

**T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI  
ENDOKRİNOLOJİ, METABOLİZMA  
VE BESLENME BİLİM DALI**

**TİROİD HASTALIKLARINDA BETA 2 MİKROGLOBULİN'İN  
TİROİD FONKSİYONLARI, OTOİMMÜNİTE VE NODÜL  
OLUŞUMU İLE İLİŞKİSİ**

**ENDOKRİNOLOJİ, METABOLİZMA VE BESLENME YAN DAL  
UZMANLIK TEZİ**

**DOÇ. DR. SENA YEŞİL**

**İSTANBUL-1996**

## TEŐEKKÜR

Çalıőmalarımda yoğun desteğini gördüğüm sayın Prof. Dr. Uğur Ülkü'ye, bu tez çalıőmasının yürütölmesi dahil her konuda bana sonsuz yardımcı olan ve birlikte çalıőmaktan onur duyduğum sayın hocam Prof. Dr. H. Hüsrev Hatemi'ye ilgi ve değerli desteklerinden dolayı sayın Prof. Dr. Üstün Korugan, Prof.Dr. Nazif Bağrıaçık ve Prof. Dr. Sadi Gündoğdu'ya teőekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

	SAYFA
Giriş ve Genel Bilgi.....	1-13
Materyal ve Metod.....	14-16
Sonuçlar.....	17-21
Tartışma.....	22-24
Özet.....	25
Kaynaklar.....	26-32

## GİRİŞ VE GENEL BİLGİ

Tiroid otoimmünitesi 3 ana klinik tablo ile belirlenir: Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı ve Graves oftalmopatisi. Bütün bu hastalıklar tiroisitler, tiroid reseptörleri ve enzimlerine karşı antikor oluşumu ve bunun getirdiği tiroid fonksiyon değişiklikleri ile gider.

Hashimoto hastalığı tiroidin hayat boyu devam eden kronik tiroidit veya otoimmün tiroidit diye de adlandırılan hastalıdır. Özellikle kadınlarda ve 30-60 yaş arasında artmış olarak gözlenir. Çoğu hastada artmış antimikrozomal ve antitiroid antikorlarla seyrederek, nadiren seronegatif Hashimoto da bildirilmiştir (1). Hastalıkta antimikrozomal antikorların sitotoksik etkisi ve lenfositik infiltrasyon humoral ve hücrel immünitenin beraber Hashimoto patogenezinde yer aldığını düşündürmektedir. Lenfositik tiroidit muhtemelen doku hasarı ve uyanan otoimmün cevabı takiben ortaya çıkar. Tiroisitlerin doku hasarı sonrası HLA-DR ekspresyonu otoimmün yanıtın sürüp gitmesine neden olabilir.

Otoimmün tiroidit hastalığının seyrine göre 4 alt gruba ayrılabilir. Erken dönemde hastalarda sadece antitiroid antikorlar pozitif bulunur. Bu döneme subklinik otoimmün tiroidit dönemi denebilir. Hastalık ilerledikçe sert, diffüz, küçük veya orta büyüklükte guatr meydana gelir. Bu döneme kronik otoimmün tiroidit dönemi denebilir. Bu dönemde tiroid fonksiyonları ötiroididen tirotoksikozaya kadar değişken olabilir. Hastalık daha ilerleyince daha büyük ve sert bir guatr meydana gelir: Bu dönem klasik veya guatr'lı Hashimoto hastalığı olarak adlandırılır. Eğer sitotoksik otoimmün bir reaksiyon egemen ise sonunda hastalarda hipotiroidiyle beraber atrofik tiroidit oluşur. Bu da Hashimoto hastalığının son dönemidir (2).

Hashimoto hastalığında antimikrozomal antikorlar % 95, antitiroglobulin antikorlar ise % 60 oranında görülmüştür (1). HLA DR3 guatr'sız, HLA DR5 ise guatrla giden Hashimoto tiroiditinde daha sık rastlanan doku tipleridir. Ancak

gerek Hashimoto, gerekse Graves hastalığında HLA ile kesin direkt ilişki yoktur (3).

Normal popülasyonda antitiroid mikrozomal antikorlar erişkin kadınların % 10'u ve erkeklerin % 5.3'ünde saptanır. Bu antitiroid antikor pozitif kadınların ve erkeklerin boyunları dikkatle muayene edildiğinde % 32 kadın ve % 4.8 erkekte küçük guatr saptanabilir. Gene bu kadınların yarısında doğum sonrası geçici tiroid disfonksiyonu meydana gelir. Yani normal popülasyonda 10 ile 30 arası erişkin kadından birinde otoimmün tiroidit mevcuttur (2). Çok hassas yöntemlerle çocukların % 8, erişkin kadınların % 34'ünde pozitiflik bildiren çalışmalar vardır (4). Klinik olarak tiroid hastalığı bulunmayanlarda antikorların patojenik olan antikordardan farkı olup olmadığı kesin ayırdedilmemiştir (4). Ancak patojenikler İgG yapısında, sağlıklı kişilerdekiler düşük afiniteli ve İgM yapısında olabilir (5).

Graves hastalığı özellikle genç kadınlarda diffüz guatr ile seyreden hipertiroidinin sıklıkla nedenidir. Anti TSH reseptör antikor yapımı ile seyreder. Bu hastalıkta antitiroglobulin antikorlara % 18-25, antimikrozomal antikorlara ise % 60-85 oranında rastlanır (1).

Graves oftalmopatisi etiolojisi kesin olmayan sıklıkla Graves hastalığı veya pretibial miksödem ile seyreden bir otoimmün olaydır. Retroorbital yağ dokusu, bağ doku, ekstraoküler kaslar ve göz tutulumu sözkonusudur. Graves hastalarının % 25-50'sinde radyolojik olarak, %10-20'sinde klinik olarak gözlenir. HLA DR3 çoğu hastada mevcuttur. % 35 hastada önce orbitopati, % 41 hastada önce hipertiroidi, % 24 hastada iki olay beraber ortaya çıkar. % 81 hastada hipertiroidi tanısından 18 ay önce veya sonra gözlenir. Orbita kapsamının antijen ekspresyonu sonrası sekonder inflamasyon ve fibrozisi esas rolü oynar (1). Postpartum tiroiditin de otoimmün sebepli olması kuvvetle muhtemeldir (6). Bu hastalarda da geçici veya kalıcı süre ile tiroid otoantikorları vardır.

## **OTOİMMÜN TİROİDİTTE PATOLOJİ:**

Normal foliküler yapının yerini lenfositik ve plazmositik hücre infiltrasyonu alır. Tiroid folikülleri izole veya küçük gruplar halinde atrofik dururlar. Bazı folikül epitel hücreleri eozinofilik granüler sitoplazmalı Askanazi hücrelerine dönüşürler. Bu hücreler muhtemelen epitel hücre hasarını gösterir ve başka tiroid hastalıklarında da bulunurlar. İnterstitiel dokuda fibrozis ve lenfositik infiltrasyon meydana gelir.

Fokal tiroidit: Hashimoto hastalığının hafif tipidir. Normal tiroid dokusunun yıkımı hafiftir ve lenfositler parçalanmış foliküller ve interstitiumu fokal infiltre ederler. Birçok folikül sağlam kalır. Değişik tiroid hastalıklarında fokal tiroidit sıktır. Subklinik otoimmün tiroiditte de genellikle bu tip tiroidit gözlenir.

Sessiz tiroidit : Kronik tiroidite benzer histolojisi vardır. Fibrozis az olabilir. Subakut tiroiditten farklı olarak granülamatöz reaksiyon yoktur. Akut inflamasyon bitince histoloji düzelir, iyi korunmuş tiroid folikülleri ve hafif fokal lenfosit infiltrasyonu kalır (2).

## **OTOİMMÜN BOZUKLUKLAR:**

Otoimmün tiroidit tiroid antijenlerine self tolerans bozukluğundan meydana gelebilir. İmmünolojik self toleransın, perinatal dönemde olgunlaşmamış lenfositler self antijenlerle karşılaşınca oluştuğu düşünülmektedir. Bu dönemdeki bir normal dışı durum self toleransı engelleyip otoimmün tiroidite neden olur. Tiroide özgü supresör T hücre anormalliği immün regülasyonda kısmi defekte neden olur. Bu olay tiroide özgü helper T hücre regülasyonunu etkileyebilir. Başka çevresel faktörlerin de rolü olabilir (interferon tedavisi, iyod, stres,östrojenler). Self antijen değişmesi, self antijeni taklit eden çevresel antijenlere maruz kalma, poliklonal immün aktivasyon veya self antijenlerin

idiyotip çapraz reaksiyonu self toleransı daha da bozar. Bunlar düşük düzeyde otoimmün tiroiditi arttırırlar. Örneğin enfeksiyon, ilaçlar, veya başka faktörler otoreaktif helper T hücrelerini aktive edebilir bu da tiroide özgü B lenfosit, tiroide özgü sitotoksik T lenfosit, nonspesifik T hücreleri, ‘killer’ hücrelerini aktive edebilir. Bu hücreler ve antitiroid antikolar hedef tiroid epitel hücrelerine saldırır. Lokal gamma interferon uygulaması tiroid hücre yüzeylerinde MHC class II antijen ekspresyonuna neden olabilir. Bu da otoimmün reaksiyonu, supresör T hücre aktivasyonu veya helper T hücre fonksiyonunu tiroide inhibe ederek başlatabilir. Ancak aberran MHC class II antijen ekspresyonunun otoimmüniteyi ortaya çıkardığı da iddia edilmektedir (2,5,7,8,9).

#### **TİROİD ANTİJENLERİNE ANTİKORLAR:**

**TİROGLOBULİN (Tg):** 670.000 Da moleküler ağırlıklı bir glikoproteindir. Bu antijene patolojik durumda oluşan antikolar İgG yapısındadır. Serum antiTg antikor konsantrasyonları genellikle hemaglutinasyon (TGHA) veya partikül aglutinasyon (TGPA) tekniği ile ölçülür. Hashimoto hastalığında. TGHA pozitifliği % 56, Graves hastalığında % 29’dur. Bu oranlar antimikrozomal antikor titrelerinden düşüktür, ancak daha duyarlı RAİ ile TGHA negatif Hashimoto’luların % 70’i pozitif anti Tg antikor titresi göstermiştir. Graves hastalığının RAİ ile tedavisinden sonra anti-Tg antikor titresi yükselebilir (10).

Anti-Tg antikolar tiroid kanseri gibi non-otoimmün durumlarda da yükselebilir (11).

**TİROİD PEROKSİDAZ (TPO):** Mikrozomal antikolar tiroid peroksidaz antikolarla etki bakımından eşit glikoproteinlerdir. TPO 107.000 Da ağırlıklı bir glikoproteindir. Mikrozomal antijen hücre yüzeyinde yer alır. Anti-TPO antikolar esas mikrozoma, çok düşük oranda mikrozomal fraksiyon içinde yer

alan tiroglobulin ve diğer proteinlere karşı oluşur. Poliklonaldır ve tüm İg gruplarında olabilir (5).Komplemana bağlı sitotoksitede rol alır.Hücre ölümüyle ve tiroid operasyonu sırasında salınır (12). Otoimmün tiroid hastalığı sırasında hem tiroid içi hem dışı kompartmanlarda anti-TPO antikor meydana gelir. Pozitif serum anti-TPO antikorlar daima tiroidin lenfositik infiltrasyonuna eşlik eder.Aktive olmuş B lenfositleri aktif otoimmün hastalıklı kişinin kanında ve tiroidinde bol miktarda bulunur. Periferal kan lenfositleri antimikrozomal antikor salgılayabilir.

Graves hastalığında % 60-85, Hashimoto'da % 90 seropozitiflik vardır (4). Titrelerin normal insanlardaki düzeylerden hastalıklıların düzeyine çıkmasının nedenleri kesin olmamakla birlikte bazı HLA genetik yapıları, immunoglobulin yapıları,virus veya çevre patojenlerle çapraz reaksiyon, stres, supresör hücre fonksiyon bozukluğu, veya enfeksiyonlarla eşzamanlı yükselmiş dolaşan İL-2 veya interferona maruz kalma sebep olabilir. Anti-TPO titresi Hashimoto tiroiditinin ağırlığına paraleldir. Hashimoto'lu anneden pasif olarak fetusa geçen bu antikorlar fetusun tiroid fonksiyonunu etkilememektedir (2).

Klinikçe aşikar otoimmün tiroid hastalığında immünglobülinler nadiren İgM veya İgA olabilir ama genellikle İgG sınıfındandır. Kompleman fikse eden, dolayısıyla tiroid foliküler hücrelerini yıkan özelliğe sahiptir.Tiroglobulin antikoruna ile çapraz reaksiyona girebilir.

Anti-TPO antikor düzeyleri Graves hastalığının tıbbi tedavisi sırasında azalır , RAİ tedavisi sonrası artar ve postop ve post RAİ hipotiroidi gelişmesi ile ilişkilidirler (13). Primer tiroid yetmezliğinde genellikle yıllarca stabil kalıp sonra giderek azalır. Gebelerde bulunması postpartum geçici tirotoksikoz veya hipotiroidi ile ilişkilidir. Graves hastalığında mevcut olmamaları tıbbi tedavi sonrası nüks olasılığını arttırır. (4). Hashimoto tiroiditinde genellikle tedaviye rağmen antikor titreleri azalmayabilir (14).



Tiroid antikorları ile artmış TSH düzeyleri arasında yakın ilişki vardır(15), keza anti M düzeyleri ile tiroidin lenfositik infiltrasyonu da orantılıdır (6). Ancak titrelerle tiroid fonksiyonu doğru orantılı değildir (6).

Subakut tiroiditte %50 hastada bir süre tiroid antikorları pozitif olabilir (14).

Tiroid antikorlarının negatif olması, otoimmün tiroid hastalığını zorunlu olarak yok saydırmaz (14).

Anti -TPO antikorlar anti Tg negatif hastalarda da pozitif olabilir, bu nedenle otoimmün tiroid hastalığı tanısı için daha önemlidirler (16).

Yurdumuzda yapılan bir çalışmada anti M antikör oranı diffüz endemik guatr'da % 11.2, nodüler endemik guatr'da % 12.2, anti Tg antikör oranı da aynı gruplarda sırası ile % 3.5 ve % 3.7 bulunmuştur (17). Bir diğer çalışmada ise antiM antikörlere % 4.3, anti Tg antikörlere % 6.8 ötiroid diffüz guatr hastasında rastlanmıştır (18).

Anti Tg ve TPO antikörlerin erkekte penetransı düşük olmak üzere kadın ve erkekte otozomal dominant geçtiği bilinmektedir (5,6).

**TSH RESEPTÖRÜ:** Otoimmün tiroiditte TSH reseptörüne karşı antikörlerin stimulan tipleri (TS Ab) Graves hastalığındaki hipertiroididen, TSH stimülasyon blokan antikörler (TSBAB) da atrofik hipotiroididen sorumludur. TSH ve TSH reseptör antikörleri değişik afinitelerle aynı bölgeye bağlanabilirler. TSH reseptör (TSH-R) antikörler radioreseptör assay ile ölçülür (2). Söz konusu antikörler tiroidde sentezlenir ve IgG yapısındadır (3).

Gebeliğin son üçtebirinde annede yüksek titrelerde TSAb neonatal Graves'i düşündürür(6). TSH blokan antikörler ise yenidoğanda geçici hipotiroidi ve erişkinde tiroid yetmezliğine neden olur (6).

Hipertiroidinin tedavi ile hipotiroid duruma dönüşmesi genellikle TSH reseptör antikor titresini etkilemez. TSH reseptör antikorlarına tedavi edilmemiş Graves'de % 95 oranında rastlanabilir (3). Tanı sırasında her iki grup antikoru negatif hastalar da vardır (19). Bu antikoru negatif olduğu hastalarda lenfosit infiltrasyonunun daha belirgin olduğu, tiroid stimülasyonunun az olduğu gözlenmiştir (3).

Otoimmün tiroid hastaları otoantikor titre değişikliklerine göre hipertiroididen hipotiroidiye veya ters yönde değişiklikler gösterebilir (6,20).

Graves hastalarında hem tiroid stimulan hem de TSH bağlanmasını engelleyici antikorların beraber olduğu düşünülür, ve 2. grup antikoru azlığı daha hafif klinik seyri gösterebilmektedir.

**TİROİD HORMONLARI:** Otoimmün veya diğer tiroid hastalarında bazen T3 veya T4'e antikorlar bulunur. Primer hipotiroidililerin % 24-35'inde görülürler ki bunların çoğunda anti Tg yüksek titrelerdedir (5). Bunların patojenik önemi bilinmemektedir ve bu kişilerde tiroid glandı serbest hormon düzeylerini koruyacak kadar tiroid hormonu yapıyorsa önemli değildirler. Bu antikorlar, klinikte T3 ve T4 düzeyleri ile girişim yapabilirler. Bu durum kullanılan yöntemle bağlıdır ve TSH ile uyumsuz yüksek veya düşük hormon düzeyleri saptanabilir. Sağlıklı popülasyonda hem anti T3 hem anti T4 antikorlara beraber rastlanmamıştır ve ikisinden birinin bulunma ihtimali % 1.8'dir (21).

**DİĞER ANTİJENLER:** Bazı Graves ve Hashimoto hastalarında anti-bovine-TSH otoantikorları saptanır. Patogenetik önemleri belirsizdir. Graves'de anti TSH reseptör antikorlara karşı anti idiopatik antikorlardır. TSH reseptör antikorları (TRAB) ölçümü ile girişim yaparak anormal yüksek veya negatif titrelerle neden olabilirler. Tiroidin diğer komponentlerine karşı da otoantikorlar bildirilmiştir. Kolloid antijene karşı tiroglobulinden farklı antikorlar mevcuttur.

Hücre yüzey antijenine antikorlar olabilir. Büyümeyi stimüle ve bloke eden immünglobulinler (İg) vardır. Bazı endemik veya sporadik guatrlarda da büyüme arttıran antikorlar bildirilmiştir (22). Aynı antikorlar Hashimoto hastalarındaki guatr nedeni olabilir. Büyümeyi engelleyen antikorlar primer miksödemde bulunabilir ve tiroid atrofisine neden olabilir. Bu antikorlar TSH reseptörüne bağlanmaz ve adenilat siklazı aktive etmezler. Ancak tanı metodlarındaki yetersizlik nedeniyle bu antikor mevcudiyetiyle ilgili yeterli delil yoktur (2).

Diğer hücresel komponentlere de otoantikorlar olabilir. Otoimmün tiroiditte bazen anti DNA ve ANA antikorlar bulunabilir. ANA artışı bu hastalarda genellikle daha düşük düzeylerde ve diffüz tiptedir ve antitiroid antikor titreleri ile paralellik göstermez (23). Bu hastalarda supresör hücrelerin az oluşu ve oluşan sitokinler otoantikor oluşum yollarını etkiliyor olabilir. Anti - ss DNA antikorlar Hashimoto'lularda doğum sonrası alevlenmede artar. Bir çalışmada 31 otoimmün tiroid hastasından 17'sinde İgG veya İgM tipi antikardiolipin otoantikora rastlanmıştır ancak 5 yıl izlemde hastaların hiçbirinde antifosfolipid sendrom gelişmemiştir (24). Tubulin, calmodulin gibi sitoplazmik komponentlere antikorlar gözlenmiştir. Gangliozidlere antikorlar gözlenmiştir. Diğer organlara antikorlar sıktır (adacık hücresi, adrenal korteks, gastrik mukoza, paratiroid). Pernisyöz anemide anti TPO %50 üzerinde bulunabilmektedir (25).

Normal tiroid fonksiyonu olan, fakat başka bir otoimmün hastalığı olanlarda da tiroid otoantikorlarına rastlanabilir (26). Örneğin SLE'de anti Tg ve anti TPO antikorlar, kontrol grubunun iki misli bulunmuştur (27).

### **SİTOTOKSİK İMMÜN REAKSİYON:**

Hashimoto'lu hastalarda hipotiroidide sitotoksik immün reaksiyon rol oynar. Komplemana bağımlı sitotoksik antikorlar Hashimoto'lu hastaların hemen tümünün serumunda vardır ve mikrozomal antikora idantik oldukları

düşünülmektedir. Ancak bu antikorlar sağlam tiroid hücrelerini etkilememekte, bu nedenle Hashimoto'lu anneden pasif plasental geçiş ile neonatal tiroid fonksiyonları etkilenmemektedir. K hücrelerinin antikor kaplı hedef hücreleri öldürme potansiyeli vardır (antibody dependent cell mediated toxicity -ADCC) ve Hashimoto'lu hasta serumunda ADCC aktivitesi saptanmıştır. Sitotoksik etki mikrozomal antikor titreleri ile ilişkili olup K hücrelerinin sayısı otoimmün tiroid hastalarında serum tiroid hormon düzeyleri ile ters orantılıdır. Yani, artmış K hücresi ve ADCC aktivitesi otoimmün tiroid hastalığında azalmış tiroid fonksiyonu nedeni olabilir.

Natural killer (NK) hücreler önceden duyarlılaştırma olmadan hedef hücrelere sitotoksisite gösterirler ve nonfagositiktirler. NK hücreleri heterojendir. NK/K hücrelerinin hem NK hücre aktivitesi hem ADCC'yi ayarlaması olasıdır. Hashimoto ve Graves hastalığında periferik NK hücre aktivitesi artmıştır ve doğum sonrası alevlenir.

Tümör nekrozis faktör (TNF-B) NK sitotoksisitesinde önemli bir mediatördür ve Hashimoto'luların tiroid antijenle stimüle edilmiş lenfositlerinden salgılanırlar. Özellikle Hashimoto hastalığının hipotiroidiye progresyonunda NK/K hücre sitotoksisitesi rol alabilir. Hashimoto'luların tiroid infiltratlarındaki T hücre klonu NK aktiviteli CD8+ T lenfositlerin öncüleridir ve tiroide doku hasarından sorumlu olabilir (2).

### **HÜCRESEL ANOMALİLER:**

Otoimmün tiroiditte pekçok hücre popülasyon bozuklukları olur. Bazısı spesifik tiroid otoimmünitesi, bazısı tiroid disfonksiyonu, bazısı genel otoimmüniteyle ilgili olabilir. Otoimmün tiroid hastalıklarında HLA-DR moleküllerinin tiroisitlerde aberran ekspresyonu sözkonusudur. Bu olay tiroid otoimmünitesini başlatabilir veya koruyucu olabilir. Gene aynı hastalık grubunda

tiroid hücreleri çeşitli sitokinler yapar (İL 1, İL 6, TNF-B) . Bu da lenfositik cevapları etkiler.

Genelde Hashimoto tiroiditinde T hücreleri B hücrelerinden fazladır (2). Gamma interferon ve İL2 salgılayan ve tiroid antijenleri ile stimüle olunca proliferen olan T hücreleri artmıştır . Aktive T hücreleri (HLA DR+CD3+) artmış ve normal T alfa beta hücreleri azalmıştır.. Hashimoto alevlenmesinde CD8+ hücreleri ve alışılmamış alt gruplar azalırken CD4+CD8+ hücreleri tirotoksik dönemde artar. CD5+ hücreleri antikor oluşturabilir, immünoregülatuar fonksiyonları vardır ve özellikle Graves'de artar. NK/K hücreleri (CD57+) Hashimoto alevlenmesinde de artar. Otoimmün hipotiroidi ve tedavisiz Graves hastalığında CD8+ belirgin azalır(28,29). CD254 ve CD45RA+ helper hücreleri gerek Hashimoto, gerekse Graves hastalığında artmıştır (28).

### **SİTOKİNLER:**

Gamma interferon (İFN) T ve NK hücrelerinde yapılır. HLA class I ve II 'nin tiroisitlerde ekspresyonunu artırır. Tiroglobulini azaltır. TSH'ye tiroid hormon cevabını azaltır. Tiroisitlerde morfolojik değişiklik yapar. B hücre proliferasyonu ve NK hücre aktivasyonu yapar.

TNF alfa monositlerde yapılır. Sitotoksik ve sitostatiktir. Tiroisitlerde HLA class I antijen ekspresyonu yapar. HLA class II antijen ekspresyonuna yardımcı olur.

İL1 ve 6 tiroisit ve lenfositlerde yapılır. Lenfokin salınımını artırır. B hücrelerini stimüle eder. Tiroisit proliferasyonunu artırır (2).

İFN ve TNF TSH ile tiroidin stimüle olarak büyümesini engellerler (6).

Tiroid epitel hücreleri İL 1 ve İL 6 ile İGF II salgılayabilir (6).

## **BETA 2 MİKROGLOBULİN (B2M):**

11.800 Da ağırlıkta MHC class I hafif zincir komponentidir ve bütün memeli hücrelerinde hücre yüzeyinde bulunur. Tek bir nonglikozile polipeptid zinciri içinde 99 amino asit artığından oluşur. İdrar ve plazmada serbest monomer olarak da bulunabilir. Değişik hücre grupları serbest B2M yapabilir ve interferon, mitojenler, endotoksinler, ve büyüme faktörleri gibi değişik sinyallerle B2M içeren HLA class I ekspresyonu gerçekleşebilir. Her ne kadar B2M, HLA molekülünün antijenik kısmını oluşturmazsa da class I moleküllerinin işlenmesi ve ekspresyonu için gereklidir ve bir hücrede konjenital olarak B2M yoksa class I antijenik determinantlar ifade edilemez (30). Class I antijenler sitotoksik T hücrelerince hedef dokunun tanınım yokedilmesini belirlerler. Antijenik peptidi CD8+(genellikle sitotoksik) T hücrelerine sunarlar (31,32,33). Deney hayvanlarında MHC class I ekspresyonundaki değişiklikler lokal tümör büyümesi ve metastazı etkiler (34).

B2M normalde glomerüllerde filtre edilir ve proximal tubuli hücrelerinde geri emilerek parçalanır

Tek katabolize olduğu yer böbrektir ve amino asitlere kadar parçalanır. Böbrek yetmezliğinde özellikle karpal tünel, sinovial membranlar, uzun kemiklerin uçlarında amiloid birikimine neden olur . Sonuçta karpal tünel sendromu, kemik kistleri ve destrüktif artropati meydana gelir. Hemodializ membranları komplemanı aktive ederek granülositlerden yapımını hızlandırabilir, ancak esas olarak böbrek klirensi düştüğü için arttığı düşünülmektedir. Nadiren, dializ öncesi de amiloidoz oluşabilir (35,36,37). Böbrek transplant hastalarında da B2M takibi anlamlıdır (38).

HLA class I molekülü 44.000 molekül ağırlıklı bir glikoprotein ağır zinciri ve B2 M'den meydana gelir. B2M HLA kompleksi değil, 15. kromozom geni tarafından kodlanır (32,37). B2M İgG'nin sabit bölgesine benzer yapıdadır ve

class I molekülünün immünoglobulin süpergen ailesine ait olduğunu gösterir. MHC sistemi ile immünoglobulin sistemi arasında bir bağ oluşturur (39).

İdrar B2M erken renal tubuler disfonksiyonu göstermede kullanılır. İlk kez Wilson hastalarının idrarında izole edilmiştir. Daha sonra kronik kadmiyum zehirlenmesinde tubuler atılımının arttığı dikkati çekmiştir. Mesanede 5.5'un altındaki pH değerlerinde parçalanabilmektedir. Bu nedenle idrar toplanmadan 8 saat önce bikarbonat verilmesi önerilmiştir. Klirensini kolayca tahmin etmek mümkün olduğu için değerini korumuştur (40).

Serum B2M düzeyleri uzun dönemde diabetes mellitusun kronik komplikasyonlarının göstergeleri arasındadır. İskemik kalp hastalığı, diabetik retinopati veya nefropatisi olan gruplarda olmayanlara göre yüksek saptanmıştır (41,42).

Normal erişkinde günlük B2M yapımı 150-200 mg' dır. Plazma düzeyleri ortalama 2mg/lt civarındadır, ancak kronik üremide 60 misli artabilir. Dolaşımdaki B2M'nin ana kaynağı immün sistem ve hepatositlerdir (37). Süt gibi çeşitli vücut sıvılarında da bulunur (43). Sjögren sendromunda tükürük düzeyleri anlamlı farklılık gösterir (44). Romatoid artritte sinovia sıvısında, beyin tümör ve enfeksiyonlarında BOS'ta B2M değişiklikleri gözlenir (44).

B2M lenfoma ve myelom gibi bazı malignitelere de yükselir. Lenfositik lenfomalı hastaların evrelendirilmesi ve prognozunun belirlenmesinde ve tümör kitlesi göstergesi olarak yararlı olabilir. 3mg/lt'nin altında B2M düzeylerinin bu tip hastalarda tedaviye yanıtının daha iyi olduğu düşünülmektedir (45). Kolon, meme, prostat kanserlerinde orta veya ileri derecede B2M yüksekliklerine rastlanmaktadır. Küçük hücreli akciğer kanserinde class I HLA antijenleri ekspresyonu belirgin azalmakta, dolayısıyla B2M, bu kanserin diğer akciğer kanserlerinden ayırıcı tanısında kullanılabilir (46).

HIV pozitif hastalarda yüksek B2M kötü prognoz göstergesidir (38,44).

Son yıllarda kemik kökenli büyüme faktörünün amino asit sıralaması ile B2M'nin idantik olduğu anlaşılmıştır. B2M'nin kemik kültürlerde DNA sentezi, kemik kollajeni, osteoklastik aktivitenin sentezini arttırdığı ve kemik metabolizmasını düzenlediği gösterilmiştir. B2M Paget hastalığında yüksek bulunmuştur. Tedavi edilmemiş osteoporozda tedavi edilmişlere göre anlamlı yüksek bulunmuştur (47,48).

B2M'nin hipertiroidide de yükseldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (49,50,51,52). Bu çalışmamızda değişik tiroid hasta grupları arasında otoantikolar, tiroid hormon düzeyleri, nodül oluşumu ve B2M düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. B2M'nin otoimmüniteye, hastalık süresi ve nodül oluşumuna ve tiroid disfonksiyonunun cinsine göre özellik gösterip göstermediği değerlendirilmiştir.





## MATERYAL VE METOD

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi endokrinoloji polikliniğine Ekim 1995-Şubat 1996 tarihleri arasında başvuran 145'i kadın, 12'si erkek 157 tiroid hastası alınmıştır. Hastaların yaş ortalamaları 40'tır ( 13-75). Hastaların öyküleri alınıp fizik muayeneleri yapıldıktan sonra tiroid bakısı, tiroid otoantikörleri, tiroid fonksiyon testleri, tiroid ultrasonografi ve sintigrafi bulguları ile serum beta 2 mikroglobulin (B2M) düzeyleri kaydedilmiştir.

B2M düzeyini yükseltebilecek hastalıkları olan hastalar (komplikeasyonlu diabetes mellitus, amiloidoz, lenfoma, böbrek hastalığı, Paget, solid tümör, enfeksiyon) çalışma dışı bırakılmıştır.

Hastalar ilk başvurularındaki klinik ve laboratuvar özelliklerine göre 3 ana gruba ayrılmıştır:

Hipertiroidi (HE), hipotiroidi (HO), ötiroidi (Ö). Daha sonra bu gruplar kendi içlerinde alt gruplara bölünmüştür:

### ***HİPERTİROİDİ ALT GRUPLARI:*** (Toplam 53 hasta)

Hipertiroidili nodüler guatrı olanlar (HE-N)	: 29 hasta
Hipertiroidili diffüz guatrı olanlar (HE-D)	: 24 hasta
Hipertiroidili tiroid otoantikoru pozitif grup (HE Ab+)	: 20 hasta
Hipertiroidili otoantikoru negatif grup (HE Ab-)	: 33 hasta
Hipertiroidi olarak gelen ve tedavi görmemiş veya nüks grup (HE I)	: 27 hasta
Hipertiroidi olarak gelen, tedavi ile ötiroid grup (HE II)	: 18 hasta
Hipertiroidi olarak gelen tedavi sonrası hipotiroid grup (HEIII)	: 8 hasta

***HİPOTİROİDİ ALT GRUPLARI:*** (Toplam 30 hasta)

İdiopatik hipotiroidisi ve nodülü olanlar (idHO-N)	: 10 hasta
İdiopatik hipotiroidisi ve diffüz guatrı olanlar (idHO-D)	: 10 hasta
Postoperatif hipotiroidisi olanlar (HO-P)	: 10 hasta
Tüm nodüllü hipotiroidiler (HO-N)	:20 hasta
Tüm diffüz guatrlı hipotiroidiler (HO-D)	:10 hasta
Hipotiroidili tiroid otoantikoru pozitif grup (HO Ab+)	:20 hasta
Hipotiroidili otoantikoru negatif grup (HO Ab-)	:10 hasta

***ÖTİROİDİ ALT GRUPLARI:*** (Toplam 74 hasta)

Ötiroid nodüler guatr grubu (Ö-N)	: 42 hasta
Ötiroid diffüz guatr grubu (Ö-D)	: 32 hasta
Ötiroid tiroid otontikoru pozitif grup (Ö Ab+)	:14 hasta
Ötiroid tiroid otoantikoru negatif grup (Ö Ab-)	:60 hasta

T3,T4,TSH Ciba Corning Diagnostic Corp. (Medfield, MA)'nın kiti ile 2 yönlü kemiluminometrik (sandviç) yöntem ile ölçülmüştür.

Tiroid otoantikoları Thymune M ve T kiti (Murex Diagnostics Ltd, UK) ile hemaglutinasyon inhibisyon yöntemi ile değerlendirilmiştir.

B2M DPC coat a count İRMA yöntemi ile bakılmıştır.(Normali: 1.2-2.5 ng/ml).

İstatistiklerde eşlendirilmemiş student t testi ve korelasyon analizinden yararlanılmıştır.

Antiroid antikor titreleri istatistiksel hesaplar için 10 tabanına göre logaritmik karşılıklarına dönüştürülmüştür (1:200=2, 1:400=2.6, 1:1600=3.2,....1:1638400=6.2 gibi).



## SONUÇLAR:

### B2M sonuçları (ng/ml)

		St. dev.
Tüm B2M:	1.6001	0.4553
Tüm Hipotiroidi B2M:	1.6173	0.3473
Tüm Ötiroid B2M:	1.5236	0.2983
Tüm Hipertiroidi B2M:	1.6994	0.5794

HE I B2M:	1.7991	0.6439
HE II B2M:	1.7194	0.3985
HE III B2M:	1.2143	0.3388
HE -N:	1.8348	0.6213
HE-D:	1.5668	0.4702
HE Ab+:	1.4850	0.3856
HE Ab-:	1.8030	0.6014

id HO-N:	1.8100	0.6740
id HO-D:	1.7350	0.3383
HO-P:	1.4750	0.2417
HO-N:	1.5200	0.3443
HO-D:	1.6650	0.3496
HO Ab+:	1.5300	0.3420
HO Ab-:	1.6450	0.3624

Ö-N:	1.5312	0.2619
Ö D:	1.5001	0.3133
Ö Ab+:	1.4500	0.2442
Ö Ab-:	1.5404	0.3086

Hasta gruplarının ortalama tiroid fonksiyon testi sonuçları:

**HİPERTİROİDİ:**(İlk gelişte hipertiroidi olarak başvuran, tedavi gören ve görmeyenler dahil)

T3: 179 (80-600) ng/dl

T4:10 (2-24.5) ug/dl

TSH:2.68 (0-67)uU/ml

**ÖTİROİDİ:**

T3: 131 ( 60-180) ng/dl

T4: 8.7 (2-12) ug/dl

TSH:1.7 (0.4-5) uU/ml

**HİPOTİROİDİ:**

T3:123 (56-180) ng/dl

T4:7.4 (1.3-12) ug/dl

TSH:19.5 (5.2-75) uU/ml

Veriler istatistik olarak değerlendirildiğinde:

B2M düzeyleri ile T3, T4, TSH, antitiroglobulin antikor (TT), antimikrozomal antikor (TM) düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Tüm hipertiroidililerin B2M'si tüm ötiroidlere göre anlamlı yüksek bulundu ( $p<0.05$ ).

Tüm hipotiroidililerle tüm ötiroidililerin ve tüm hipertiroidililerle tüm hipotiroidililerin B2M'leri arasındaki diğer kıyaslamalarda anlamlı ilişki saptanmadı (HE-HO, HO-Ö karşılaştırması).

HE Ab+ ve Ab-, HO Ab+ ve Ab-, Ö Ab+ ve Ab- gruplar kendi içinde kıyaslandığında sadece hipertiroidi grubunun B2M düzeyleri antikorsuz grupta antikorlu gruba göre anlamlı yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Yani otoimmünite göstergeleri pozitif olmayan hipertiroidililerin B2M değerleri pozitif olanlara göre yüksek saptandı.

HE-N ile HE-D, HO-N ile HO-D, Ö-N ile Ö-D kendi içlerinde kıyaslandığında B2M düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Yani benzer tiroid fonksiyonları gösteren hastalarda nodül mevcudiyetinin B2M'yi etkilemediği gözlemlendi.

HE-N grup ile Ö-N grup kıyaslandığında B2M'nin hipertiroid nodüler guatr'lı grupta ötiroid nodüler guatr'lı gruba göre anlamlı yüksek olduğu saptandı ( $p<0.01$ ).

HE-N grup ile HO-N grup kıyaslandığında hipertiroidili nodüler guatrı olan hastaların B2M değerleri hipotiroid nodüllülere göre anlamlı yüksek bulundu ( $p<0.05$ ).

HO-N grup ile Ö-N grup arasında B2M düzeyleri bakımından anlamlı fark bulunmadı.

Antikor negatif gruplar (hiper,hipo ve ötiroid) kendi aralarında kıyaslandığında sadece hipertiroid antikor negatif grupta ötiroid antikor negatif gruba göre anlamlı B2M yüksekliği saptandı (  $p < 0.01$ ).

Ötiroid diffüz guatr'lı grupla aşağıda verilen grupların B2M kıyaslamalarında Ö-D grubunda B2M hep anlamlı düşük bulundu. ( $p < 0.05$ ):

idHO-N,idHO-D,HE I, HE II. Yani:

Postoperatif hipotiroidi grubu dışındaki nodüler ve diffüz guatr'lı (veya atrofik tiroid'li) hipotiroidi grupları, geliş ve nüks hipertiroidi ile tedavi ile ötiroid olmuş hipertiroidi gruplarının B2M düzeyleri ötiroid diffüz guatr'lılara göre anlamlı yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ).

Tedavi ile hipotiroid olmuş hipertiroid grup (HEIII) ise ötiroid diffüz guatr grubuna göre anlamlı düşük B2M düzeylerine sahipti ( $p < 0.05$ ).

Antikor pozitif gruplar kendi aralarında kıyaslandığında B2M yönünden anlamlı farklılık saptanmadı.

Yani HE Ab+ ile HO Ab+ ve Ö Ab+ gruplar B2M düzeyleri yönünden birbirleriyle kıyaslandığında anlamlı ilişki görülmedi.

Antitiroglobulin antikor ve antimikrozomal antikor ortalamaları ve grup yüzdeleri aşağıdaki şekilde saptandı:

**HİPERTİROİDİ:** Otoantikor pozitifliği %37.7.

TT antikor log. ortalaması: 0.6521 (0-3.7)

TM antikor log. ortalaması:1.1796 (0-5.6)

**HİPOTİROİDİ:** Otoantikor pozitifliği %73.3

TT antikor log . ortalaması:1.3967 (0-3.7)

TM antikor log. ortalaması:2.9267 (1.8-6.8)

**ÖTİROİDİ:** Otoantikor pozitifliği %17.6  
TT antikor ortalaması:0.3060 (0-3.7)  
TM antikor ortalaması :0.5463 (0-6.8)

Hastalar B2M düzeylerine göre 0.9-1.2, 1.2-2, 2-3 ng/dl arası olmak üzere 3 gruba ayrılıp TT, TM düzeyleri karşılaştırıldığında B2M ile anti tiroid antikor düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Hastalardan güvenilir öykü alınabilenler tiroid patolojisinin ilk saptanmasından beri geçen süre açısından B2M düzeyleri ile kıyaslandığında öykünün eskiliği ile B2M düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı, ancak 5-10 yıl arasında öyküsü olanların B2M düzeylerinin daha kısa süre ve daha uzun süre öyküsü olanlara göre daha yüksek olduğu saptandı.



## TARTIŞMA

Hipertiroidide B2M düzeyi yüksekliği bildiren çalışmalar vardır (49,50,51,52). Roiter ve ark. 2 ayrı çalışmada sırası ile 21 ve 31 tedavi görmemiş toksik adenomlu veya Graves'li hipertiroidi hastasının B2M'ini sağlıklı kontrollerle kıyasladıklarında B2M'nin hipertiroidide yükseldiğini belirtmiştir. Çalışmacılar hipertiroidide artmış metabolizmanın bundan sorumlu olabileceğini ileri sürmüşlerdir (49,50). Biz de hastalarımızda hipertiroidili grubun B2M'ini ötiroid gruba göre anlamlı yüksek saptadık.

Fischer ve ark. 24 hipertiroidi hastasını karbimazolden önce ve sonra B2M yönünden değerlendirmişlerdir. Tedavi sonrası B2M düzeylerinin normal veya normale yakın düzeylere indiğini gözlemişlerdir (52). Bizim alışmamızda da B2M düzeyleri tedavi sonrası ötiroid, özellikle de hipotiroid olmuş grupta azalmaktadır. Ötiroid diffüz guatr'lı hastaların B2M sonuçlarına göre tedavi ile hipotiroid olanlar anlamlı düşük, ötiroid olanlar ise anlamlı yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda hipertiroidinin replasman tedavisine ihtiyaç gösterecek kadar tiroid hormon düzeyleri düşmüş grubunda en düşük B2M düzeyleri elde edilmiştir.

Gene Fischer ve ark. 7 hipotiroidi hastasında T4 replasman tedavisi öncesi ve sonrası B2M düzeylerini değerlendirmişler ve tedavi sonrası anlamlı azalma saptamışlardır (52). Çalışmamızda hipotiroid grup hastalarda postoperatif grup dışında idiopatik vakalarda B2M düzeyleri ötiroid diffüz guatr'lılara göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Hipotiroidide ciltte mukopolisakkarit, hyaluronik asit ve kondroidin sülfat birikiminde olduğu gibi B2M düzey yüksekliği de yıkım azlığı ve renal ekskresyonda yavaşlama ile ilgili olabilir (53).

Gao ve arkadaşlarının çalışmasında ve literatürde klasik olarak belirtildiği gibi otoimmün tiroid hastalıklarında immün kompleks glomerülonefritine kadar giden glomerüler etkilenme sözkonusudur. Postoperatif hipotiroidi vakalarından

daha çok idiopatik hipotiroidide B2M yüksekliğinin açıklaması bu konuyla ilgili olabilir (54,55).

Çalışmamızda tüm gruplar kendi içinde antikor pozitif ve negatif oluşlarına göre kıyaslandığında hipertiroid grupta istatistiksel olarak antikor negatif hastaların B2M düzeyleri antikor pozitif olanlardan yüksektir. Anlamli olmamakla birlikte hipotiroid ve ötiroid gruplarda da benzer gözlemimiz mevcuttur. Otoimmün tiroid hastalarında B2M'nin bu şekilde daha düşük olması B2M'nin MHC class I yapısında yer alması ve bazı yayınlarda tip I diabetes mellitus için ileri sürüldüğü gibi otoimmün hastalıklarında lenfositlerde MHC class I ekspresyonunda azalma olması ile ilgili olabilir (56,57,58).

B2M geni hasar görmüş farelerde hücre yüzeyinde MHC class I ekspresyonu olmamakta, bu farelerde olgun CD4-8+ hücreleri bulunmadığı için immün yanıt etkilenmektedir (59). Antikor negatif hipertiroid grubun B2M düzeylerinin antikor negatif ötiroid ve hipotiroid gruplardan yüksek olmasında artmış metabolizma yanında sözkonusu açıklamanın da katkısı olabilir.

Hipertiroid nodüler grubun hipo ve ötiroid nodüler gruplara göre anlamli yüksek B2M düzeyleri göstermesi hipertiroidide B2M yüksekliği ile açıklanabileceği gibi B2M'nin bir büyüme faktörü olması nedeniyle nodül oluşumunda da katkıda bulunabileceği ihtimalini akla getirmektedir. Canalis'in de belirttiği gibi, B2M çoğu hücrede sentezlendiğinden muhtemelen büyüme faktörü veya modülatörü olarak rolü iskelet doku ile kısıtlı olmasa gerektir (48). Farelere Basedow tiroidi transplante edildiğinde tiroid hiperplazisi gerilemekte, ancak tirotoksik bir hastanın serumu enjekte edilince gerilememektedir. Buna karşılık, otonom tiroid hiperplazisi farelere nakledildiğinde serum eklenmese bile hiperplazi devam etmektedir. Bu gözlemden hiperplazinin farklı nedenleri olduğu, büyüme faktörlerinin önemi ortaya çıkmaktadır (60).

Diğer çalışmalarla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da B2M düzeyleri tiroid hormon veya otoantikor düzeyleri ile paralel bulunmamıştır (49,50).

B2M'in bir amiloid prekürsörü olması nedeniyle hastaların tiroid hastalığı öyküsünün süresi ile B2M düzeyleri ilişkisi araştırılmış, anlamlı bir ilişki saptanmamış, sadece hastalık öykülerinin 5-10. yılları arası B2M düzeyleri önceki ve sonraki yıllardan yüksek bulunmuştur.

Hastalar B2M düzeylerine göre gruplandırıldığında antitiroglobulin ve antimikrozomal antikorlarla ilişki saptanmamıştır. Bu gözlem önceki çalışmalarla uyumlu bulunmuştur (49).

Özet olarak B2M hipertiroidide belirgin, idiopatik hipotiroidide ötiroid diffüz guatr'lı hastalara göre anlamlı yüksek bulunmaktadır. Antikor negatif hipertiroidililerde ve nodüler hipertiroidililerde antikor pozitif hipertiroidililere ve nodüler hipo ve ötiroidililere göre anlamlı yüksek bulunmaktadır. Hücre alt grupları ve MHC class I ile B2M ve otoimmün tiroid hastalığı ilişkisinin araştırmaya değer olduğu , B2M'nin büyüme faktörü olarak ortaya çıkacak yeni özelliklerinin araştırmamıza ileride katkıda bulunacağı düşüncesindeyiz.

## ÖZET

145'i kadın, 12'si erkek , yaş ortalaması 40 olan 157 tiroid hastasında serum beta 2 mikroglobulin (B2M) düzeylerinin tiroid fonksiyonları, tiroid otoantikörleri ve nodül oluşumu ile ilişkisi araştırıldı. Hastalar tiroid fonksiyonlarına göre hipertiroid (HE), hipotiroid (HO), ve ötiroid (Ö) gruplara ayrıldı. Hipertiroid grup kendi içinde geliş veya nüks HE, tedavi ile ötiroid HE, ve tedavi sonrası hipotiroid HE olarak, hipotiroid grup kendi içinde idiopatik HO ve postoperatif HO olarak ayrıldı. HE , HO, ve Ö gruplar ayrıca kendi içlerinde tiroid otoantikörü pozitif olan ve olmayanlar olarak, ayrıca, postoperatif HO grubu dışındakiler nodüler olup olmayışlarına göre alt gruplara ayrıldı. B2M hipertiroid hastalarda ötiroid olanlardan anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Hipertiroid hastalardan tiroid otoantikörü pozitif olmayanlarda tiroid otoantikörü pozitif olanlara göre B2M anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p<0.05$ ). Hipertiroidisi ve nodülü olan hastalarda B2M ötiroid veya hipotiroid nodüllü hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla  $p<0.01$ ,  $p<0.05$ ). Hipertiroid antikör negatif hastalarda ötiroid antikör negatif gruba göre B2M anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0.01$ ). İdiopatik hipotiroidi hastalarında, hem nodüler hem diffüz grupta B2M, ötiroid diffüz grubunkinden anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Geliş ve nüks hipertiroidi hastaları ile tedavi ile ötiroid olmuş hipertiroidililerde B2M ötiroid diffüz guatrılı gruptan anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Tedavi ile hipotiroid olmuş hipertiroidililerde B2M ötiroid diffüz grubunkinden anlamlı derecede düşük bulundu ( $p=0.05$ ). B2M düzeyleri ile tiroid otoantikör titreleri ve T3, T4, TSH düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Tiroid patolojisinin ilk başlangıcından beri geçen süre ile B2M düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

## **KAYNAKLAR:**

1. Bernet V, Burman K: Autoimmune thyroid disease. In Rich RR (ed): Clinical Immunology, Section 98, vol 2, St. Louis, Mosby Year Book, 1996, pp 1482-1502.

2 Amino N, Tada H: Autoimmune thyroid disease/Thyroiditis. In De Groot LJ, Besser M, Burger HG(eds): Endocrinology, Section 43, vol 1, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1995, pp 726- 741.

3. Weetman AP, Mc Gregor AM: Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding . Endocr Rev 15(6): 788-829, 1994.

4. DeGroot LJ: Heterogeneity of human antibodies to TPO. In Carayon P, Colloque JR (eds): Thyroperoxidase and Thyroid Autoimmunity, vol 207, London, John Libbey Eurotext Ltd, 1990, pp 177-182

5.Weetman AP: Autoimmune Thyroiditis: predisposition and pathogenesis. Clin Endocrinol (Oxf) 36: 307-323, 1992.

6. McKenzie JM, Zakarija M: Antibodies in autoimmune thyroid disease. In Braverman LE, Utiger RD (eds): Werner and Ingbar's The Thyroid, Section 22, Philadelphia, J.P. Lippincott Company, 1991, pp 506-524.

7. Tomer Y, Davies TF: Infection, thyroid disease, and autoimmunity. Endocr Rev 14(1): 107-119, 1993.

8. Volpe R: Autoimmune thyroiditis. In Braverman LE, Utiger RD (eds): Werner and Ingbar's The Thyroid, Section 58, Philadelphia, J.B. Lippincott Company, 1991, pp 921-932.

9. Volpe R: The role of cytokines in the development of autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 3(3): 177-178,1993.

10. Pinchera A, Fenzi GF, Bartalena L, Chiovato L, Marcocci C, Baschieri L: Antigen-antibody systems involved in thyroid autoimmunity. In Pinchera A, Doniach D, Fenzi GF, Baschieri L (eds): *Autoimmune Aspects of Endocrine Disorders*, London, Academic Press, 1980, pp 57-71.

11. Wilkin TJ, Diaz JL: Approaches to the measurement of TPO in serum. In Carayon P, Colloque JR (eds): *Thyroperoxidase and Thyroid Autoimmunity*, vol 207, London, John Libbey Eurotext Ltd, 1990, pp 169-172.

12. Feldt-Rasmussen U, Hoier-Madsen M, Date J, Blichert-Toft M: Acute release of thyroid peroxidase during subtotal thyroidectomy. In Carayon P, Colloque JR (eds): *Thyroperoxidase and Thyroid Autoimmunity*, vol 207, London, John Libbey Eurotext Ltd, 1990, p 173.

13. Marcocci C, Bartalena L, Chiovato L, Fenzi GF, Macchia E, Malasoma M, Mammoli C, Miccoli P, Monzani F, Pinchera A: Variations of thyroid autoantibodies in Grave's patients during long term antithyroid therapy. In Pinchera A, Doniach D, Fenzi GF, Baschieri L (eds): *Autoimmune Aspects of Endocrine Disorders*, London, Academic Press, 1980, pp 179-183.

14. Seif FJ, Klopfer M, Stöckle G: Diagnostic evaluation of titer values and prevalances of antithyroid antibodies in patients with thyroid diseases. In Schatz H, Doniach D (eds): *Autoimmunity in Thyroid Disorders*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1984, pp 211-225.

15. Tunbridge WMG: Epidemiology and prognostic significance of thyroid antibodies. In Schatz H, Doniach D (eds): *Autoimmunity in Thyroid Disorders*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1984, p 241.

16. Pinchera A, Mariotti S, Chiovato L: Antithyroglobulin and antimicrosomal antibodies in thyroid disorders. In Schatz H, Doniach D (eds): Autoimmunity in Thyroid Disorders, Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1984, p 10-11.

17. Koloğlu S: Türkiye’de değişik tiroid hastalıklarında antimikrozomal ve antitiroglobulin antikorların bulunma insidansı. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 31 (2):1050,1978.

18. Karademir M, Koçak M, Erken E: Türkiye’nin güney yöresinde yaşayan ötiroid diffüz guatr’lı hastalarda tiroid antijenlerine karşı antikor oluşma sıklığı. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi 22: 533 -537,1991.

19. Mukuta T, Tamai H, Oshima A, Morita T, Matsubayashi S, Fukata S, Kuma K: Immunological findings and thyroid function of untreated Grave’s disease patients with undetectable TSH-binding inhibitor immunoglobulin. Clin Endocrinol (Oxf) 40:215-219, 1994.

20. Kraiem Z, Baron E, Kahana L, Sadeh O, Sheinfeld M: Changes in stimulating and blocking TSH receptor antibodies in a patient undergoing three cycles of transition from hypo to hyperthyroidism and back to hypothyroidism. Clin Endocrinol (Oxf) 36: 211-216, 1992.

21. Sakata S, Matsuda M, Ogawa T, Takuno H, Matsui I, Sarui H, Yasuda K: Prevalance of thyroid hormone autoantibodies in healthy subjects. Clin Endocrinol (Oxf) 41:365-377, 1994.

22. Weetman AP: Is endemic goiter an autoimmune disease? J Clin Endocrinol Metab 78:5, 1017-1019, 1994.

23. Morita S, Arima T, Matsuda M: Prevalance of nonthyroid specific antibodies in autoimmune thyroid diseases. J Clin Endocrinol Metab 80(4): 1202-1206, 1995.

24. Paggi A, Caccavo D, Ferri GM, Di Prima MA, Amoroso A, Vaccaro F, Bonomo L, Afeltra A: Anticardiolipin antibodies in autoimmune thyroid diseases. *Clin Endocrinol (Oxf)* 40:329-333, 1994.

25. Feldt-Rasmussen U, Hoier-Madsen M, Bech K, Hegedüs L, Perrild H, Bliddal H, Danneskiöld-Samso B, Rasmusson B, Kriegbauk NJ, Müller K, Schouboe A, Hippe E: Anti TPO antibodies in non-thyroid autoimmune diseases. In Carayon P, Colloque JR (eds): *Thyropoxidase and Thyroid Autoimmunity*, vol 207, London, John Libbey Eurotext Ltd, 1990, pp 297-299.

26. Doullay F, Ruf J, Carayon P, Codaccioni JL: Autoantibodies to thyropoxidase in various thyroid and autoimmune diseases. In Carayon P, Colloque JR (eds): *Thyropoxidase and Thyroid Autoimmunity*, vol 207, London, John Libbey Eurotext Ltd, 1990, pp 285-295.

27. Kohno Y, Naito N, Yamaguchi F, Saito K, Niimi H, Hosoya T: Autoantibodies inhibiting thyroid peroxidase enzyme activity: specificities of antithyroid peroxidase antibodies in healthy subjects and patients with systemic lupus erythematosus. In Carayon P, Colloque JR (eds): *Thyropoxidase and Thyroid Autoimmunity*, vol 207, London, John Libbey Eurotext Ltd, 1990, pp 215-223.

28. Gessl A, Wilfing A, Agis H, Steiner G, Czernin S, Boltz-Nitulescu G, Vierhapper H, Waldhausl W: Activated naive CD4+ peripheral blood T cells in autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 5(2):117-123, 1995.

29. Altuntaş Y, Açıbay Ö, Güngendum G, Korugan Ü, Gündoğdu S: Yeni başlamış Graves hastalığında çevresel lenfosit alt Grupları ile tiroid fonksiyonları arasındaki ilişkinin araştırılması. *Klinik Gelişim* 8:3816-3820, 1995.

30. Roitt I, Brostoff J, Male D: *Immunology*, London, Churchill Livingstone, 1989, p 4.8.



31. Elliott T: How do peptides associate with MHC class I molecules ? *Immunology Today* 12(11): 386-388, 1991.
32. Schwatz BD: The major histocompatibility complex and disease susceptibility. In Wyngaarden JB (Ed) *Cecil Textbook of Medicine*, Vol 1, Philadelphia, W.B. Saunders Company 1992, pp 1471-1472.
33. Farid NR: Immunogenetics of autoimmune thyroid disease. In Wall JR (ed): *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, vol 16, no 2, Philadelphia, W.B. Saunders Company , 1987, pp 230-233.
34. Ruiz-Cabello F, Klein E, Garrido FI: MHC antigens on human tumors. *Immunol Lett* 29(3):181-189, 1991.
35. Dubrow A, Levin NW: Biochemical and hormonal alterations in chronic renal failure. In Jacobson HR, Strikser GE, Klahr S (eds): *The Principles and Practice of Nephrology*, St. Louis, Mosby Year Book , 1995, p 600.
36. Benson MD: Amyloidosis. In Scriver CR (ed): *Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, New York, Mc Graw Hill, 1995, p 4166.
37. Foerster J: Amyloidosis. In Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Wathens JW, Lukens JN (eds): *Winthrobe Clinical Haematology*, Philadelphia, Lea and Febiger, 1993, pp 2273-2274.
38. Bethea MF: Beta 2 microglobulin: its significance and clinical usefulness. *Ann Clin Lab Scil* 20(3): 163-168, 1990.
39. Cathcart ES: Amyloidosis. In Kelly WN, Harris ED, Ruddy S (eds): *Textbook of Rheumatology*, New York, W.B. Saunders Company, 1993, p 1417.
40. Piscator M: Early Detection of Tubular Dysfunction . *Kidney International* 40(34):15-17, 1991.
41. Hatemi H, Taşan E, Köşkeroğlu C, Bahçecioğlu İH, Tezcan V: Diabet komplikasyonları ve serum beta 2 mikroglobulin düzeyleri arasındaki ilişkiler. *Klinik Gelişim* 2728-2731, 1993.

42. Toth L, Szenasi P, Varsani NM, Szilvasi I'es, Kanimare LI: Clinical Significance of beta 2 microglobulin in diabetes mellitus. *Orv Hetill(Hungary)* 130(5), 223-5, 1989.

43. Groves ML, Greenbers RI: Beta 2 microglobulin and its relationship to the immune system. *J Dairy Sci* 65(2): 317-325, 1982.

44. Hansen Pb, Olsen NVI: Beta 2 microglobulin in medical disease . *Ugeskr Laeger (Denmark)* 151(45): 2960-2962, 1989.

45. Gause BL, Longo DL: Lymphoma and Hodgkin's Disease. In Rich RR (ed): *Clinical Immunology*, vol 2, St. Louis, Mosby Year Book 1996, p 1750.

46. Funa K, Gazdar AF, Minna JD, Linnoila RI: Paucity of beta 2 microglobulin expression on small cell lung cancer, bronchial carcinoids, and certain other neuroendocrine tumors. *Lab Invest* 55(2):186-193, 1986.

47. Rico H, Ripoll E, Revilla M, Relea P, Villa LF: Beta 2 microglobulin in postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 53:78-80, 1993.

48. Canalis E: Bone related growth factors: *Triangle* 27(1/2):11-19, 1988.

49. Foscola G, Roiter I, De Menis E, Legovini P, Conte N: Beta 2 microglobulin in hyperthyroidism. *Minerva Endocrinol* 17(1):1-5, 1992.

50. Roiter I, Da Rin G, De Menis E, Foscola G, Legovini P, Conte N: Increased serum beta 2 microglobulin concentrations in hyperthyroid states. *J Clin Pathol* 44(1): 73-74, 1991.

51. Lervang HH, Müller-Petersen J, Ditzel J: Serum beta 2 microglobulin levels in thyroid diseases. *J Intern Med* 226(4): 261-264, 1989.

52. Mulder H, Fischer HR: Does thyroid function influence serum beta 2 microglobulin? *Neth J Med* 34(3-4):182-188, 1989.

53. Larsen PR, Ingbar SH: Thyroid hormone deficiency. In Wilson JD, Foster DW (eds): *Williams Textbook of Endocrinology*, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1992, p 446.

54. Gao YM, Gao Y, Lu GZ: The changes of urine protein and serum beta 2 microglobulin in autoimmune thyroid disease. *Chung Hua Nei Ko Tsa Chih (China)* 33(9): 606-607, 1994.

55. Kleeman CR, Danovitch GM: The Kidneys and electrolyte metabolism. In Ingbar SH (ed): *Werner's The Thyroid*, Philadelphia, J.P. Lippincott Company, 1986, p 868.

56. Cohen RD (ed): *The Metabolic and Molecular Basis of Acquired Disease*, Philadelphia, Bailliere Tindall, 1990.

57. Koller BH: *Proc. Natl. Aca. Sci. USA*, 86:8932, 1989. loc cit.(56).

58. Zijlstra M, Bix M, Simister NE, Laring JM, Raulet DH, Jaenisch RJ: Beta 2 microglobulin deficient mice lack CD4-8<sup>+</sup> cytotoxic T cells, *Nature* 344(6268): 742-746, 1990.

59. Gaskins HR, Monaco JJ, Leiter EH: Expression of intra MHC transporter genes and class I antigens in diabetes susceptible NOD mice. *Science* 256 (5065):1826-1828, 1992.

60. Doniach D: Discussion. In Schatz H, Dohiach D(eds): *Autoimmunity in Thyroid Disorders*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1984, pp 62-63.