

Serum Tiroglobulin Düzeyinin Klinik Tanıda Yeri ve Önemi

İlknur GÜNEŞ*
İsmet SARIKAYA**
Emel ÖZTÜRK***

ÖZET

Bu makalede tiroglobulin salınımını düzenleyen mekanizmalar ve serum tiroglobulin ölçümlerinin klinik değeri vurgulanmış çeşitli patolojilerdeki tanusal uygulama alanları tartışılmış ve konu ile ilgili literatür gözden geçirilmiştir.

SUMMARY

The Value of Serum Thyroglobulin Levels in Clinical Diagnosis

In this article, the mechanisms of regulation of thyroglobulin secretion and the clinical value of serum thyroglobulin measurements in clinical practice and its diagnostic applications have been emphasized and the literature were evaluated.

GİRİŞ

Trioglobülin (TG), tiroid glandı follikül hücreleri içinde TSH etkisi altında sentezlenen 660.000 MA'da glikoprotein molekülüdür. Tiroksin ve diğer iodo-

* Yard. Doç. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Nükleer Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

** Araş. Gör.; U.Ü. Tıp Fak. Nükleer Tıp Anabilim Dalı.

*** Uzm. Dr.; GATA Nükleer Tıp Anabilim Dalı Uzmanı.

troninler için preküsördür. Follikül hücrelerinde sentezlendikten sonra kolloid içinde depolanır. Tiroid hormonları kana verileceği zaman hidrolizasyon yolu ile IG'den ayrılırlar ve IG'nin küçük bir kısmı da lenfatikler yolu ile genel sirkülasyona karışır¹⁻³.

Tiroid glandı aktivitesini ve sekresyonunu, stimüle ve inhibe eden faktörler TG sentez ve salınımını da etkiler. TSH, TG sentez ve salınımında önemli bir faktördür. Patolojik koşullarda TSH benzeri etki eden bazı faktörlerde TG salınımını kontrol edebilir. Ayrıca TG, tiroid hücre membranına TSH bağlanmasını nonkompetitif inhibe ederek kendi sentez ve salınımını kontrol etmektedir. TG kanda immunoassay yöntemi ile ölçülür ve tiroid glandının diğer ürünleri ile çapraz reaksiyon vermez. Hasta serumunda otoantikörlerin bulunması yanlış yüksek ve düşük değerlere yol açabilir. Neonatal periyot ve infantlarda yüksektir. Bunun dışında yaşla önemli bir farklılık göstermez. Adult kadınlarda adult erkeklerle göre ve gebeliğin 3. trimestrinde hafif derecede yüksektir. İyot ve anti-tiroid ilaçlar TG düzeyini yükseltirken, tiroid hormonları azaltır. Açlık ve sigara kullanımı da TG düzeyini etkiler. Diagnostik ve terapötik bazı işlemler, örneğin; perkütan iğne biopsisi, I-131 tedavisi tiroid cerrahileri, TRH ve TSH verilmesi TG düzeyinde geçici yükselmelere yol açar¹⁻³.

Differansiye tiroid Ca'lı hastalarda sıklıkla TG seviyesi yüksek bulunur. Yüksek TG seviyesi tümör dokusunun tiroid glandı invazyonundan çok, tümör tarafından otonom olarak salınmasına bağlıdır. Tümör kitlesi, differansiyasyon derecesi ve metastaz lokalizasyonu da serum TG düzeyini etkiler¹⁻⁹. Differansiye tiroid Ca'lar için marker olan TG tiroidektomi sonrası remisyondaki hastaların takibinde I-131 tüm vücut sintigrafisinin (TVS) tamamlayıcısı olmakta hatta onun yerini almaktadır. TG ölçümleri ile tekrar tekrar çekilen I-131 TVS'nin hastaya olan zararlı etkileri ve maliyeti azaltılmaktadır⁸⁻¹³.

Colacchio ve ark. total tiroidektomi uygulanmış metastatik hastalığı olan ve olmayan hasta gruplarında yaptıkları karşılaştırmalı çalışmada TG ve I-131 TVS'nin etkinliğini araştırmışlardır. Metastaz olmadığı bilinen hastalarda normal TG düzeyi ve I-131 TVS saptamışlar, metastazlı hiçbir hastada her iki sonucun da negatif olduğu duruma rastlamamışlardır. Total tiroidektomili hastalarda, metastaz değerlendirilmesinde TG ölçümlerinin I-131 TVS'e göre daha sensitif olduğu sonucuna varmışlardır¹³.

Barsano ve ark., total tiroidektomi ile birlikte radyoaktif I-131 tedavisi almış differansiye tiroid Ca'lı hastaların değerlendirilmesinde TG düzeyleri ile I-131 TVS'nin etkinliğini araştırmışlardır. Total tiroidektomi yapılmış ve metastaz olduğu bilinen hastalarda her iki ölçümün duyarlılığı eşit kabul edilmiştir. Operasyon sonrası kalan rezidü tiroid dokusunun gösterilmesinde I-131 TVS'nin daha sensitif olduğuna karar vermişlerdir⁷. Yüksek TG düzeyi metastaz ve rezidü hastalık yönünden oldukça anlamlı olup, normal TG düzeyi metastaz tanısından uzaklaştırıcı bir bulgudur^{8.10.13.14}.

Ronga'ya göre TG ölçümlerinin ve I-131 TVS'nin birlikte yapılmasının sensitivitesi % 95, spesifitesi % 100, doğruluk derecesi % 96.7 dir. Yalnız başına serum TG'nin sensitivitesi % 83.3, I-131 TVS'nin % 76.6'dır¹⁴. Tiroid Ca'lı hastaların takibinde uygulanan prosedüre göre hastalar replasman tedavisi alırken ölçülen TG değerleri 10 mg/ml nin altında ise metastaz veya rezidü hastalık tanısından uzaklaşılır. 10 mg/ml'nin üzerinde ise tümör rekürrensi düşünülerek, replasman tedavisi kesildikten sonra I-131 TVS çalışması önerilmektedir^{6,7,10,12}.

Basit guatrli hastalarda serum TG düzeyi sıklıkla yüksek değerlerde bulunur¹⁵⁻¹⁸. Gebel F. ve ark. göre bu yükselmenin sebebi tiroid folliküllerinin nekrozu ve kolloidin interfolliküler aralığa sızmasıdır¹⁹. Pezzino ve ark. TG'nin hipoyodinizasyonu ve hızlı turnoverına bağlı yüksek düzey saptandığını belirtmişlerdir¹⁹. Son yayınlarda, serum TG düzeyi ile TSH seviyesi, iyot eksikliğinin ve guatrın derecesi arasında önemli bir korelasyon olduğu bildirilmektedir^{17,18}.

Unger ve ark. serum TG düzeyi ile tiroid glandının iyot içeriği arasında negatif, serum T3/T4 oranı ve tiroid glandının ağırlığı arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır¹⁶. Serum T3/T4 oranı TG'nin iyodinizasyon derecesini yansıtır ve tiroid glandının iyot içeriği ile korelasyon gösterir. Tiroid glandının düşük iyot seviyesi ile yüksek serum TG düzeyi arasındaki ilişki, artan TSH'nin TG salınımını ve tiroid glandının ağırlığını artırması ve iyotun direkt intratiroidal etkilerine bağlanır. Ayrıca tiroid folliküllerinin nekrozu da yüksek TG düzeyine katkıda bulunur^{16,17,19}.

Graves hastalığında serum TG düzeyi yüksek konsantrasyonda bulunur^{15,17,18,20,21,22}. Bu yükselme tiroid glandını stimüle eden Ig'lerin TSH benzeri etki göstermesine bağlanır. Graves hastalarının % 50-80'inde TG'e karşı otoantikör bulunur²³. Graves hastalarında egzoftalmus TG ve TG otoantikör kompleksinin ekstra oküler kas membranına bağlanarak gecikmiş tip hücrel immun reaksiyonu uyarması nedeniyle oluşur^{17,20}.

Hashimato hastalığında, hastaların % 60 kadarında TG'e karşı otoantikör bulunduğundan TG ölçümlerinin pratik bir değeri yoktur. Otoantikör bulunmayan hastalarda progresif fibrozis sonucu hipotiroidizmin gelişmesi ile birlikte serum TG düzeyinde düşme gözlenir^{1,2,21}.

Subakut tiroiditte serum TG düzeyinde yükselme bifaziktir. Erken fazda, tiroid glandının hasarına bağlı olarak yükselme gözlenir. Hastalık ilerledikçe, intratiroidal TG düzeyi azaldığından serum TG düzeyinde düşme gözlenir. Erken faz, ağrı semptomu olmayan subakut tiroidit ve tirotoksikozis faktisinin ayrııcı tanısında TG ölçümleri faydalı bulunmaktadır¹.

Yeni doğanda kord kanında TG'nin saptanmaması ile birlikte yüksek TSH seviyesinin bulunması tiroid dokusunun olmadığını ve dishormonogenetik defektleri gösterir¹.

Bütün nodüler guatr hastalarında serum TG düzeyi yüksek olabilir²¹. Nodüler guatrli hastalarda ortalama TG düzeyi diffüz guatrli hastalara göre daha yük-

sek olarak saptanır. Serum TG düzeyi ile serbest T3 düzeyi arasında pozitif korelasyon vardır. Serum TG düzeyi tiroid n d llerinin hiperfonksiyonunu gösteren anlamlı bir parametredir^{21,24}.

Sonuç olarak serum TG ölümlerinin klinik uygulamada en yararlı olduğu alanın iyi diferansiye tiroid Ca tanısı konmuş olguların tiroidektomi sonrası monitorize edilmesi olduğu bilinmelidir. TG bu olgularda sensitivitesi ve spesifitesi oldukça yüksek bir tümör markır olarak kabul edilmektedir^{13,14}. Bu basit olduğu kadar maliyeti de düşük olan in-vitro test, uygulaması daha zor ve daha pahalı olan I-131 TVS nin gerekliliğini azaltarak hekime ve hastaya önemli  l de yararlı olur¹¹⁻¹³. Diğer laboratuvar ve klinik bulgular normal iken serum TG düzeyinin yükselmesi mevcut diğer tanı yöntemleriyle saptanamıyan metastaz habercisi olarak kabul edilmelidir.

Serum TG konsantrasyonu ve I-131 TVS normal olgularda periodik olarak yanlış TG düzeyleri ile izlenebilirler. Metastaz riskinin yüksek olduğu düşünülen genç hastalar hariç olmak üzere diğer olgularda TG seviyesi normal ve I-131 TVS negatif ise bundan sonraki izleme yalnız TG testi ile devam ettirilebilir¹³.

KAYNAKLAR

1. REFETTOFF, S., LEVER, E.G.: The value of serum thyroglobulin measurement in clinical practice. *Jama*, 250, 2352-2357, 1983.
2. LE GERFO, P., COLLOCCHIO, T., FEIND, C.: Thyroglobulin in benign and malignant thyroid disease. *Jama*, 241: 923, 1979.
3. VAN HERLE, A.J., ULLER, R.P.: Elevated serum thyroglobulin. *J. Clin. Invest.*, 56: 272, 1975.
4. FUI, S.T., HOFFENBERG, R., MAISEY, M.N., BLACK, E.G.: Serum thyroglobulin concentrations and whole body radioiodine scan in follow-up differentiated thyroid cancer after thyroid ablation. *Br. Med. J.*, 2: 298-300, 1979.
5. MC DOUGAL, I.R., BAYER, M.F.: Follow-up of patients with differentiated thyroid cancer by an immunoradiometric assay, comparison with I-131 total body scans. *J. Nucl. Med.*, 21: 741-744, 1980.
6. BLAHD, W.H.: Serum thyroglobulin in the management of thyroid cancer. *J. Nucl. Med.*, 31: 1771-1773, 1990.
7. BARSANO, C.P., SKOSEY, C., DEGROOT, L., REFETTOFF, S.: Serum thyroglobulin in the management of patients with thyroid cancer. *Arch. Intern. Med.*, 141: 763-767, 1982.
8. DENNEY, J.D., MARTY, R., SCHOR, R.A.: Serum thyroglobulin as an

- indicator of metastatic well differentiated thyroid carcinoma. *J. Nucl. Med.*, 19: 678, 1978.
9. PACINI, F., PINCHENA, A., GIANI, C.: Serum thyroglobulin concentrations and I-131 whole-body scans in the diagnosis of metastases from differentiated thyroid carcinoma (after thyroidectomy). *Clin. Endoc.*, 13: 107-110, 1980.
 10. SCHLUMBERGER, M., CHARBORD, P., FRAGU, P.: Circulating thyroglobulin and thyroid hormones in patients with metastases of differentiated thyroid carcinoma: Relationship to serum thyrotropin levels. *J. Clin. Endoc. Metab.*, 51: 513-519, 1980.
 11. BLACK, G.G., CASSONI, A., GIMLETTE, T.M.D.: Serum thyroglobulin in thyroid cancer. *The Lancet*, 29: 443-445, 1981.
 12. CHARLES, M.A., DADSON, L.E., WALDECK, R.: Serum thyroglobulin levels predict total body iodine scan findings in patients with treated well differentiated thyroid carcinoma. *Am. J. Med.*, 69: 401-407, 1980.
 13. COLACCIHIO, T.A., LOFERFO, P., COLACCIHIO, D.A., FEIND, C.: Radioiodine total body scan versus serum thyroglobulin levels in follow up of patients with thyroid cancer. *Surgery*, 91: 42-45, 1982.
 14. RONGA, G., FIORENTINO, A., PASERID, E.: Can I-131 whole-body scan be replaced by thyroglobulin measurement in the post surgical follow up differentiated thyroid carcinoma? *J. Nucl. Med.*, 31: 1766-1771, 1990.
 15. PEZZINO, V., VIGNERI, R., SQUATRITO, S., FILETTI, S., CAMUS, M., POLOSA, P.: Increased serum thyroglobulin levels in patients with nontoxic goiter. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 46: 653-657, 1978.
 16. UNGER, J., DE MAERTELAER, V., GOLSTEIN, J., DECOSTE, C., JONCKHEER, M.H.: Relationship between serum thyroglobulin and intrathyroidal stable iodine in human simple goiter. *Clin. Endocrinol.*, 23: 1-6, 1985.
 17. GELD-RASMUSSEN, U., BECH, K., DATE, J.: Serum thyroglobulin in patients with toxic and nontoxic goitres compared to sex-and-age-matched control subjects. *Acta. Endocrinol.*, 91: 267-270, 1979.
 18. VAN HERLE, A.J., VASSART, G., DUMONT, G.E.: Control of thyroglobulin synthesis and secretion. *N. Engl. J. Med.*, 301: 307-314, 1979.
 19. GEBEL, F., RAMELLI, U., BURGI, U., INGOLD, H., STUDER, H., WINDAND, R.: The site of leakage of intrafollicular thyroglobulin into the blood stream in simple human goiter. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 57: 915-919, 1983.
 20. AIZAWA, T., ISHIHANA, M., KOIZUMI, Y.: Serum thyroglobulin concentration as an indication for assessing thyroid stimulation of patients

with Grave's Disease during antithyroid drug therapy. Am. J. Med., 89: 175-179, 1990.

21. PACINI, F., PINCHERA, A., GIANI, C., GRASSOL, L., DOVERI, F., BASCHIERI, L.: Serum thyroglobulin in thyroid carcinoma and other thyroid disorders. J. Endocrinol. Invest., 3: 283-291, 1980.
22. ULLER, R.P., VAN HERME, A.J.: Effect of therapy on serum thyroglobulin levels in patients with Graves disease. J. Clin. Endocrinol. Metab., 46: 455-474, 1978.
23. FELD-RASMUSSEN, U.: Serum thyroglobulin and thyroglobulin autoantibodies in thyroid disorders. Allergy, 38: 369-387, 1983.
24. MADEDDU, G., CASU, A.R., MARROSU, A., MARRAS, G., LANGER, M.: Serum thyroglobulin in patients with autonomous thyroid nodules. Clin. Endocrinol., 21: 377-382, 1984.

Yard. Doç. Dr. İlknur GÜNEŞ

U.Ü. Tıp Fakültesi

Nükleer Tıp Anabilim Dalı

BURSA