

## HİPERTİROIDİDE SERUM TRİGLOBÜLİN VE PLAZMA CYCLİC ADENOSİNE 3',5'-MONOFOSFAT KONSANTRASYONLARININ TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI DEĞİŞİMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

S. OKAY\*, Ö. YİĞİTBASI\*\*, Ş. BERKADA\*\*, G. EVİNAY\*\*\*, Ö. VURAL\*\*\*\*

### ÖZET

#### HİPERTİROIDİDE SERUM TİROGLOBÜLİN VE PLAZMA CYCLİC ADENOSİNE 3', 5' -MONOFOSFAT KONSANTRASYONLARININ TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI DEĞİŞİMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.

Hipertiroidili hastalarda plazma cAMP ve serum tiroglobulin düzeylerinin tedavi ile değişimi araştırıldı.

45 hipertiroidili ve tedavi ile ötiroid hale gelmiş 32 ötiroidili kişide cAMP ve tiroglobulin düzeyleri ölçüldü. Hipertiroidili hastalarda  $39,37 \pm 18,28$  ng / ml olan tiroglobulin değerlerinin tedavi ile ötiroidi olmuş kişilerde  $18,27 \pm 12,31$  ng/ml,  $38,2 \pm 8,84$  pmol / ml olan cAMP seviyelerinin ötiroidi olanlarda  $21,69 \pm 6,63$  pmol / ml olduğu gözlandı.

Böylece tiroidin hiperfonksiyonunda serum cAMP ve tiroglobulin seviyelerindeki artışın tedavi ile normal sınırlara indiği, cAMP ve tiroglobulin seviyelerinin hipertiroidi tedavisinin takiben bir marker olarak kullanılabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Tiroglobulin, cAMP, hipertiroidi.

### SUMMARY

#### COMPARISON OF THE SERUM THYROGLOBULIN AND PLASMA cAMP LEVELS IN PRE AND POST TREATMENT OF THE HYPERTHYROIDISM.

In this study, changes in the levels of plasma cAMP and thyroglobulin upon treatment were investigated on 32 euthyroid and 45 hyperthyroid cases.

cAMP and thyroglobulin levels were found to be high in hyperthyroids when compared to the normal and euthyroid ones.

Following therapy, the value of cAMP and thyroglobulin had been decreased to the normal level which was high in pretreatment state.

Key Words: Thyroglobulin, cAMP, hypertyroidism.

### GİRİŞ

Tiroglobulin tiroid hormonlarının sentez, birikim ve sekresyonunda önemli bir rol oynar. Serum tiroglobulin seviyesi tiroidin aşırı aktivite durumlarda yükselir ve sekresyonu tiroid hormonları ile artar. Tiroglobulinin

\* International Hospital, Nükleer Tıp, Yeşilköy-İSTANBUL

\*\* T.U. Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp A.B.D., EDİRNE

\*\*\* Haydarpaşa Numune Hastanesi, Biyokimya, İSTANBUL

\*\*\*\* T.U. Tıp Fakültesi, EDİRNE

sentezi ve follikül lümenine salgılanması esas olarak TSH'nın kontrolü altındadır. TSH'nın bu etkisi cAMP ile sağlanır (1, 2, 3, 4).

Tiroid hormonları için ikincil haberci olan cAMP tiroid hücresinin bütün enzim sistemlerini etkiler. Tiroid hormonları adenil siklaz sistemini active ederler, cAMP oluşumunu artırırlar ve fosfodiesterazı inhibe ederler (5, 6). TSH'nun pek çok etkisi LATS ile de oluşmaktadır. LATS adenil siklaz aktivitesini ve tiroid dokusunda cAMP seviyesini artırır.

Serum tiroglobulin seviyelerinin, tedaviden sonra nüks gösteren hastalara lara göre tedavi kesildikten sonra remisyona giren hastalar için daha yararlı olduğu ve tiroglobulin seviyelerinin metastatik tiroid kanserlerinin takibinde bir marker olarak kullanılabileceği, tiroglobulinin tiroid cAMP'ını artırıldığı ve LATS'a benzer bir cevap oluşturduğu bildirilmektedir (2, 7).

cAMP'nin tiroid hücrelerinden salınım mekanizması ve hipertiroidide ekstrasellüler cAMP'deki artışın mekanizması açık olarak bilinmemektedir. Plazma cAMP seviyesinin artmasında, hipertiroidide artan tiroid hormon yapımının direkt veya indirekt etkili olduğu, tiroglobulinin açığa çıkışının artmış cAMP oluşumuna bir cevap olabileceği öne sürülmektedir (5).

Bu çalışmada, hipertiroidide tedavi öncesi ve sonrası serum tiroglobulin ve plazma cAMP seviyelerinin değişimi, hastalığın klinik takibinde marker olarak faydalansılması amaçlandı.

## **YÖNTEM, ARAÇ VE GEREÇ**

Plazma cAMP ve serum tiroglobulin düzeylerini hipertiroidi, ötiroidi ve normal kontrol olmak üzere üç grupta tayin ettik. Denekler Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tiroid polikliniğinden seçildi.

### **DENEK GRUPLARI:**

1- Hipertiroidi Grubu: Bu gruptaki 45 hastanın 36'sı kadın, 9'u erkek yaşları ortalaması 43 idi. Klinik olarak hipertiroidi ön tanısı olan hastalara I-131 ile uptake-scan testleri, T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> tayinleri yapıldı. RIA ile tayin edilen T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> değerlerinin ortalamaları  $6,45 \pm 2,13$  pmol / ml ( $N=1,3-3,6$  pmol / ml) ve  $4,14 \pm 1,79$  ng / dl ( $N=0,8-2,0$  ng / dl) idi.

2- Ötiroid Grubu: Birinci gruptaki hastalara antitiroid tedavi uygulandı. Tedavinin başlangıcından itibaren 3-6 ay arasında tekrar değerlendirme yapıldı. Klinik olarak düzeltmiş ve T<sub>3</sub>T<sub>4</sub> değerleri normal sınırlara gelmiş 32 denek alındı. Bu gruptaki deneklerin 27'si kadın ve 5'i erkek, yaşları ortalaması 38 idi. T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> değerlerinin ortalamaları  $2,72 \pm 0,54$  pmol / ml ve  $1,23 \pm 0,387$  ng / dl idi.

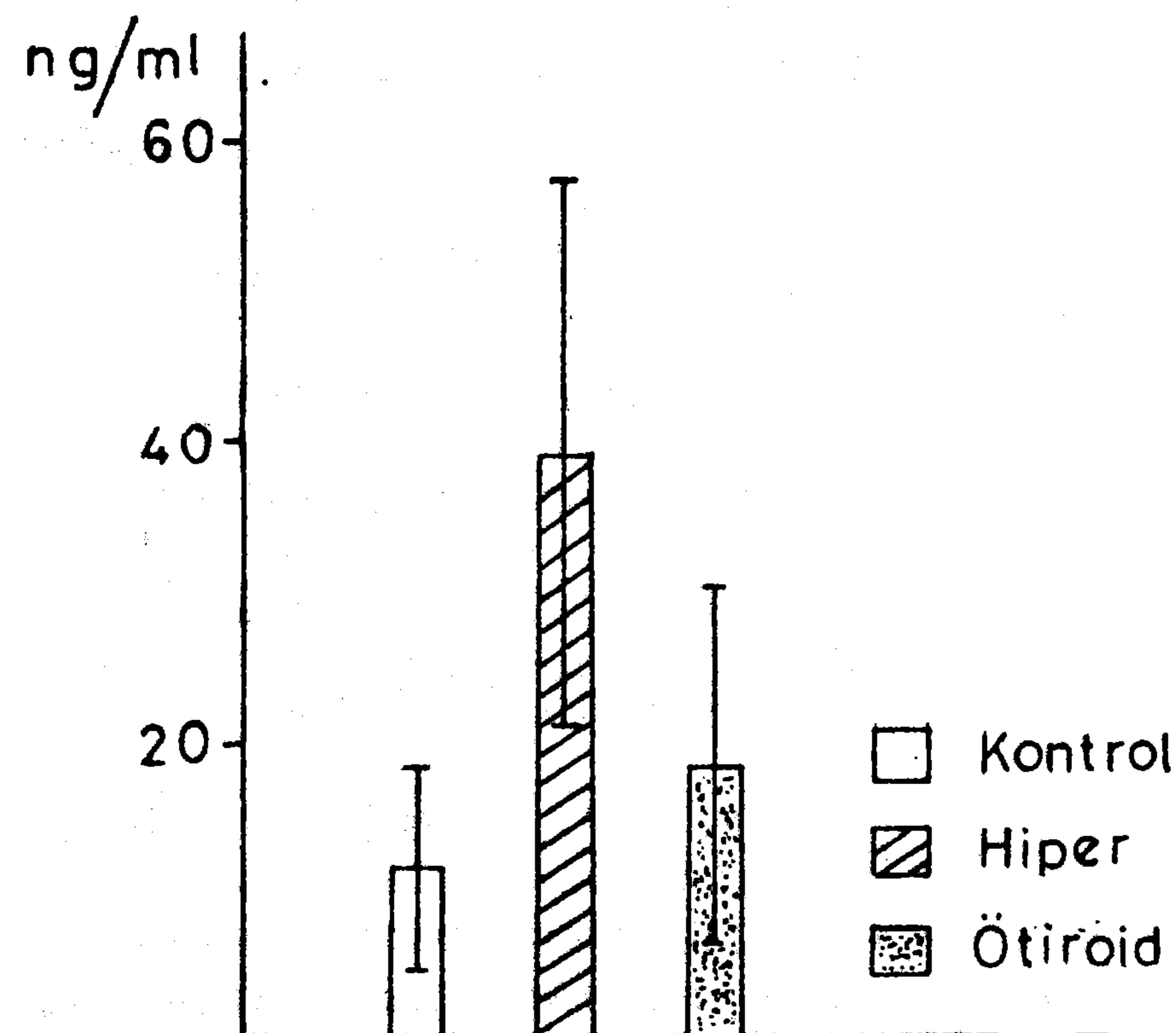
3- Kontrol Grubu: Bu gruptaki 20 kişinin 12'si kadın ve 8'i erkek olup yaşıları ortalaması 33 idi. T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> değerlerinin ortalamaları  $2,33 \pm 0,56$  pmol / ml ve  $1,11 \pm 0,29$  ng / dl idi.

12 saat aç bırakılmış deneklerden saat 8.30–9.30 arasında venöz kan alındı. Örnekler santrifüj işleminden sonra parafilm ile kapatılmış cam tüplerde -20°C'de saklandı.

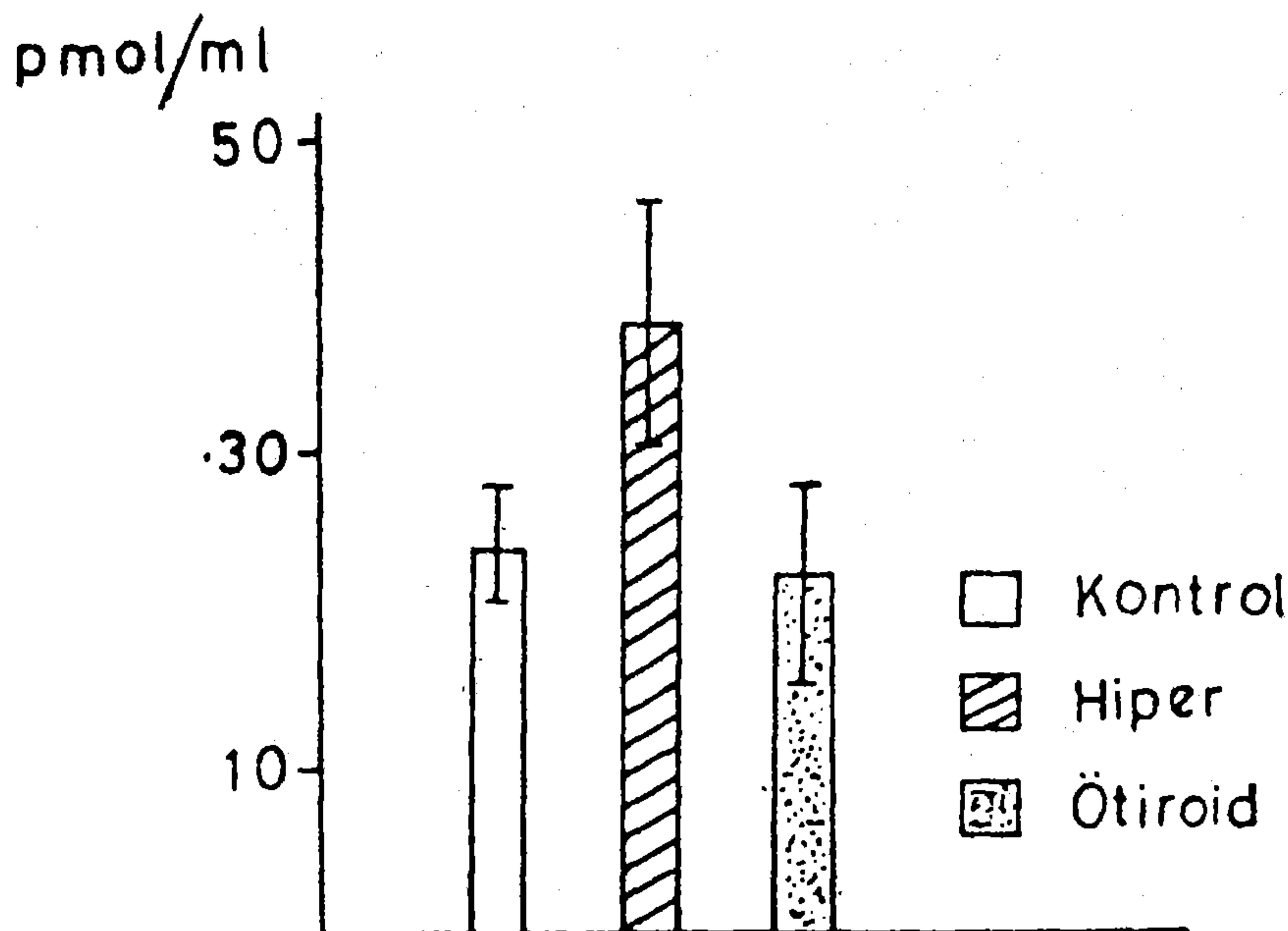
Plazma cAMP ve serum tiroglobulin seviyeleri radioimmunoassay ile ölçüldü. Tiroglobulin için Tg double antibody I-125 kiti, cAMP için (I-125) RIA kit. RPA. 508 Amersham ve deney sonuçlarının değerlendirilmesinde t (student t) testi kullanıldı. P > 0,05 anlamlı kabul edildi.

#### BULGULAR:

45 hipertiroidili denekte elde edilen tiroglobulin değerlerinin ortalaması  $39,37 \pm 18,28$  ng / ml, 32 ötiroid denekte  $18,27 \pm 12,31$  ng / ml, 20 normal kontrol denekte  $11,5 \pm 7,23$  ng / ml olarak bulundu Şekil 1.



Şekil 1. Hipertiroidi, ötiroid ve normal kontrol grubunun tiroglobulin değerlerinin karşılaştırılması



**Şekil 2.** Hipertiroidi, ötiroid ve normal kontrol grubunun cAMP düzeylerinin karşılaştırılması

Hipertiroidi ve normal kontrol grubu arasındaki tiroglobulin ortalamaları farklı anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ).

Ötiroid ve normal kontrol grubu arasındaki ortalamalar farkı anlamlı bulunmamıştır.

Hipertiroidi ve ötiroid grup arasındaki ortalamalar farkı anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ).

45 hipertiroidi denekte cAMP konsantrasyon ortalaması  $38,2 \pm 7,84$  pmol / ml, 32 ötiroid denekte  $21,69 \pm 6,63$  pmol / ml ve normal kontrol grubu olarak alınan 20 denekte  $24,35 \pm 3,73$  pmol / ml olarak bulunmaktadır Şekil 2.

Hipertiroidi ve normal kontrol grubu arasındaki cAMP ortalamaları farklı anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ).

Ötiroid ve normal kontrol grubu arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır.

Hipertiroidi ve ötiroid grup arasındaki ortalamalar farkı anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ).

## TARTIŞMA

Fukue ve arkadaşları (7) tiroglobülinin açığa çıkışının artmış cAMP oluşumuna bir cevap olabileceğini öne sürmüştür. Bu nedenle aktif tirotoksik hastalarda serum tiroglobülin seviyelerinin yüksek olarak bulunması beklenir. Von Herle ve arkadaşları (2) serum tiroglobülin seviyelerinin tespitinin tedaviden sonra nüks gösteren hastalara göre tedavi kesildikten sonra remisyona giren hastalar için daha yararlı olduğunu bildirmiştir. Remisyona giren hastalardaki ortalama serum tiroglobülin seviyeleri ile nüks gösteren hastalardaki seviyeler arasında bulunan anlamlı fark, tedavi sonundaki ortalama serum tiroglobülin seviyelerinin antitiroid ilaçlardan yararlanma düzeyini göstermede ideal bir klinik index olduğu düşüncesini ortaya çıkarmıştır. Bu hipoteze dayanarak ötiroid hale gelmiş hastalarda normal serum tiroglobülin seviyesi bulunması beklenen bir sonuçtur.

Bizde çalışmamızda normal kontrol grubuna göre hipertiroidili hastalarda yüksek bulunan tiroglobülin seviyelerinin, hasta ötiroid hale geldikten sonra normal sınırlara indiğini tespit ettik.

Antitiroid tedavi uygulanan tirotoksik hastalarda serum tiroglobülin seviyelerindeki değişiklikler: Tiroglobülinin MCR\*'ı, salgılanma mekanizmasının bütünlüğü, tiroid stimüle edici immunoglobulinlerin serum konsantrasyonları olmak üzere 3 faktöre bağlıdır. İlk iki faktör hasta ötiroid hale geldikten sonra sabit kaldığına göre, serum tiroglobülin seviyelerinin primer olarak TSİ\*\*'nin konsantrasyonlarına bağlı olduğu kabul edilmiştir (2).

cAMP'nin tiroid hücrelerinden salınma mekanizması tam olarak anlaşılmış değildir. Bo Ahren ve arkadaşları, (8) salınma miktarının TSH konsantrasyonuna bağlı olduğunu bildirmiştir.

Hipertiroidide ekstrasellüler cAMP artışının mekanizması bilinmemekle birlikte çeşitli görüşler öne sürülmüştür. Tu Lin (5) bu artışın nedeninin B adrenerjik reseptör sensitivitesinde artma, adenil siklaz aktivitesinde artma, fosfodiesteraz inhibisyonunda artma veya bunların hepsinin kombinasyonu ile olabileceğini öne sürmüştür.

Bength E ve arkadaşları (9), hipertiroidili hastalarda cAMP'nin plazma seviyesindeki artışın cAMP'nin hücre permeabilitesindeki artma veya kanadaki hidrolizinde azalma ile açıklanabileceğini bildirmiştir.

Hipertiroidide artan tiroid hormon yapımı direkt veya indirekt olarak plazma cAMP seviyelerinin yükselmesine neden olmaktadır (5, 13).

\* MCR: Metabolik temizlenme hızı

\*\* Tiroid stimüle edici immunoglobulin

Anormal serum tiroid stimulatörleri hipertiroidide patojenik bir faktör olarak rol oynar (10, 11). Hipertiroidili hastalarda, tiroidin hiperfonksiyonun bir nedeninin adenil siklaz cAMP sistemi yoluyla, anormal tiroid stimulatörlerinin刺激作用 olduğu düşünülebilir (11, 12, 14). Hem TSH hem de LATS'ın tiroid üzerindeki etkisine cAMP aracılık ettiği için hipertiroidili hastalarda cAMP konsantrasyonlarında belirgin bir artış beklenir (7).

Hipertiroidili hastalarda plazma cAMP seviyelerini araştırmak için yaptığımız bu çalışmada plazma cAMP seviyelerinin normal kontrol grubuna göre belirgin olarak arttığı ve tedavi ile ötiroid hale gelen hastalarda hipertiroidi grubuna göre anlamlı bir düşüş olduğunu tespit ettik.

Hipertiroidili hastaların klinik takibinde cAMP düzeylerinden bir marker olarak yararlanabilmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

#### KAYNAKLAR

1. Gartner R., Bechtner G., Greil W.: Characterization of microheterogeneity of human thyroglobulin from different thyroid disorders. *Acta Endocrinologica*. 109:76, 1985.
2. Herle A.J.V., Vassart G., Dumont J.E.: Control of thyroglobulin synthesis and secretion (first of two parts). *New Eng J Med.*, 301:239, 1979.
3. Penny R., Spencer C.A., Frasire D.: Thyroid stimulating hormone and thyroglobulin levels decrease with chronological age in children and adolescent. *J Clin Endoc Metab.* 56:118, 1983.
4. Spencer C.A., Rosenfeld A.O.L., Guttler R.B.: Thyrotropin secretion in thyrotoxic and thyroxine-treated patients: Assessment by a sensitive immunoenzymometric assay. *J Clin Endoc Metab.* 63: 349, 1986.
5. Lin T.: Plazma cyclic nucleotide levels in hyperthyroidism. *Acta Endocrinologica*, 90:62, 1979.
6. Pulasi C.V., Larner J.: Glycogen metabolism and glycolytic enzymes Am Rev Biochem, 39:773, 1970.
7. Fukue Y., Uchimura U., Mitsuhashi T.: Thyroglobulin release stimulating activity in immunoglobulin G from patients with Graves disease studied by human thyroid cells in vitro. *J Clin Endoc Metab.* 64:261, 1987.
8. Ahren B., Gustafson A., Hender P., Nilsson H.: Release of cyclic AMP from thyroid cells in vitro. *Acta Endocrinologica*, 89:693, 1983.
9. Kalberg B.E., Henrikson K.G., Andersson R.G.G.: Cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate concentration in plasma, adipose tissue and skeletal muscle in normal subjects and in patients with hyper and hypothyroidism. *J Clin Endoc Metab*, 39:96, 1974.
10. Kasagi K., Konishi J., Arai K.: A sensitive and practical assay for thyroid stimulating antibodies using crude immunoglobulin fractions precipitated with polyethylene glycol. *J Clin Endoc Metab*, 62: 855, 1986.

11. Kuzuya N., Uchimura H., Ikeda H.: *Adenosine 3', 5'-monophosphate concentrations and responsiveness to thyrotropin and thyroid stimulating immunoglobulins in normal and Graves' thyroids.* J Clin Endoc Metab, 51:59, 1980.
12. Holmes S.D., Dirmikis S.M., Martin T.J.: *Evidence that both long-acting thyroid stimulator and long-acting thyroid stimulator-protector stimulate the human thyroid gland.* J Endocr 80: 215, 1979.
13. Vitti P., Chiavatoli L., Cercarelli P.: *Thyroid-stimulating antibody mimics thyrotropin in its ability to desensitize the adenosine 3', 5'-monophosphate response to acute stimulation in continuously cultured rat thyroid cells (FRT-L5)* J Clin Endoc Metab, 63:454, 1986.
14. Vitti PP., Rotella C.M., Valente W.A.: *Characterization of the optimal stimulatory effect of Graves' monoclonal and serum immunoglobulin G on adenosine 3', 5'-monophosphate production in FRÖL-5 thyroid cells: A potential clinical assay.* J Clin Endoc Metab, 57:782, 1983.