Tiroid Bezinin Otoimmün Hastalıkları

Dr. Selahattin Koloğlu*

Otoimmün reaksiyonların bazı tiroid bezi hastalıklarının etiopatojenezinde rolü olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir.[60, 61] İlk olarak kronik tiroiditlerde tesbit edilmiş olan tiroid otoantikorları.[16, 49, 50, 60, 61] bilahere diğer bazı tiroid hastalıklarında da tesbit edilmiş ve bunların bir kısmında, hadisenin, yani otoantikorlar husulünün tiroid hastalığının seyri esnasında, bu hastalığa sekonder olarak husule geldiği meydana çıkarılmıştır. Daha sonraki araştırmalarda tiroid bezinden otoantikor teşekkülüne sebiyet veren şu antijenler, tiroglobulin, mikrozomal antijen, ve kolloid antijeni izole edilmiştir. Bu antijenlere ait otoantikorların tesbiti için faydalanılan metodlar Tablo I de gösterilmiştir.

Tiroid bezinin otoimmün reaksiyonlarla ilişkisi ileri sürülen rahatsızlıkları Tablo II de arzedilmiştir.

Bu tebliğimizde kendi incelemelerimizin sonuçlarını özet olarak arzedeceğiz.

Materyel, Metod ve Tesbit Edilen Bulgular

İncelememiz 3 Hashimoto vakası, 61 subakut tiroidit, 22 primer hipotiroidi, 48 toksik diffüz guvatr (26 sı oftalmopatili), 20 toksik nodüler guvatr, 180 basit diffüz guvatr ve 188 basit nodüler guvatr vakasına istinad etmektedir.

Hastalarımızda tiroid fonksiyon testleri incelenmiş ve muhtelif metodlarla tiroid otoantikorları araştırılmıştır. Otoantikorlar laboratuvarımızda presipitasyon ve hemaglütinasyon (Fulthrope) metodlarile,[21] Fakültemiz mikrobiyoloji laboratuvarında ise çift immünodiffüzyon. hemaglutinasyon (Boyden metodu),[8] konvansiyonel elektroforezz ve immunoelektroforez ile araştırılmıştır. Kendi bulgularımız ve mukayese için literatürden derlenen bulgular Tablo III-X da arzedilmiştir.

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kürsü Başkanı.

TABLO I

Tiroid Otoantikorlarının Tesbitinde Faydalanılan Metodlar

I- Serolojik Metodlar:

1. Presipitasyon
2. Hemaglutinasyon
3. Latex aglutinasyon
4. Komplcman fiksasyon

Not: 1,2,3 numaralı reaksiyonlarla serumda antitiroglobulin antikorları, 4 numaralı reaksiyon ile mikrozomal antijen antikorları tesbit edilmektedir.

II- Fluoresan Antikorları Tesbit Eden Metodlar:
(Bu metodlarla sitoplazmik tiroid antijenine ait antikorlar tesbit edilmektedir)

III- Elektroforetik Metodlar:

1. Konvansiyonel elektroforez
2. Immuno-elektroforez
3. İmmuno-diffüzyon metodu

Not: 1 numaralı metodla immunoglobulinlerin global tayini, 2 numaralı metodla üç belli başlı immunoglobulinin takribi tayini, 3 numaralı metodla immunoglobulinler ve bilhassa müstakil olarak tiroglobulin otopresipitinleri tayin edilir.

IV- Radio-İmmunolojik Metodlar:

1. I^{131} ile işaretli tiroglobulinle presipitasyon
2. "Competitive binding radioassay" ile antimikrozomal ve antitiroglobulin antikorların tesbiti.[43]

V- Doku Kültürlerinde Yapılan Sitotoksik İncelemelerle Antimikrozomal Antikorların Tesbiti

VI- Saf Antijenlerin İntradermik Zerki İle Yapılan Deri Testlerile Hipersansibilite Reaksiyonlarının Tesbiti

(Antitiroglobulin antikorları testleri ve presipitasyon reaksiyonuna paralel sonuçlar verir.[9]

VII- Lökosit Migrasyon Testi:
(gecikmiş hipersansibilitenin tesbiti.)[37]

A- Tiroiditler

1. Hashimoto hastalığı (Lenfadenoid guvatr): Tablo III Hashimoto hastalığında araştırıcılar tarafından değişik metodlardan faydalanılarak tesbit edilen tiroid antikorlarının nisbetleri arzedilmiştir. Bizim yalnız 3 Hashimoto vakamızda tiroid antikorları etraflıca incelendiğinden yalnız bu üç vakayı incelememize dahil ettik. Bizim bulgularımız da literatür

TABLO II

Otoimmün Tiroid Hastalıkları ve Sekonder Otoimmün Reaksiyonların Müşahede Edildiği Tiroid Hastalıkları

I- Tiroiditler:
- a. Hashimoto hastalığı (Lenfadenoid guvatr)
- b. Subakut tiroidit (De Quervain)
- c. Post-radioizotopik akut tiroidit

II- Hipotiroidizm:
- a. Primer idiopatik hipotiroidizm
- b. Post-radioizotopik hipotiroidizm
- c. Post-tiroidektomik hipotiroidizm

III- Hipertiroidizm:
- a. Toksik diffüz guvatr
- b. Exophtalmos
- c. Pretibial miksödem

IV- Basit Guvatrda Tiroid Otoantikorları

V- Tiroid Kanserinde Tiroid Otoantikorları

VI- Otoimmün Poliendokrinopatilere Dahil Tiroid Hastalıkları:
- a. Schmith sendromu
- b. Basedow hastalığı ile Addison hastalığı kombinasyonu
- c. Diabetes Mellitus'da tiroid otoantikorları
- d. Turner sendromu ve tiroid otoantikorları

VII- Endokrin Olmayan Hastalıklarla Beraber Bulunan Tiroidin Otoimmün Hastalıkları:
- a. Down sendromu ile beraber görülen tiroid hastalıkları
- b. Muhtelif sistemik hastalıklarda tesbit edilen tiroid antikorları (vitiligo, sarcoidosis, myasthenia gravis, anemia pernicica v.s.).

sonuçlarına paraleldir. Mamafih bu arada şunu kaydetmeyi faydalı bulmaktayız. Çok geniş tiroid hastalığı materyelimize ve çok yönlü incelemelerimize rağmen bu materyel içerisindeki Hashimoto hastalığı vakalarının, literatürdeki diğer memleketlere ait materyele nisbeten çok düşük olması dikkati çekmektedir.

Hashimoto hastalığında ve primer hipotiroidide tesbit edilen çok yüksek otoantikor seviyelerine diğer hiç bir tiroid rahatsızlığında erişilememiştir.[16, 49, 50] Halen birçok araştırıcı tarafından tiroidin bir otoimmün hastalığı olarak kabul edilen Hashimoto tiroiditinin husul mekanizması şöyle izah edilmektedir: Mutad olarak dolaşımla direkt temasta bulunmayan tiroglobulinin veya antijenik tabiattaki diğer bir tiroid dokusu

TABLO III

Hashimoto Hastalığında Tiroid Otoantikorlarının Bulunuş Sıklığı

Araştırıcı	Hasta sayısı	Presipitasyon %	Hemaglütinasyon %	Kompleman fiksasyon %	Anti M* %	Fluoresan antikor %	En az bir testin pozitif oluşu %
Rosengerg[51] (derleme)	330	59	80	87			
Doniach[17]	234**	52	72.3	74.8		6	99.6
(derleme)	287***	40.5	61.3	72.8		2.8	99.6
Mori[43]	19				95		

* Anti M = Kompetitiv metodla anti-mikrozomal antikorların tayini

** Hipotiroid vakalar

*** Ötiroid vakalar

TABLO IV

Subakut Tiroidit (De Quervain) De Tiroid Otoantikorlarının Bulunuş Sıklığı (test sayısının % si olarak)

Testler	Koloğlu ve arkadaşları Total 61 hasta Test adedi	Sonuç	Rosenberg[17] Derleme 15 hasta	Doniach[17] Derleme 68 hasta
Presipitasyon	61	23.2	55	1.7
İmmüno-diffüzyon	12	0		
Hemaglütinasyon (Fulthorpe metodu ile)	61	37.2	50	16
Hemaglütinasyon (Boyden metodu ile)	12	33.3		
Kompleman Fiksasyon				13
Fluoresan Antikor				37
Elektroforez ((α 1 yüksek)	12	25		
İmmüno-elektroforez (γ G yüksek)	12	8		
En az bir testin pozitif oluşu				53

fraksiyonunun, her hangi bir sebeple dolaşıma intikal etmesi, bunlara karşı otoantikorların teşekkülünü tahrik etmektedir. Bu otoantikorlar tiroid glandındaki kendine ait protein fraksiyonu ile reaksiyona girerek doku harabiyetini husule getirmektedir.[51] Riedel struması için de ayni teorinin geçerli olabileceği düşünülmektedir. Hashimoto hastalığında genetik bir predispozisyonun mevcudiyeti de ileri sürülmüştür.[25]

2. Subakut tiroidit: Tablo IV de muhtelif araştırıcıların ve bizim subakut tiroidit vakalarında tesbit ettiğimiz tiroid otoantikorları nisbetleri arzedilmiştir. Sonuçların bu kadar farklı bulunması vakaların inceleme safhalarının değişik olmasile izah edilebilir. Hastalığın akut periyodunda follikül epitelinin harabolmasile tiroglobulin ve diğer antijenik hücre komponentlerinin dolaşıma intikali, muhtelif antitiroid antikorların husulüne sebep olmakta ve hastalığın düzelmesile ekseriya antikorlar da kaybolmaktadır.[50] Bunlar subakut tiroiditlerdeki otoantikor husulünün hastalığın seyri esnasında sekonder olarak husule geldiğini ve hastalığın teşekkülünde bir rolü olmadığını meydana çıkarmaktadır.

Radyoiyod tedavisini takiben husule gtlen follikül harabiyeti de ayni mekanizma ile tiroid otoantikorlarının husulüne sebebiyet vermektedir.

B- Hipotiroidizm

1. Primer idiopatik hipotiroidizm: Muhtelif araştırıcıların ve bizim sonuçlarımız Tablo V de arzedilmiştir. Değişik testlerle elde edilen sonuç-

TABLO V

Primer Miksödemde Tiroid Otoantikorlarının Bulunuş Sıklığı

Araştırıcı	Hasta sayısı	Presipitasyon %	Hemaglütinasyon %	Kompleman fiksasyon %	Fluoresan antikor %	Anti-M* %	En az bir testin pozitif oluşu %
Rosenberg[51] (derleme)	236	18	72	62			
Doniach[17] (derleme)	320	12.2	68.7	57.3	13.5		93.4
Mori[43]						75	
Koloğlu	22	13.6	54.5				

* Anti-M = Kompetitiv metodla anti-Mikrosomal antikorların tayini

TABLO VI

Primer Hipotiroidi Vakalarında Zamana Tabi Olarak Tiroid Otoantikorlarında Müşahede Edilen Değişiklikler

	Hemaglütinasyon müsbetliği	İmmünodiffüzyon	Elektroforez	İmmünoelektroforez
1 yıl içerisinde tesbit edilmiş vakalar:				
1. Z. Ya.	1/5120	0	α_1 >	γ globulin >
2. M. K.	1/1280	0	α_1 >	γ globulin >
3. N. C.	1/1280	0	N	N
1 yıldan eski vakalar				
1. G. G.	1/160	0	N	N
2. Z. Yi.	1/80	0	N	N
3. İ. E.	1/80	0	N	N

lar Hashimoto hastalığında elde edilen nisbetler seviyesinde müsbetlik göstermektedir. Hastalığın husul mekanizması da Hashimoto hastalığının ki gibi izah edilmektedir. Ancak, Hashimoto hastalığında nesiç harabiyeti yeni folliküllerin teşekkülü ile kompanse edildiği halde, primer hipotiroidide tiroid yetersizliği, teşekkül eden fibrosis dolayısile, kompanse edilememektedir.

Tablo VI da zaman fonksiyonu içerisinde yapılan mukayeseli araştırma, zamanla otoantikor seviyelerinde husule gelen değişiklikleri açıkça göstermektedir.

2. Post-radyoizotopik hipotiroidizm: Tirotoksikoz vakalarında radyoiyod tedavisini takiben ve bu tedaviye bağlı tiroid harabiyetiyle antitiroid otoantikorların husule gelişi, birçok araştırıcıya post-radyoizotopik hipotiroidinin bir otoimmün reaksiyon mahsulü olabileceğini düşündürmüştür.[4, 7, 10, 12, 17, -a,- 18, 22, 32, 43, 45, 47, 48, 56]

3. Post-tiroidektomik hipotiroidizm: Bazı araştırıcıların bu tip hipotiroidinin de otoimmün mekanizma ile husule geldiğini ileri sürmesine rağmen, cerrahi tedaviyi takiben tiroid otoantikorlarının kandaki seviyelerinin düştüğünün tesbiti bu fikrin aleyhindedir.

C- Hipertiroidizm

1. Toksik diffüz guvatr: Değişik araştırıcıların toksik diffüz guvatr vakalarında tesbit ettikleri otoantikor ensidansı Tablo. VII de arzedilmiştir. Bu yüksek nisbetlerde tesbit edilen otoantikor mevcudiyetiyle beraber, Basedow hastalığında tesbit edilen lenfositoz, lenfoid hiperplazi,

TABLO VII

Toksik Difüz Guvatrda Tiroid Otoantikorlarının Bulunuş Sıklığı
(Test sayısının % si olarak)

Testler	Koloğlu ve arkadaşları Total 48 hasta Test adedi	Sonuç	Rosenberg[51] Derleme 595 hasta	Doniach[17] Derleme 500 hasta	Mori[42,43] 55 Hasta	Belyavin[5]
Presipitasyon	48	0	3	1.6		
İmmuno-difüzyon	20	10				
Hemaglütinasyon (Fulthrope metodu ile)	48	50	50	56.9		
Hemaglütinasyon (Boyden metodu ile)	20	50				
Kompleman fiksasyon			64	62.1		42
Fluoresan antikor				26	69	
Anti M					98	
Anti TG					89	
LATS					38	
Elektroforez (α_1 yüksek)	20	35				
İmmuno-elektroforez (γ G yüksek)	20	30				
En az bir testin pozitif oluşu				85		

splenomegali ve timus hiperplazisi gibi lenfatik sistemin afetzede olduğunu gösteren işaretlerin müşahedesi[30, 43] bu tiroid rahatsızlığının da otoimmün hastalıklar gurubu içerisine dahil edilebileceğini düşündürdü. Basedow'lu hastaların kanında değişik nisbetlerde tesbit edilen uzun tesirli tiroid stimülatörü (LATS) nün tiroidi stimüle eden bir antitiroid antikor[40] ve bir IgG globulin (7 S gama G globulin) olduğu[3, 26, 31, 41, 52] ve tiroid dokusu komponentlerile nötralize edilebildiği gösterilince[2, 3, 28, 29, 31, 44, 55, 57] bu fikir pek çok araştırmaya konu teşkil etti.

Halen literatüre aksetmiş bilgiler özetlenirse, Basedow hastalığının etiopatojenezinde otoimmünitenin rolü olabileceği lehinde şu bulgular zikredilebilir:

– Antikor karakterleri olan immünoglobulinler gurubuna ait 7S gamma G globulin olan ve lenfoid dokuda sentez edildiği bilinen[39] LATS, Basedow hastalarının % 40-80 inde tesbit edilmektedir.

– LATS insan ve hayvanda tiroid aktivitesini stimüle etmektedir. Placenta'dan fetus'a geçen LATS neonatal hipertiroididen sorumludur. LATS tiroid glandında hiperplazi ve hiperfonksiyona ait histolojik değişikliklere sebep olmaktadır.

– LATS'ın husulüne sebep olan antijen kesin olarak gösterilememişse de, tiroid dokusunun LATS aktivitesini nötralize etmesi, spesifik antijenin tiroid glandında olduğunu göstermektedir.

Ancak, bazı araştırıcılar bu fikri kesinlikle desteklememektedir. Anlaşılıyorki Basedow hastalığının etiyopatojenezinde immün sistemin rolü henüz kesinlik kazanmamıştır. Müstakbel araştırmalar bu hususa aydınlık getirecektir.

2. *Exophtalmos:* LATS'ın Basedow hastalığının husulünde oynadığı düşünülen rolü dolayısile, ayni faktörün exophtalmos'un husulünden de sorumlu olabileceği ileri sürülmüş, ancak şu müşahedeler bu fikri desteklememiştir:

– Tirotoksikozla beraber bulunmayan oftalmik Graves hastalığında LATS seviyeleri düşüktür.[29]

– Exophtalmos'un progressionuna rağmen bazı vakalarda tirotoksikoz düzelmektedir.

– Tirotoksikoz tedavisi esnasında LATS seviyelerinin düşmesine rağmen, teessüs eden hipotiroidide exophtalmos artmakta, bilakis tirotoksikoz nüksü ile beraber exophtalmos'da salah müşahede edilmektedir.

– LATS retrobülber strüktürler tarafından nötralize edilmektedir.[54]

Ancak exophtalmos'un LATS dışından her otoimmün fenomene bağlı olabileceği lehinde bazı deliller vardır.

– Exophtalmos'lu toksik diffüz guvatır vakalarında LATS dışındaki tiroid antikorları yüksek bulunmaktadır (Tablo VIII).

TABLO VIII

Tirotoksik Oftalmopatide Tiroid Otoantikorlarının Bulunuş Sıklığı (Test Sayısının % si olarak)

Testler	Koloğlu ve arkadaşları (total 26 hasta) Test adedi	Sonuç
Presipitasyon	26	0
İmmuno-difüzyon	20	10
Hemaglütinasyon (Fulthrope metodu ile)	26	61.5
Hemaglütinasyon (Boyden metodu ile)	20	50
Elektrofoez (α 1 yüksek)	20	35
İmmuno-elektroforez (γ G yüksek)	20	30

– Bazı müellifler, exophtalmos'lu hastaların kanından izole ettikleri ve LATS ilgili olmayan bir y-G globulin fraksiyonunun balıklarda proptosis husule getirdiğini tesbit ettiler.[36, 37] Bu aktivite anti-gamma G serumu ile nötralize edilmektedir. Ayni araştırmalar exophtalmos'lu hastalarda hem retrobülber, hem de tiroid dokusuna karşı gecikmiş hipersansitivite şeklinde tezahür eden bir bağışıklığın mevcudiyetini de meydana çıkardılar. Bu incelemelerle otoimmünitenin exophtalmos'un husulünden sorumlu olması ihtimali belirmektedir.

3. Pretibial miksödem: Antitiroid antikorlar, dermopatili Basedow hastalarında dermopatisiz olanlardan daha sık bulunmadığı halde,[43] LATS'ın pretibial miksödemli hastalarda daha sık bulunması[31,33,35,43,46,47] bu lokal lezyonun patojenezinde LATS'ın rolü olabileceğini düşündürmüştür.

4. Toksik nodüler guvatr: İncelediğimiz 20 toksik nodüler guvatr vakasında tiroid otoantikorları negatif bulunmuştur. Bu tip hipertiroidizmde LATS'da negatif bulunmaktadır.[47] Bu hastalık, husul sebebi bilinmeyen bir otonom tiroid nodülüne bağlıdır.

D- Basit Guvatr

Endemik guvatr vakalarında tesbit ettiğimiz tiroid otoantikorları bulunuş sıklığı Tablo, IX da arzedilmiştir. Bizim vakalarımızda otoantikor ensidansı % 30 u aşmamaktadır. Tesbit edilen antikorların tiroid hiper-

TABLO IX

Basit Guvatrda Tiroid Otoantikorlarının Bulunuş Sıklığı

Araştırıcı	Hasta sayısı	Presipitasyon %	Hemaglütinasyon %	Kompleman fiksasyon %	Fluoresan antikor %	immuno-difüzyon Anti M	En az bir testin pozitif oluşu %
Rosenberg[51] (derleme)	275	1.5	29	9			
Doniach[17] (BNG-derleme)	335	0	26.1	26.1	21.4		48.6
Mori[43]						11	
Soto[58]			+			+	66
Cicioğlu[14]	17		11				
Kologlu BDG	180	0	22.2				
Kologlu BNG	188	0	17.6				

TABLO X

Tiroid Kanserinde Tiroid Otoantikorlarının Bulunuş Sıklığı

Araştırıcı	Hasta sayısı	Presipitasyon %	Hemaglütinasyon %	Kompleman fiksasyon %	Fluoresan antikor %	En az bir testin pozitif oluşu %
Rosenberg[51] (derleme)	64	9	28	16		
Doniach[17] (derleme)	85	2.8	35.3	29.4	7.1	44.8

plazisinin oluşumu ile herhangi bir münasebeti olduğunu zannetmiyoruz. Bunun endemik guvatr vakalarında yüksek seviyelerde bulunan TSH stimülasyonuna bağlı olarak tiroglobulinin kana itilmesile ilgili olabileceği düşünülebilir.

E- Tiroid Kanseri

Tiroid kanserinde tesbit edilen otoantikor ensidansı Tablo. X da arzedilmiştir. Bu ensidans kronik tiroidit veya primerhipotiroidde tesbit edilen nisbetlerin çok altındadır. Bu antikorların hastalığın etiyolojisinde bir rol oynadığı hususunda kesin bir bilgi yoktur.

F- Pluriglandüler Sendromlar Arasındaki Otoimmün Poliendokrinopatiler

1. Schmidt sendromunda spesifik otoantikorların tesbiti,[23] hastalığın otoimmün hastalıklar gurubuna dahil edilmesini icabettirmektedir.

2. Basedow hastalığı ile Addison hastalığının kombine olarak bulunduğu vakalarda, hastalığın husulünde bir otoimmün mekanizmanın rolü olabileceği düşünülebilir.

3. Diabettes Mellitus ve Turner Sendromu vakalarının bir kısmında tesbit edilen tiroid otoantikorlarının anlamı kesinlikle bilinmemektedir. Bu hastalarda tiroid glandı da normaldir.

G- Endokrin Olmayan Hastalıklarla Beraber Bulunan Tirodidin Otoimmün Hastalıkları

Down sendromu[1, 6, 11, 15, 19, 20, 24, 34, 59] sarcoidosis,[27] myesthenia gravis[13] Vitiligo,[23, 38] vasculit cutane[53] ve anemia perinicosa[23] da tiroid otoantikorlarının mevcudiyeti gösterilmiş, fakat kesin patolojik münasebetleri tesbit edilememiştir.

Sonuç olarak, yapılan laboratuvar, klinik ve literatür incelemelerle şu kanaata varılmıştır:

a. Bazı tiroid hastalıklarının, örneğin, Hashimoto hastalığı, Riedel struması-primer idiopatik miksödemin husulünde otoimmün mekanizmanın önemli bir rolü olduğuna, buna mukabil Basedow hastalığı ve bununla beraber exophtalmos ve pretibial miksödemin teessüsünde de otoimmün reaksiyonların muhtemel rolü olduğuna dair inandırıcı bulguların mevcudiyeti meydana çıkmış bulunuyor.

b. Subakut tiroiditde tesbit edilen otoantikorlar hastalığın etiyolojik faktörünün etkisiyle, yani sekonder olarak hasıle gelmektedir.

c. Post-radyoizotopik hipotiroidinin otoimmün reaksiyonlara bağlı olup olmadığını ancak müstakbel mütemmim araştırmalar meydana çıkarabilecektir.

d. Endemik guvatrda tesbit edilen düşük konsantrasyondaki otoantikorlar muhtemelen hastalığın etiolojik faktörüne bağlı ve onun etkisiyle husule gelmektedir. Bir basit guvatr vakasında yüksek seviyede otoantikorların tesbiti hastalığın tiroidit olduğu lehinde önemli bir delildir.

e. Tiroid kanserinin husulü ile otoimmün reaksiyonlar arasında henüz bir ilgi tesbit edilememiştir.

f. Bazı pluriglandüler hastalıklar ve endokrin olmayan hastalıklarla beraber görülen tiroid rahatsızlıklarının husulünde otoimmün reaksiyonların rolü ihtimal dahilindedir.

KAYNAKLAR

1. Aarskok, D.: Autoimmun thyroid disease in children with mongolism. Arch. Dis. Childhood, **44**: 454, 1969.
2. Amino, N. et al.: Studies on the interaction of long-acting thyroid stimulator (LATS) with soluble thyroid fractions. Acta Endocr. (Kbh), **68**: 625, 1971.
3. Beal, G. N., Solomon, D. H.: Long-acting thyroid stimulator. J. Clin. Invest., **45**: 552, 1956.
4. Beling, U. et al.: Post-radioisotopic hypothyroidism. Acta Radial (Stockholm), **56**: 275, 1961.
5. Belyavin, G.: Antithyroid autoantibodies in thyrotoxicosis. Lancet, I: 648, 1959.
6. Benda, C. E.: Thyroid autoantibodies in Down's Syndrome. Jama, **129**: 979, 1949.
7. Blagg, C. R.: Antithyroid antibodies after I131 treatment. Lancet, **2**: 1364, 1960.
8. Boyden, S. V.: The erythrocytes treated with acid anti protein sera. J. Exp. Med., **93**: 107, 1951.
9. Buchanan, W. W. et al.: Skin test in thyroid disease. Lancet, **2**: 928, 1958.
10. Buchanan, W. W. et al.: Thyroid autoantibodies following I131 tratment. J. Endocr., **24**: 115, 1962.
11. Burgio, G. R.: Down's syndrome. Lancet, **1**: 497, 1966.
12. Cassidy, C. E., Murphy, S. S.: Post-radioiodine myxedema. Clinical Endocrinology (Ed. Astwood, Cassidy), **11**: 253, 1968.
13. Chandrasekar, S., Saroop KS.: A case of myasthenia gravis associated with other autoimmune disorders. J. Ass. Physicians India, **19**: 599, 1971.
14. Cicioğlu, R., Payzin, S., Öktem, K.: Tiroid hastalığı belirtileri gösteren ve normal kimselerde antitiroid antikorların durumu. I-Dolaşgan antikorların durumu. Tiroid Bezi ve Hastalıkları Simpozyonu. Diyarbakır Tıp Fakültesi, Sayfa: 54, 1971.
15. Coppen, A., Cowie, V.: Thyroid antibodies and Down's syndrome. Brit. Med.J., **1**: 1843, 1960.
16. Doniac, D., Roitt, I. M.: Autoimmununty in Hashimoto's disease and its implications. J. Clin. Endocr., **17**: 1923, 957.

17. Doniach, D., Roitt, I. M.: Clinical applications of thyroid autoantibody tests. n Clinical Aspects of Immunology, pp. 612, 1963.

17-a. Dunn, J. J., Chapman, E. M.: Post-radioisotopic hypothyroidism. New Eng. J. of Med. **271:** 1037, 1964.

18. Einhorn, J.: Hypothyroidism following I131 treatment for hyperthyroidism. J. Clin. Endocr. Meta., 26/**1:** 33, 1966.

19. Fialkow, P. J.: Thyroid autoantibodies in Down's syndrome. Lancet, **1:** 474, 1964.

20. Fialkow, P. J.: Down's syndrome. Lancet, **1:** 497, 1966.

21. Fulthorpe, A. J., Roitt, I. M., Dongach, D.: Thyroid hemaglutination test.Cn.l.JiI Path., **14:** 654, 1961.

22. Green, N. M., Wilson, C. M.: Hypothyroidism after I131 treatment. Brit. Med. J., **1:** 1005, 1964.

23. Guisan, M. et al.: Schmidt's syndrome and DM. Schweiz Wch., **99:** 1341, 1969.

24. Haylcs, B. et al.: Antibodies in Down's syndrome. Pediactrics, **36:** 608, 1965.

25. Irvinc, W. J.: Hashimoto disease. Quart. J. Exp. Physiol., **49:** 324, 1969.

26. Johnson, C. A., Senior, B.: Neonatal hyperthyroidism. Clinical Endocrinology (Editors Astwood, Cassidy) **II:** 232, 1968.

27. Karlısh, A. J., Macgregor, G. A.: Sarcoidism, thyroiditis and Addison's disease. Lancet, **2:** 330, 1970.

28. Kendall-Taylor, P. et al.: The interaction between thyroid tissuc and the long acting thyroid stimulator. Q. J. Med. ,**40:** 564, 1971.

29. Kendall-Taylor, P. et al.: Intcraction between LAST and thyroidal protein. Proc. Soc. Med., **64:** 1267, 1971.

30. Koloğlu, S.: Endokrinoloji. A. Ü. Tıp Fakültesi Yayınlarından no: 97, Sayfa: 340 ve 777, 1961.

31. Kriss, J. P. et al.: Thyroid antibodies in Gravcs disease. J. Clin. Endocr., **24:** 1005, 1964.

32. Kriss, J. P. et al.: Studies on the pathogenesis of the ophtalmopathy of Graves disease. J. Clin. Endocr., **27:** 582, 1967.

33. Kriss, J. P. et al.: Pretibial myxedema. J. Clin Endocr., **27:** 595, 1967.

34. Kurland, G. S. et al.: Down's syndrome and antibodies. J. Clin. Endocr., and Meta., **17:** 552, 1957.

35. Lipman, L. N. et al.: Pretibial myxedema. Amer. J. of Med., **43:** 486, 1967.

36. Mahieu, P. et al.: Demonstration of delayed hypersensitivity to retrobulbar and thyroid tissue in human exophtalmos. J. Clin. Endocr. and Meta., **34:** 1090, 1972.

37. Mahieu,P., Winand R.: Demonstration of delayed hypersensitivity to retrobulbar and thyroid tissue in human exophtalmos. Abstracts, IV. Intern. Cong. of Endocr., Washington, 1972. Abst. no: 489.

38. McGregor, B. C. et al.: Vitiligo and multiple glandular insufficiencies. J. Amer. Med. Ass., **219:** 724, 1972.

39. McKenzie, J. M., Gordon, J.: Long acting thyroid stimulator. Current Topics in Thyroid Res. (Ed. C. Cassano, Acad. Press, New York), Sayfa: 445, 1965.

40. McKenzie, J. M.: Experimental production of a thyroid -stimulating antithyroid antibody. J. Clin. Endocr., **28:** 596, 1968.

41. Meek, J. C. et al.: Biologic activity of LATS-positive IgG fragments. J. Lab. Clin. Med., **78**: 821, 1971.

42. Mori, T. et al.: Thyroid autoantibodies. J. Clin. Endocr. **31**: 119, 1970.

43. Mori, T., Kriss, J. P.: Measurements by competitive binding radioassay of serum anti-microsomal and anti-thyroglobulin antibodies in Graves' disease. J. Clin. Endocr., and Meta., 33/**4**: 688, 1971.

44. Mori, T. et al.: Preparation and binding of antimicrosomal antibody-free LATS. and the effect of iodination on LATS biological activity. J. Clin. Endocr. and Meta., **33**: 813, 1971.

45. O'Gorman, P. et al.: Anti-T and anti-M autoantibodies. J. Clin. Endocr., **24**: 1072, 1964.

46. Pimestone, C. D.: Pretibial myxedema. J. Clin. Endocr. and Meta., **23**: 336, 1963.

47. Pinchera, A.: Thyrotropin and LATS assays in thyroidal disease. J. Clin. Endocr **25**: 189, 1965.

48. Pinchera, A. et al.: Antithyroid antibodies. J. Clin. Endocr., 27/**12**: 1758, 1967.

49. Roitt, I.M., Campbell, P. N.: The anture of the thyroid autoantibodies present in patients with Hashimoto's thyroiditis. Biochem. J. ,**69**: 248, 1958.

50. Roitt, I. M., Doniach, D.: Human autoimmun thyroiditis serological studies. Lancet, **II**: 1027, 1958.

51. Rosenberg, I. N.: Thyroiditis and thyroid antibodies. Clin. Endocr. Grune and Stratton (Astwood,) New York, 185, 1960.

52. Schleusener, H. et al.: Isoelectric focusing of long-acting thyroid stimulator (LAST containing IgG. Horm. Meta. Res., **3**: 221, 1971.

53. Schroeter, A. L., Copeman, P. W.; Jordon, R. E.: Immunofluorescence of cutaneous vasculitis associated with systemic disease. Arch. Dermatol., **104**: 254, 1971.

54. Shillinglaw, J., Utiger, R. D.: LATS and exophtalmos. J. Clin. Endocr. and Meta., **28**: 1069, 1968.

55. Shishiba, Y. et al.: Discrepancy between inactivation by thyroid particulate fraction and thyroid stimulating activity of long-acting thyroid stimulator (LATS). J. Clin. Endocr., and Meta., **34**: 7, 1972.

56. Skanse, B., Nilson, S. B.: Antithyroid antibodies. Act. Med. Scand., **171**: 289, 1962.

57. Smith, B. R. et al.: Inactivation of long-acting thyroid stimulator in vivo. J. Endocr **52**: 189, 1972.

58. Soto, R. J.: Endemic goiter in Misiones-Argentina. Pathophysiology related to immunological phenomena. J. Clin. Endocr. and Meta., 27/**11**: 1581, 1971.

59. Vanhaelst, L. et al.: Thyroid auto-immune disease and thyroid function in families of subjects with Down's syndrome. J. Clin. Endocr. and Meta., 30/**6**: 792, 1970.

60. Witebsky, E.: Chronic thyroiditis and autoimmunization. J. Amer. Med. Ass, 164/**13**: 1439, 1957.

61. Witebsky, E., Rose, N. R.: The autoantibody nature of the thyroiditis antibody. Lancet, **7025**: 808, 1958.