

# BÖLÜM 13

## Tiroglobulin: Altın Molekül

- Doç. Dr. Cevdet AYDIN
- Doç. Dr. Abbas Ali TAM

### Özet

Tiroglobulin (Tg) tiroid glandından üretilen major glikoprotein olup, tiroid hormon sentezinde esansiyel rolü bulunmaktadır. Tg bir tümör belirteci olup diferansiye tiroid kanserinin (DTK) takibinde serumdaki seviyesinin ölçümü büyük bir önem taşımaktadır. Total tiroidektomi sonrası yükselmesi rezidü yada rekürren hastalık göstergesi olabilir. DTK olan hastalara serum Tg ölçümünün de yapıldığı uzun dönem takip gerekmektedir. Tg sekresyonun tirotropin (TSH) bağımlı olması nedeniyle serum Tg değerinin yorumlanması eş zamanlı TSH konsantrasyonunun da bilinmesini gerektirir. Sonuçların yorumlanmasında ölçüm yöntemine ait farklılıklar ve endojen antikorlarca oluşturulan interferans esas karışıklığa yol açan unsurlardır Anti Tg antikorları immünoimetrik asseylerde yalancı negatifliğe ve radyoimmünasseylerde yalancı pozitifliğe yol açabilirler. Dolayısıyla anti-Tg antikorunun da Tg ile birlikte eşzamanlı ölçülmesi önerilmektedir. DTK olan hastaların yönetiminde Tg'nin efektif olarak kullanılabilmesi ve seviyesinin yorumlanabilmesi için klinisyenin Tg asseylerinin teknik avantajlarını ve dezavantajlarını bilmesi oldukça önemlidir.

yüksekliğin sebebi toplama esnasında kan kontaminasyonu nedeniyle serum tiroglobulinidir. İİAB-Tg'nin yorumlanmasında en iyi eşik değer halen tartışmalıdır. Retrospektif geniş bir seride malign ve benign lenf nodlarının ayırımında %93 sensitivite ve %96 spesifite ile cutoff değer olarak 1 µg/L tespit edilmiştir (30). Aydın ve ark. kan kontaminasyonun karıştırıcı etkisini mümkün olduğunca ortadan kaldırmak ve daha kesin bir parametre edebilmek için aspire ve nonaspire Tg washout ölçümlerine ek olarak ve eş zamanlı tam kan washout Tg ve serum washout Tg seviyeleri ve bunların oranlarını değerlendirmişlerdir. En iyi eşik değer için 4.21 ng/mL ile nonaspire-İİAB-Tg washout değeri bildirilmiş. Oranlar arasında ise en iyi eşik değerlerin 5.4 ve 3.28 ile sırasıyla nonaspire-İİAB-Tg/ tam kan washout-Tg ve nonaspire-İİAB-Tg /serum washout-Tg değerini saptamışlardır (31).

Sonuç olarak Tg, tiroid dokusuna ve diferansiye tiroid kanseri hücrelerine özgü bir protein olması ve ölçüm yöntemlerinin duyarlılığının aşikar bir şekilde artması ile gerçekten kıymetli bir belirteçtir. Diferansiye tiroid kanseri olan hastalarda

ameliyat sonrası takipte amaç; küçük bir oranda da olsa rezidüel hastalığı olan veya rekürrens gelişecek olan hastaların erken tespitidir. Günümüzde artık düşük riskli hastaların tedavisinde RAİ tedavisi düşünülmemektedir. Hastalarda Tg ölçümü standart klinik yönetimin çok önemli bir parçasıdır. Eski asseyler ile karşılaştırıldığında modern Tg asseyler; TSH stimüleTg bakılması ihtiyacının üstesinden gelecek yeterli sensitiviteye sahiptirler. Bunlar ayrıca hastalığın erken evrede tespitine de olanak sağlamaktadırlar. Bununla birlikte düşük fakat ölçülebilir seviyedeki Tg değerinin klinik önemi tam olarak açık değildir. Böyle durumlarda klinisyene zaman içerisinde Tg konsantrasyonundaki seyri takip etmesi önerilebilir. Tg asseylerinin anti-Tg antikolarlarıyla interferans halen önemli bir kısıtlılıktır. KS ile Tg ölçümü bir çözüm getirebilir. Fakat klinikte kullanımına dair yayımlanmış veri azdır. Bu nedenle hastaların yönetiminde Tg ölçümü birtakım sınırlayıcı özelliklerine rağmen önemli bir yer tutmaktadır.

Tg molekülünün biricikliğinin , daha özgün daha duyarlı ölçüm ve yaklaşım seçeneklerine gebe olduğunu söylemek kehanet olmaz.

## Kaynaklar

- Giovanella L, Clark PM, Chiovato L, Thyroglobulin measurement using highly sensitive assays in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position paper. *Eur J Endocrinol* 2014;171(2):R33-46.
- Algeciras-Schimmich A. Thyroglobulin measurement in the management of patients with differentiated thyroid cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2018; 55(3):205-18.
- Spencer C, LoPresti JS, Fatemi S. How sensitive (second-generation) thyroglobulin measurement is changing paradigms for monitoring patients with differentiated thyroid cancers, in the absence or presence of thyroglobulin autoantibodies. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2014;21(5):394-404.
- Clark P, Franklyn J. Can we interpret serum thyroglobulin results? *Ann Clin Biochem* 2012;49(Pt 4):313-22
- Evans C, Tennant S, Perros P. Thyroglobulin in differentiated thyroid cancer. *Clin Chim Acta* 2015;444:310-17.
- Xavier AC, Maciel RM, Vieira JG, et al. Insights into the posttranslational structural heterogeneity of thyroglobulin and its role in the development, diagnosis, and management of benign and malignant thyroid diseases. *Arch Endocrinol Metab* 2016;60(1): 66-75.
- Luo Y, Ishido Y, Hiroi N, et al. Emerging Roles of Thyroglobulin. *Adv Endocrinol* 2014;2014(Article ID 189194):7.
- Indrasena BS. Use of thyroglobulin as a tumour marker. *World J Biol Chem* 2017;8(1):81-5.
- Salabè H, Dominici R, Salabè GB. Immunological properties of Tg carbohydrates: enhancement of Tg immunoreaction by removal of sialic acid. *Clin Exp Immunol* 1976;25(2):234-43.
- Emoto N, Kunii YK, Ashizawa M, et al. Reduced sulfation of chondroitin sulfate in thyroglobulin derived from human papillary thyroid carcinomas. *Cancer Sci* 2007;98(10):1577-81.
- Saboori AM, Rose NR, Bresler HS, et al. Iodination of human thyroglobulin (Tg) alters its immunoreactivity. I. Iodination alters multiple epitopes of human Tg. *Clin Exp Immunol* 1998;113(2):297-302.
- Durante C, Montesano T, Attard M, et al. Long-term surveillance of papillary thyroid cancer patients who do not undergo postoperative radioiodine remnant ablation: is there a role for serum thyroglobulin measurement? *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):2748-53.
- Oltmann SC, Leverson G, Lin SH, et al. Markedly elevated thyroglobulin measurement in differentiated thyroid cancer: a retrospective analysis of 1000 cases. *Thyroid* 2013;23(12):1611-1616.

- lobulin levels in the preoperative thyroidectomy patient correlates with metastatic burden. *J Surg Res* 2014; 187(1): 1-5.
14. Agretti P, De Marco G, Di Cosmo C, et al. Congenital hypothyroidism caused by a novel homozygous mutation in the thyroglobulin gene. *Eur J Pediatr* 2013; 172(7): 959-64.
  15. Roitt IM, Torrigiani G. Identification and estimation of undegraded thyroglobulin in human serum. *Endocrinology* 1967;81(3):421-9.
  16. Yalow RS, Berson SA. Assay of plasma insulin in human subjects by immunological methods. *Nature* 1959;184 (Suppl 21):1648-9.
  17. Van Herle AJ, Uller RP, Matthews NI, Brown J. Radioimmunoassay for measurement of thyroglobulin in human serum. *J Clin Invest* 1973;52(6):1320-7.
  18. Feldt-Rasmussen U, Schlumberger M. European inter-laboratory comparison of serum thyroglobulin measurement. *J Endocrinol Invest* 1988;11(3):175-81.
  19. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154(6):787-03.
  20. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(11):1167-214.
  21. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid diseases. *Thyroid* 2003;13(1):3-126.
  22. Spencer C, Fatemi S, Singer P, et al. Serum Basal thyroglobulin measured by a second-generation assay correlates with the recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin response in patients treated for differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2010;20(6):587-95.
  23. Chindris AM, Diehl NN, Crook JE, et al. Undetectable sensitive serum thyroglobulin (<0.1 ng/ml) in 163 patients with follicular cell-derived thyroid cancer: results of rhTSH stimulation and neck ultrasonography and long-term biochemical and clinical follow up. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(8):2714-23.
  24. Schlumberger M, Hitzel A, Toubert ME, et al. Comparison of seven serum thyroglobulin assays in the follow-up of papillary and follicular thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(7): 2487-95.
  25. Netzel BC, Grebe SK, Carranza Leon BG, et al. Thyroglobulin (Tg) testing revisited: Tg assays, TgAb assays, and correlation of results with clinical outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(8): E1074-E1083.
  26. Kushnir MM, Rockwood AL, Roberts WL, et al. Measurement of thyroglobulin by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in serum and plasma in the presence of antithyroglobulin autoantibodies. *Clin Chem* 2013;59(6):982-90.
  27. Preissner CM, O'Kane DJ, Singh RJ, et al. Phantoms in the assay tube: heterophile antibody interferences in serum thyroglobulin assays. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(7):3069-74.
  28. Netzel BC, Grebe SK, Algeciras-Schimmich A. Usefulness of a thyroglobulin liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay for evaluation of suspected heterophile interference. *Clin Chem* 2014;60(7):1016-18.
  29. Grani G, Fumarola A. Thyroglobulin in lymph node fine-needle aspiration washout: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(6):1970-1982.
  30. Moon JH, Kim YI, Lim JA, et al. Thyroglobulin in washout fluid from lymph node fine-needle aspiration biopsy in papillary thyroid cancer: large-scale validation of the cutoff value to determine malignancy and evaluation of discrepant results. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(3):1061-68.
  31. Aydın C, Ozdemir D, Sacikara M, et al. A new approach for standardization and increased accuracy of lymph node washout thyroglobulin in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Diagn Cytopathol*. 2016;44(3):177-86.