade edilmek istendi (1, 6, 28, 30).

Ne var ki, tiroid hastalıklarında bu antikorların rolü henüz tamamen açıklanamamıştır. Bu antikorların ya tek başına, ya da immün kompleks oluşturarak tiroid hücrelerinde morfolojik değişiklikler oluşturmada önemli katkıları vardır (5). Diğer bir kısım antikorların ise patolojik lezyonlar oluşturmada hiçbir rolleri yoktur, sadece tiroid bezini uyarma yetenekleri vardır (32).

Tiroid doku elemanlarına karşı oluşan bu antikorların büyük çoğunluğunun immunglobulin G yapısında olduğu rapor edildi. Fakat immunglobulin M ve A yapısında antikorların da olduğu bildirilmiştir (13, 24, 30, 40).

Tiroid hastalıklarının oluşumundan sorumlu tutulmaya başlanan bu antikorların immunglobulin yapısında olmaları, dikkatleri immunglobulinler üzerinde toplamıştır. Tiroid hastalıklarında immunglobulin düzeylerinin ne durumda olduğu ve bunların metabolizmasının ne olduğu hakkında oldukça az bilgi yayınlanmıştır (12).

Tiroid doku elemanlarına karşı oluşan bu antikorların rolü en çok Hoshimoto tiroiditisi, Graves hastalığı ve primer miks

ödemde tarif edildi (14).

Hobbs, 1970'de yaptığı bir çalışmada aktif tirotoksikozlu hastalarda düşük serum IgG düzeyleri saptadığını bildirdi (17). Bu yayına ters olarak Kim, özellikle eksoftalmuslu tirotoksik hastalarda yüksek IgG düzeyleri saptadığını bildirdi (21, 25). Glynn ve arkadaşlarının yaptığı 261 kişilik geniş bir araştırmada toksik diffüz guatr'lı ve primer miks ödemli hastalarda IgG, IgA ve IgM düzeylerinde kontrol grubuna oranla anlamlı farklılık saptamadıklarını bildirdiler. Fakat carbimazol ile kontrol altına alınan Graves'li hastalarda belirgin yüksek serum IgG düzeyi bulmuşlardır. Bu yazarlar, yüksek serum IgG düzeylerinden LATS'ı sorumlu tutmuşlardır. Aynı yazarlar, diğer bir neden olarak bu yüksek serum IgG düzeylerinin tirotoksikozun nedeninden çok, sonucu olabileceği savını ileri sürmüşlerdir (12).

Hipertiroidizm ve hipotiroidizm'de immünglobulin metabolizması hakkında yayınlanmış fazla yayın yoktur. Bu nedenle artan ve azalan katabolizmanın serum immünglobulin düzeylerine ne ölçüde etkili olduğu bilinmemektedir (12). Hobbs, tirotoksikozlu hastalarda düşük serum IgG düzeylerinden, artan katabolizmanın sorumlu olduğunu kabul etti (17).

Bizim çalışmamızdaki sonuçlar aşağıdaki gibidir:

Toksik diffüz guatr'lı hastalarda serum IgG ve IgM düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermedi. 23 TDG'lı olgudan sadece 2'si (% 8.7) normalin üstünde serum IgG düzeyi, 3'ü (% 13) normalin altında IgG düzeyi gösterdiler. Bizim bu neticelerimiz, Glynn ve arkadaşlarının neticeleri ile uyum sağlamaktadır. Fakat, TDG'lı hastalarda düşük serum IgG düzeyi saptayan Hobbs'un ve yüksek serum IgG düzeyi saptayan Kim'in çalışmaları ile ters düşmektedir. IgM düzeyi ise kontrol grubuna oranla anlamlı farklılık saptanamaması literatür ile uyum sağlamaktadır.

Toksik diffüz guatr'lı hastalarda serum IgA düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında oldukça anlamlı farklılık gösterdi. Literatürde TDG'lı hastaların serum IgA düzeylerinde değişiklik olduğunu gösteren fazla yayına rastlamadık. Mevcut yayınlar, TDG'lı hastalarda serum IgA düzeylerinde kontrol grubu ile farklılık göstermediğini bildirmektedir. Bizim bu neticelerimiz

tiroid hastalıklarının oluşumunda IgG dışında IgA metabolizmasının da rolü olduğu savını, veyahut IgA metabolizmasındaki bu değişikliklerin hastalığın sonucu olabileceği savını desteklemektedir (13, 40). TDG'li hastalarda düşük serum IgA düzeyinin saptanmasının önemli bir tanı belirtisi olabileceği tartışılabilir.

23 TDG'li hastanın 5'inde (% 21.8) bilateral eksoftalmus saptandı. Sayı olarak az da olsa, 5 eksoftalmuslu TDG'li hasta grubu ve 18 (% 78.2) eksoftalmussuz hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Her iki grupta da IgG ve IgM düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0.05$). Buna karşılık her iki grup da, kontrol grubuna göre IgA açısından anlamlı farklılık gösterdi. Özellikle eksoftalmus saptanmayan gruptaki anlamlı farklılık, oldukça manidar bulundu ($p < 0.001$). Bu neticemiz, eksoftalmus oluşumunda IgA metabolizmasının rolünü tartışmaya çekebilir. Kim, yayınında hiçbir fark bulamadığını bildirmiştir.

TDG'li hastalardan diffüz tiroid hiperplazisi saptanan ve saptanmayanlar arasında immünglobulinler yönünden kontrol grubuna göre anlamlı farklılık olup olmadığını araştırdık. Tiroid hiperplazisi gösteren TDG'li 18 olgu (% 78.2), göstermeyen TDG'li 5 olgu (% 21.8) vardı. Her iki grupta, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında IgG ve IgM açısından anlamlı farklılık saptayamadık ($p > 0.05$). Buna karşılık, hiperplazi gözlediğimiz grup, gözlemediğimize göre oldukça düşük IgA düzeyi gösterdi. Hiperplazi gösteren grup, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında oldukça anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.001$). Hiperplazi göstermeyen grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha az anlamlı farklılık gösterdi ($p < 0.05$) bu neticemiz de tiroid hiperplazisi oluşumunda IgA metabolizmasının rolü olup olmadığı sorusunu akla getirmektedir.

Toksik diffüz guatr'li hastalarda T_3 düzeyi ile immünglobulinler arasında bir ilişki olup olmadığını araştırdık. Bunu tiroid hormonlarına antikor olduğu savını ileri sürenlerin görüşünden, TDG'li hastalarda T_3 düzeyi ile ilişkisi olabilir mi düşüncesini çıkararak hareket ettik. Bu maksatla T_3 düzeyi çok yüksek (> 5 ng/ml) 5 hasta (% 21.8) ve T_3 düzeyi normalin üstünde, fakat 5 ng/ml'nin altında olan 18 hasta (% 78.2) olmak üzere TDG'li hastaları 2 gruba ayırdık. Her iki grup da kontrol grubuna göre IgG ve IgM açısından anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0.05$). Buna

karşılık her iki grup da IgA açısından kontrol grubuna göre aynı derecede oldukça anlamlı farklılık gösterdi ($p < 0.001$). Fakat bu anlamlı farklılığın TDG'li olgularda T_3 düzeyi ile ilgili olmadığı görüldü.

Primer miks ödemli çalışma grubunda da serum IgG ve IgM düzeylerinde kontrol gruba oranla anlamlı farklılık saptayamadık ($p > 0.05$). 11 PMÖ'li hastanın 3'ünde (% 27.2) normalin çok üstünde serum IgG düzeyi gösterdiğini, sadece 1'inde (% 9.1) normalin altında serum IgG düzeyi gösterdiğini saptadık. Bu sonuçlar literatür bilgilerimiz ile uyum sağlamaktadır (12).

PMÖ'li hastalarda serum IgA düzeylerinin kontrol grubuna oranla anlamlı farklılık gösterdiğini saptadık ($p < 0.05$). Fakat bu farklılık TDG'li hastalar kadar anlamlı değildi. Bu neticemiz ile uyum sağlayan yayına rastlayamadık.

Ö Z E T

Toksik diffüz guatr'lı ve primer miks ödemli olgularda serum immünglobulin düzeyleri araştırıldı. Bunların tanı açısından yararları, immünglobulin düzeyleri ile TDG'lı hastalarda tiroid hiperplazisi, T_3 düzeyi ve eksoftalmus arasında bir ilişki olup olmadığı gösterilmek istendi.

Bulduğumuz verilere göre, TDG'li ve PMÖ'li hastalarda serum IgG ve IgM düzeylerinde normale oranla anlamlı değişiklik saptayamadık. TDG'li hastalarda daha anlamlı olmak üzere, hem TDG'li ve hem de PMÖ'li hastalarda normallere oranla serum IgA düzeylerinde anlamlı farklılık saptadık. Bunun da tanı açısından yararlı olduğu tartışmasına yardımcı olabileceğini düşündük. Ayrıca, TDG'li olgularda tiroid hiperplazisinin, eksoftalmusun ve T_3 düzeyinin immünglobulinlerle ilişkisi olup olmadığını saptamaya çalıştık.

K A Y N A K L A R

1. Adams D.D., Kennedy T.H.: Evidence to suggest that LATS protector stimulates the human thyroid gland. *Journal of Clinical Endoc. and Met.*, 33:47-51, 1971
2. Adlkofer F., Scheuseuer H., Uher L., Ananos A.: Heterogeneity of long-acting thyroid stimulating (LATS) activity, thyroglobulin antibodies and thyroid microsomal antibodies. *Acta Endocrinologica*, 73:483-488, 1973
3. Burke G.: The cell membrane a common site of action of thyrotrophin (TSH) and LATS. *Metabolism*, 18:720-729, 1969
4. Colder E.A., McLennan D., Irvine W.J.: Cytotoxic lymphocytes in Hoshimoto thyroiditis. *Clinical and Experimental Immunology*, 14:19-23, 1973
5. Colder E.A., Penhale W.J., Barnes E.W., Irvine W.J.: Evidence for circulating immune complexes in thyroid diseases. *British Medical Journal*, ii:30-31, 1974b
6. Dirmikis S., Kendall-Taylor P., Munro D.S.: The nature and significance of LATS-protector in thyroid research (Ed.), *Excerpta Medica*, 1976

7. Doniach D.: Humoral and genetic aspects of thyroid autoimmunity. *Clin. in End. and Met.*, 4:267-285, 1975
8. Doniach D., Roitt I.M.: Autoimmunity in Hoshimoto's disease and its implications. *Jour. of Clin. End. and Met.*, 17:1293-1304, 1957
9. Fahey J.L., Goodman H.: Antibody activity in six classes of human immunoglobulins. *Science*, 143:588-590, 1964
10. Fragaens A.J., Johnsson J.: Distribution of organ antibodies over the surface of thyroid cells as examined by the immunofluorescence test. *Immunology*, 18:413-416, 1970
11. Fudenberg H.H., Stites D.P., Caldwell J.L., Wells J.V.: *Basic and Clinical Immunology*, Lange, 3-13, 15-31, 1976
12. Glynne A., Thomson J.A.: Serum immunoglobulin levels in thyroid disease. *Clin. Exp. Immunology*, 12:71-78, 1972
13. Goodman H.C., Exum E.D., Robbins J.: Radioimmuno-electrophoresis of thyroid antigens and antithyroglobulin antibodies in clinical and experimental thyroiditis. *J. Immunology*, 92:843, 1964
14. Green W.L.: Humoral and genetic factors in thyrotoxic Graves disease and neonatal thyrotoxicosis. *JAMA*, 235, 14:1449-1450, 1976
15. Herle A.J., Uller R.P., Matthews N.L., Brown J.: Radioimmunoassay for measurement of thyroglobulin in human serum. *J. of Clin. Investigation*, 52:1320-1327, 1973
16. Holborow E.J., Reeves W.G.: *Immunology in Medicine*, 32-34, 82-127, 388-404, 1977
17. Hobbs J.R.: Immunoglobulins in some disease. *Brit. J. Hos. Med.*, 3:669, 1970
18. Irvine W.J.: Autoimmunity in endocrine disease. *Clin. in End. and Met.*, 4:227-499, 1975
19. Ivan R.: *Temel İmmünoloji (Terc. Prof.Dr. A. Müftüoğlu)*, 1978
20. Kendall-Taylor P.: LATS and human-specific thyroid sticulator: Their relation to Graves' disease. *Clin. in End. and Met.*, 4:319-339, 1975
21. Kim J.H., Yamakido M., Yokoyama M, et al.: Thyroid disease and

- immunglobulin levels. *Hawai Med. J.*, 29:205-208, 1970
22. Knox A.J.S., Von Westarp C., Row V.V., Volpé R.: Thyroid antigen stimulates lymphocytes from patients with Graves' disease to produce thyroid stimulating immunglobulin (TSI). *J. of Clin. End. and Met.*, 43:330-337, 1976b
 23. Kriss J.P.: Inactivation of long-acting thyroid stimulator (LATS) by anti-kappa and anti-lambda antisera. *J. of Clin. End. and Met.*, 28:1440-1444, 1968
 24. Kriss J.P., Pleshakov V., Chien J.R.: Isolating and identification of the long-acting thyroid stimulator and its relation to hyperthyroidism and circumscribed pretibial myxedema. *J. of Clin. End. and Met.*, 24:1005-1028, 1964
 25. Mahaux J.E., Chamla-Soumenkoff J., Delcourt R., Nagel N., Levin S.: The effect of triiodothyronine on cervical lymphoid structures thyroid activity, IgG and IgM level and exophthalmos in Graves disease. *Acta End.* 61:400-406, 1969
 26. Mancini G., Carbonara A.O., Hereman J.F.: *Immunochemistry*. Pergamon press, 2:235-254, 1965
 27. Major P.W., Munro D.S.: Observations on the stimulation of thyroid function in mice by the injection of serum from normal subjects and from patients with thyroid disorders. *Clin. Science*, 23:463-475, 1962
 28. McKenzie J.M.: Humoral factors in the pathogenesis of Graves' disease. *Physiological Reviews*, 48:252-310, 1968
 29. McKenzie J.M.: Does LATS cause hyperthyroidism in Graves' disease. *Metabolism*, 21:883-894, 1972
 30. McKenzie J.M., Zakarija M.: Heterologous effects of human thyroid stimulating IgG. *Proceeding of the Uth International Congress of Endocrinology. Hamburg, Germany, July, 18-24 (Abstract 1968)*
 31. Mori T., Kriss J.P.: Measurement by competitive binding radioassay of serum antimicrosomal and anti-thyroglobulin antibodies in Graves disease and other thyroid disorders. *J. of Clin. End. and Met.*, 33:688-698, 1971
 32. Mukhtar E.D., Smith B.R., Pyle G.A., Hall R., Vice R.: Relation

- of thyroid stimulating immunoglobulins to thyroid function and effects of surgery radioiodine and antithyroid drugs. *Lancet*, *i*:713-715, 1975
33. Owen C.A.Jr.: A review of autoimmunization in Hoshimotos' disease. *J. of Clin. End. and Met.*, *18*:1015-1023, 1958
 34. Pinchera A., Mariotti S., Vitti P., Fenzi G.F., Grasso L., Pacini F., Bashieri L., Stanburg J.B.: Studies of the nature of thyroid antigens involved in thyroid autoimmune disorders. In *Thyroid Research (Ed)*, 1976
 35. Robert Volpé: *Humoral Immunity, Clinics in Endocrinology and Metabolism*, *7*:1, 1978
 36. Roitt I.M., Doniach D., Campbell P.N., Hudson R.V.: Auto-antibodies in Hoshimoto's disease (lymphadenoid goitre). *Lancet*, *ii*:820-821, 1956
 37. Roitt I.M., Torrigiani G.: Identification and estimation of undergraded thyroglobulin in human serum. *Endocrinology*, *81*:421-429, 1967
 38. Smith B.R., Hall R.: Thyroid stimulating immunoglobulins in Graves' disease. *Lancet*, *ii*:427-430, 1974
 39. Stacheli V., Valloton M.B., Burger A.: Detection of human anti-thyroxin and anti-triiodothyronin antibodies in different thyroid conditions. *J. of Clin. End. and Met.*, *41*:669-675, 1975
 40. Torrigiani G., Roitt I.M.: Sedimentation characteristics of human thyroid autoantibodies. *Immunology*, *6*:73, 1963
 41. Volpé R., Edmonds M., Laurki L., Clark P.V., Row V.V.: The pathogenesis of Graves' disease: A disorder of delayed hypersensitivity. *Mayo Clinic Proceeding*, *47*:824-834, 1972
 42. Volpé R., Farid N.R., Von Westrap C., Row V.V.: The pathogenesis of Graves' disease and Hoshimoto's thyroiditis. *Clinical Endocrinology*, *3*:239-261, 1974
 43. Williams: *Text book of Endocrinology*. 164-165, 1974
 44. *Immünoloji: II. Ulusal Immünoloji Kongresi*, 1975