

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**TİROTOKSİKOZDA TİROİD KAN AKIM
PARAMETRELERİNİN TRİPLEKS DOPPLER
ULTRASONOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ÖMER KARAKAŞ

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2008

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**TİROTOKSİKOZDA TİROİD KAN AKIM
PARAMETRELERİNİN TRİPLEKS DOPPLER
ULTRASONOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ÖMER KARAKAŞ

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. ENİS İĞCİ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TABLO VE GRAFİK LİSTESİ	4
ŞEKİL LİSTESİ	5
KISALTMALAR	6
TEŞEKKÜR	7
ÖZET	8
SUMMARY	10
1. GİRİŞ VE AMAÇ	12
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. TİROİD BEZİ	
2.1.1 Embriyolojisi	14
2.1.2 Anatomisi	15
2.1.3 Histolojisi	17
2.1.3 Fizyolojisi	18
2.2. TİROTOKSİKOZ	
2.2.1 Tanım, epidemiyoloji	19
2.2.2 Hipertiroidizm ile birlikte olan tirotoksikozlar	20
2.2.3 Hipertiroidizm ile birlikte olmayan tirotoksikozlar	26
2.2.4 Tirotoksikozda hemodinamik değişiklikler	33
2.5.4 Tanı yöntemleri	33
3. GEREÇ ve YÖNTEM	
3.1 OLGU SEÇİMİ	41
3.2 ULTRASONOGRAFİK İNCELEMELER	41
3.3 İSTATİKSEL YÖNTEMLER	43
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	67
6. KAYNAKLAR	72
7. EKLER	82

TABLO VE GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1: Çalışmaya alınan hastaların ve kontrol grubunun dağılımı

Tablo 1: Gruplara göre cinsiyet dağılımı

Tablo 2: Grupların yaş dağılımı (ortalama±standart sapma, (minimum-maksimum))

Tablo 3: Grupların yaş ortalamalarının gruplar arası istatistiksel karşılaştırılması

Tablo 4: Gruplarda elde edilen kan akım parametreleri ve tiroid hacmi değerleri (ortalama±standart sapma, (minimum-maksimum)) ve gruplar arası karşılaştırması

Tablo 5: Gruplar arasında tek tek her bir grubun kan akım parametrelerinin ve tiroid hacminin karşılaştırılması

Tablo 6: HT altgruplarda elde edilen kan akım parametreleri ve tiroid hacmi değerleri (ortalama±standart sapma, (minimum-maksimum)) ve gruplar arası karşılaştırması

Tablo 7: Gruplar arasında tek tek her bir grubun karşılaştırılması

Tablo 8: Kontrol, hipertiroid HT ve BGH gruplarında tiroid fonksiyon testlerinin değerleri (ortalama±standart sapma, (minimum-maksimum)) ve gruplar arası karşılaştırması

Tablo 9: Gruplar arasında tek tek her bir grubun tiroid fonksiyon testlerinin karşılaştırılması

Tablo 10: Kontrol, hipertiroid HT ve BGH gruplarında elde edilen kan akım parametreleri ve tiroid hacmi değerleri (ortalama±standart sapma, (minimum-maksimum)) ve gruplar arası karşılaştırması

Tablo 11: Gruplar arasında tek tek her bir grubun karşılaştırılması

Tablo 12: ROC eğrisinde eğri altında kalan alanlar

Tablo 13: ROC eğrisinden elde edilen kesme (cut off) değerleri

Tablo 14: STA PSV için kabul edilen kesme değerine (cut-off) göre olguların gruplara dağılımı, duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü (PPV, NPV) değerleri

Tablo 15: STA EDV için kabul edilen kesme değerine (cut-off) göre olguların gruplara dağılımı, duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü (PPV, NPV) değerleri

Tablo 16: PSVR için kabul edilen kesme değerine (cut-off) göre olguların gruplara dağılımı, duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü (PPV, NPV) değerleri

Tablo 17: EDVR için kabul edilen kesme değerine (cut-off) göre olguların gruplara dağılımı, duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü (PPV, NPV) değerleri

Tablo 18: Tiroid bezi ekopaternalinin BGH, HT ve kontrol gruplarına dağılımı

Tablo 19: Tiroid bezi ekojenitesinin BGH ve HT gruplarına dağılımı.

Tablo 20: Tiroid bezi ekojenitesinin BGH ve HT gruplarına dağılımı.

Tablo 21: Tiroid bezi ekojenitesinin BGH ve hipertiroid HT gruplarına dağılımı.

Tablo 22: Tiroid bezi kanlanma paternlerinin BGH ve HT gruplarına dağılımı.

Tablo 23: Tiroid bezi kanlanma paternlerinin birleştirilmesi sonrası BGH ve Hipertiroid HT gruplarına dağılımı.

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: 1-4 faringeal arklar ile birlikte I-II. farengeal arklar arasında 5. haftada beliren tiroid primordiumun kaynağı olan foramen cecum

Şekil 2: A. Faringeal yarık ve poşların gelişimi B. Çeşitli farengeal poşlardan gelişim gösteren yapılar

Şekil 3. Tiroid bezinin anatomisi

Şekil 4: Tiroid bezinin histolojik görünümü

Şekil 5 : 4 ana grup arasında anlamlı farklılığın saptandığı kan akım parametreleri ve tiroid hacmi değerlerinin gruplara dağılımı

Şekil 6 : HT'in altgruplarında anlamlı farklılığın saptandığı kan akım parametreleri ve tiroid hacmi değerlerinin gruplara dağılımı

Şekil 7 : Kontrol, hipertiroid HT ve BGH gruplarında anlamlı farklılığın saptandığı kan akım parametreleri ve tiroid hacmi değerlerinin gruplara dağılımı

Şekil 8: BGH ile hipertiroid HT+kontrol gruplarının kan akım parametrelerinin ROC eğrisi

KISALTIMA LİSTESİ

T4	Tiroksin
T3	Triiyodotironin
TRH	Tirotropin serbestleştirici hormon
sTSH	Tiroid stimüle edici hormon (tirotropin)
sTSH	Sensitif tiroid stimüle edici hormon
MIT	Monoiyodotirozin
DIT	Diiyodotirozin
STA	Süperior tiroid arter
İTA	İnferior tiroid arter
hCG	İnsan koriyonik gonodotropin
TSHR	TSH reseptörü
TRAb	TSH reseptör antikoru
Tc-99m	Teknetyum-99 m
TPO	Tiroid peroksidaz
Anti-TPO	Tiroid peroksidaz antikoru
Tg	Tiroglobulin
Anti-Tg	Tiroglobulin Antikoru
BGH	Basedow-Graves hastalığı
HT	Hashimoto tiroiditi
MNG	Multinodüler guatr
TMNG	Toksik multinodüler guatr
RAİ	Radyoaktif iyot
RAİU	Radyoaktif iyot uptake
RDUS	Renkli Doppler ultrasonografi
AİT	Amiodaron ilişkili tirotoksikoz
STA	Süperior tiroid arter
İTA	İnferior tiroid arter
PSV	Piksistolik hız
EDV	Enddiastolik hız
RI	Rezistif indeks
PSVR	Piksistolik hızların oranı
EDVR	Enddiastolik hızların oranı
RIR	Rezistif indekslerin oranı

TEŞEKKÜR

Tez çalıőmamın yönlendirilmesinde ve hazırlanmasında ilgi ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Enis İğci'ye, çalışma grubunun oluőturulmasında desteklerini aldığım Uzm. Dr. Serkan Yener ve Uzm.Dr. Barıő Akıncı'ya, istatistiksel değerlendirmelerde yardımını esirgemeyen Uzm.Dr. Fatih Demircioğlu'na ve tez çalışması döneminde desteğini hep arkamda hissettiğim ailem ve eőime teőekkürü borç bilirim.

ÖZET

TİROTOKSİKOZDA KAN AKIM PARAMETRELERİNİN TRİPLEKS DOPPLER SONOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Tirotoksikozlu olgularda tripleks Doppler sonografi ile süperior tiroidal arter ve ana karotid arterden elde edilen kan akım parametrelerinin kullanılabilirliğini ve ayırıcı tanıdaki etkinliğini değerlendirmek

Gereç ve yöntem: Çalışma grubunu, standart tanı yöntemleri ile Basedow-Graves (BGH), Hashimoto tiroiditi (HT) ve multinodüler guatr (MNG) tanısı konulan 54 hasta ve 18 sağlıklı toplam 72 kişi oluşturdu.

Tripleks Doppler ultrasonografi ile olgularda tiroid bezi kan akım parametreleri değerlendirildi. Kan akım parametreleri olarak hem süperior tiroid arter, hem de ana karotid arterden piksistolik hız (PSV), enddiastolik hız (EDV), rezistif indeks (RI) değerleri ile birlikte rezistif indeks oranları (RIO), piksistolik hız oranları (PSVR) ve enddiastolik hız oranları (EDVR) elde edildi.

İstatistiksel analizde, grup ortalamalarının karşılaştırılmasında nonparametrik testler (Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U-testi) ve bağımsız grup oranlarının karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi kullanıldı.

Bulgular: Standart tanı yöntemleri ile çalışma grubu grup 1: Sağlıklı kontrol grubu (n=18, 25.7%), grup 2: Hashimoto tiroiditi olan hasta grubu (n=27, 36.5%), grup 3: Basedow-Graves hastalığı olan hasta grubu (n=17, 24.3%), Grup 4: Multinodüler guatr tanılı hasta grubu (n=10, 13.5%) olmak üzere 4 ana gruba ayrıldı. Hashimoto tiroiditli hastalarda kendi arasında ötroidi (Grup 2A, n=13, %50) hipotiroidi (Grup 2B, n=7, %25) ve hipertiroidi (Grup 2C, n=7, %25) altgruplarına ayrıldı.

Dört grup arasında STA PSV, STA EDV, CCA PSV, CCA EDV, PSVR ve EDVR değeri açısından yalnızca BGH olgularında diğer gruplara göre anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0.05/4=0.0125$). HT'nin altgrupları arasında yalnızca hipotiroid ile hipertiroid HT grupları arasında STA EDV ve RI değerleri açısından anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05/3=0.017$). BGH ile hipertiroid HT grupları arasında ise STA PSV, STA EDV, PSVR ve EDVR değeri açısından anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0.05/3=0.017$). Hipertiroid HT grubu ile kontrol grubu arasında yalnızca STA EDV değeri açısından anlamlı farklılık saptandı.

Sonuç: Bu bulgularımız doğrultusunda hem RDUS paterni, hem de B-Mod ultrasonografi paternleri örtüşen ara olgularda ve klinik tanısında zorluk çekilen, tirotoksikoz olgularında, tanı aşamasında STA PSV, STA EDV, PSVR ve EDVR değerlerinin yüksek duyarlılık, yüksek spesifite, yüksek pozitif ve negatif öngörü ile kullanılabilceğini düşünmekteyiz.

SUMMARY

EVALUATION OF BLOOD FLOW PARAMETERS WITH TRIPLEX DOPPLER ULTRASONOGRAPHY IN THE THYROTOXICOSIS

Purpose: Evaluation of the usefulness and efficiency in the differentiate diagnosis of blood flow parameters in the superior thyroid artery and common carotid artery with triplex Doppler ultrasonography in the thyrotoxicosis cases

Material and method: Study group was composed of totaly 72 cases. 18 of the cases were healthy control individual group and the 54 of the cases were the patient that diagnosed with standard methods as Basedow-Graves' disease (BGD), Hashimoto thyroiditis (HT) and multinodular goitre (MNG).

Thyroid gland blood flow paramaters in the case was evaluated with triplex Doppler ultrasonography. Besides of blood flow paramaters as peaksystolic velocity (PSV), enddiastolic velocity (EDV), resistive index (RI), also resistive index ratio (RIR), peaksystolic velocity ratio (PSVR) and enddiastolic velocity ratio (EDVR) were obtained from both superior tiroid artery and common carotid artery. .

Nonparamaters tests (Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U-test) for the group means , and Pearson Chi-Square and Fisher's tests for comparison of independent group ratios were used for statistical analysis.

Results: Study group were divided into four main group by using standart diagnostic methods as follows: group 1:healthy control individual group 2:patients have Hashimoto Thyroiditis(n:27 36.5%) group 3:patients have Basedow Graves diseases(n: 17 24.3 %) group 4: patients have multinodular goitre(n: 10 13.5%)

The Hashimoto Thyroiditis group were classified subgroups such as euthyroid (group 2A n:13 50%), hypothyroid (grou 2B n:7 25%) and hyperthyroid (group 2C n:7 25%) respectively.

In the evaluation of STA PSV, STA EDV, CCA PSV, CCA EDV, PSVR and EDVR values between four main groups only BGH group had significant difference from other groups ($p < 0.05/4 = 0.0125$). In subgroup of Hashimato Thyroiditis only between hypothoroiditis and hyperthroiditis subgroups STA, EDV and RI values had detected significant.

Between BGH and hyperthyroid Hashiomato thyroiditis groups STA PSV, STA EDV, PSVR and EDVR values had significant difference ($p < 0.05/3 = 0.017$). Significant difference was detected between hyperthyroid Hashimato thyroiditis and control group only for STA EDV value.

Conclusions: We consider that STA PSV, STA EDV, PSVR and EDVR values could be used with high sensitivity, specificity and high positive and negative prediction in thyrotoxicosis cases that are clinically difficult to diagnose and in interim cases that both RDUS and B mode ultrasonography patterns overlap.

1. GİRİŞ VE AMAC

Tirotoksikozis, dolaşımda bulunan serbest T3 ve T4 düzeylerinin artışına bağlı, hipermetabolik bir durumdur. Hipertiroidizm her ne kadar tirotoksikozla eş anlamlı olarak kullanılırsa da, tirotoksikoz tiroid bezinin fazla çalışması sonucunda açığa çıkan şeklini tanımlar. Bazı tiroidit nedenlerinde olduğu gibi dolaşımdaki tiroid hormon fazlalığı, daha önce yapılmış olan hormonun dolaşıma aşırı salınımına bağlıdır ve bezin aşırı fonksiyon göstermesi ile ilişkili değildir (1).

Bu klinik antitelerin tedavilerinin farklılıkları nedeniyle özellikle hipertiroidizme bağlı ve hipertiroidizme bağlı olmayan tirotoksikozis nedenlerinin birbirlerinden ayırt edilmesi gerekmektedir.

Geçmişte tiroid bezinin morfolojik değerlendirmesi temel olarak tiroid sintigrafisine dayanıyordu. Son yıllarda yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi duyarlılığı, kolay uygulanabilirliği ve radyoaktivite kullanımını gerektirmemesi nedeniyle tiroid morfolojisinin değerlendirilmesinde birinci basamak test haline gelmiştir. Ayrıca bezin ultrasonografik özellikleri spesifik tiroid patolojilerinin tanımlanmasında yardımcı olabilmektedir.

Tiroid bezinin fonksiyonel olarak aktivitesinin değerlendirmesinde tiroid fonksiyon testleri halen en yararlı yöntem olarak kabul edilmektedir. Bu amaçla serbest T3, serbest T4 ve serum tiroglobulin düzeyi ve sensitif TSH düzeylerinin ölçümü kullanılmaktadır. Bu yöntemlerle ölçülen TSH düzeyinin düşük olması hipertiroidiyi, yüksek düzeyler hipotiroidiyi, normal düzeyler ise ötiroidiyi göstermektedir. Bunlara ek olarak ayrıca özellikle otoimmün tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde tiroglobulin antikoru (Anti-Tg), eskiden antimikrozomal antikor adı verilen ancak günümüzde tiroid peroksidaz antikoru (Anti-TPO), TSH reseptör antikoru (uyarıcı veya bloke edici) serumda ölçülebilmektedir (12).

İyot 123, İyot 131 veya teknesyum-99m ile yapılan ve tiroid bezi iyot döngüsünün değerlendirilmesini sağlayan radyonüklid görüntüleme, özellikle tirotoksikozis nedenlerini ayırt etmede, verilen radyoaktif maddeyi tutma derecesine göre tiroid bezinin fonksiyonel aktivitesi hakkında bilgi vermektedir. Radyoaktif maddenin artmış tutulumu, tiroid bezinin artmış hiperfonksiyonunu ifade eden hipertiroidizmi yansıtmakta ve diğer hipertiroidizme bağlı olmayan tirotoksikozis nedenlerinin dışlanmasına yardımcı olmaktadır (12).

Günümüzde renkli akım Doppler sonografi ile elde edilen tiroid bezi kanlanma şekilleri ve kan akım parametreleri ile tiroid bezinden fonksiyonel bilgi elde edilebileceği ve hatta radyonüklid görüntülemenin yerini alabileceği belirtilmektedir (137,138,140).

Boggazzi ve ark. (137) yaptıkları çalışmada hipertiroidizmli hastalarda hem intraparakimial kanlanmanın hem de kan akım hızlarının artış gösterdiğini, hipertiroidizme bağılı olmayan tiroksizkozisli olgularda ise bu değerlerin artmadığını belirtmişlerdir. Tiroid kanlanması ve kan akımının tiroid hormon düzeylerinden (sT3, sT4) bağımsız olduğunu, tiroid bezinde kan akımı artışından TSH ve uyarıcı TSH-reseptor antikorlarının (TRAb) sorumlu olduğunu belirtmişlerdir. Erdogan ve ark. yaptıkları bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ancak bu iki çalışmada tiroid bezi parankiminden pik sistolik akım hız değerleri elde edilirken, küçük ve tortiyoz damarlar nedeniyle açı düzeltmesinin yapılamadığı belirtilmiştir.

Varsamidis ve ark. (141) ile Castagnone ve ark. yaptıkları benzer çalışmalarda renkli Doppler US ile elde edilen gerek Doppler ultrasonografi paterninin, gerekse inferior tiroidal arter pik sistolik akım hız ölçümlerinin Graves hastalığı bulunan olgularda, sadece tanı aşamasında değil, tedavinin etkinliğini değerlendirmede ve tedavi kesildikten sonra nüksü saptamada da etkin bir şekilde kullanılabilceğini göstermişlerdir.

Carruso ve ark. (140) yaptıkları bir çalışmada Graves' li olgularda inferior tiroid arter (İTA) pik sistolik hız ölçümlerinin daima 150 cm/sn den yüksek olduğunu, subklinik hipotroidili otoimmün tiroidit olgularında ise bu değerin asla 65 cm/sn hızı aşmadığını ileri sürmüşlerdir.

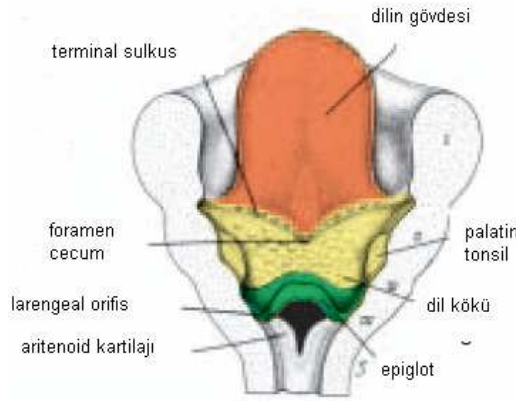
Bu çalışmada tiroksizkozlu olgularda tripleks Doppler ultrasonografi (Renkli Dupleks Doppler Görüntüleme) ile süperior tiroidal arter ve ana karotid arterden elde edilen kan akım parametrelerinin kullanılabilirliğinin ve ayırıcı tanıdaki etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 TİROİD BEZİ

2.1.1 Embriyolojisi:

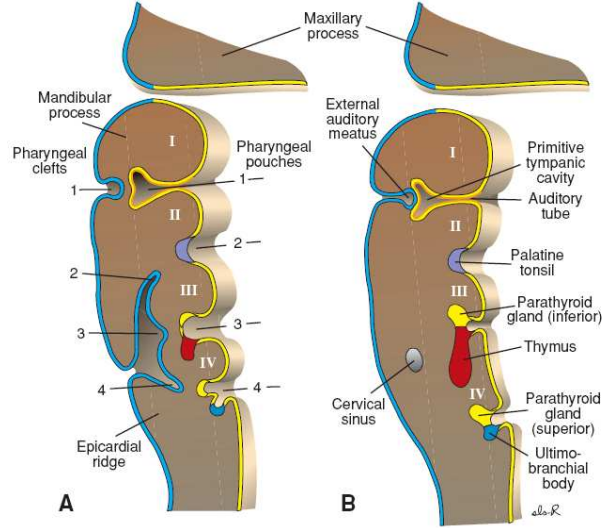
Brankial arkus ve faringeal poşlar gelişirken, yaklaşık 24. günde primitif farinksin tabanında, orta hatta, birinci ve ikinci poşlar arasında kalan bölgede, tiroid bezi bir divertikül şeklinde gelişmeye başlar ve ventrale doğru büyür. Divertikülün ağzı dil köküne açıktır ve foramen cecum adını alır. Embriyolojik olarak primitif mide barsak sisteminin bir uzantısıdır. Divertikülün distal lümeni hücrelerin hızla çoğalmasıyla kapanırken, hem ventrale, hem de her iki laterale doğru büyümeye devam ederek iki loblu tiroid haline döner ve boyun orta hattında, hyoid kemik ve larinksi oluşturacak yapıların önünden aşağıya doğru inmeye başlar (Şekil 1) (2).



Şekil 1: 1-4 faringeal arklar ile birlikte 1-2. farengeal arklar arasında 5. haftada beliren tiroid primordiumun kaynağı olan foramen cecum

Altıncı haftadan itibaren üçüncü faringeal poşun dorsal bölgeleri alt paratiroidlere, ventral bölgeleri ise primitif timusa döner. Dördüncü faringeal poş da dorsal ve ventral olarak iki kısma ayrılır. Dorsal kısım üst paratiroidleri, ventral kısımlar nöral kristadan gelen hücrelerle beraber ultimobrankial cisimi oluşturur. Tiroid aşağı doğru inerken dördüncü ve beşinci faringeal poşların ultimobrankial cisimlerinden köken alan lateral komponentler bu yapılanmaya katılır. Bu lateral komponentler tiroidin kalsitonin salgılayan C hücrelerini oluşturur (2,3,4).

Alt paratiroidler timusla beraber farinks duvarından ayrılıp kaudal ve medial bölgelere doğru gider ve daha sonra timustan ayrılarak tiroidin alt bölgesi civarına yerleşir. Timus ise alt boyun ve mediastene iner (2,3,4).



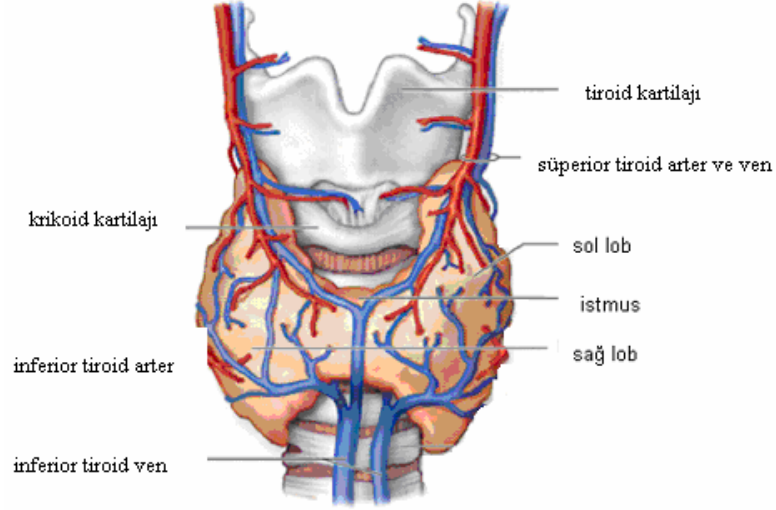
Şekil 2: A. Faringeal yarıklar ve poşların gelişimi B. Çeşitli farengial poşlardan gelişim gösteren yapılar

Tiroid kaudale doğru inerken, divertikülün açık kalan kısmı uzayarak tiroglossal kanal adını alır. Kanal, çoğunlukla dejenerasyona uğrayarak kaybolur ve yedinci hafta sonunda tiroid son şeklini alır. Tiroid gelişimindeki kritik devre yedinci haftaya kadar olan devre olup, gelişim anomalilerinin çoğu bu sıralarda ortaya çıkar (2,3,4).

Gebeliğin onuncu haftasının sonunda tiroide folliküller oluşur, onikinci haftanın sonunda da tiroid iyot tutmaya ve kolloid üretmeye başlar. Onüçüncü haftadan itibaren hipofiz ve serumda tiroid stimüle edici hormon (TSH) belirlenebilir. Onsekizinci haftadan itibaren TSH ve tiroksin (T4) paralel olarak artmaya başlar ve tiroiddeki iyot konsantrasyonu yüksek düzeylere ulaşır. Yaklaşık otuz-otuzbeşinci haftalardan itibaren hipotalamus, hipofiz ve tiroit eksenini fonksiyonel olarak olgun hale gelir. TSH, triiodotironin (T3) ve T4 doğumdan sonra, birkaç hafta içinde erişkindeki normal düzeyine ulaşır (2,4,5).

2.1.2 Anatomisi

Normal erişkin tiroid bezi, açık kahverengi, sert olup, 15-20 gram ağırlığındadır. Ortada isthmus ile birleşen iki lobdan oluşur. Loblar ortalama 4 cm uzunluğunda, 2 cm eninde ve 2 cm kalınlığındadır. İsthmus ise sıklıkla 2 ile 6 mm kalınlıktadır. Her bir lob trakea lateralinde yer alır, superiorunda tiroid kartilajı, lateralinde karotis kılıfı ve sternokleidomastoid kası, anteriorunda strep kaslar (sternotiroid ve sternohiyoid) bulunur. Arka medialde, özefagus ve trakea tarafından sınırlanmıştır (6,7,8).



Şekil 3: Tiroid bezinin anatomisi

Tiroid bezi, derin servikal fasyanın ön ve arka yaprakları arasında gevşek bir bağ dokusu tarafından sarılır. Tiroid larinkse asılıdır ve trakeaya tutunur. Yutkunma sırasında larinkle birlikte yukarı hareket eder. Tiroidin gerçek kapsülü tiroide yapışık ve doku içinde de yalancı lobüller oluşturan septaları olan, ince fibröz bir tabakadır (6,8).

Tiroidin dört ana arter tarafından sağlanan iyi bir kanlanması vardır. Karotis bifurkasyonu hizasında eksternal karotis arterin ilk dalı, boyunda birkaç santimetre aşağı doğru inerek tiroid üst polünde ön ve arka dallara ayrılarak beze girer ve süperior tiroid arter adını alır. Subklavyan arterin tiroservikal dallarından köken alan inferior tiroid arter ise beze posteriordan ve alt pollerden girer. Bazen beşinci arter olarak arkus aortadan veya innominat arterden köken alıp, trakeanın önünden yukarı çıkan tiroid ima arteri bulunur (6,7).

Süperior tiroid arter (STA), eksternal karotid arterin ilk dalıdır ve tiroid kartilajının hemen üzerinden çıkar. Her bir tiroid lobunun üst kutbuna doğru, inferior faringeal konstrüktör kasın medialinde bulunarak, inferiora doğru iner. Üst polde süperior tiroid arter anterior ve posterior dallarına ayrılır. Ancak bazen lateral dalı da görülebilir. Anterior dal diğer taraftaki karşılığı ile, posterior dal ise inferior tiroid arterin dalları ile anastomoz yapar. Posterior daldan çıkan küçük bir paratiroid arter, üst paratiroid bezlere gider (5,6,8).

İnferior tiroid arter (İTA), genellikle trunkus tiroservikalis'ten, nadiren subklavyan arterden köken alır. Karotis kılıfının arkasından yukarı doğru seyrederek, krikoid kıkırdak seviyesinde mediale doğru karotis arterini arkadan çaprazlayarak döner ve aşağı doğru inerek tiroidin alt kutbu hizasına gelir. Buradan tekrar yukarı dönerek tiroide ulaşır. İnferior, posterior ve internal olmak üzere üç dala ayrılarak orta kısımlarından tiroid loblarına girerler. İnferior tiroid arter, sağda %2, solda %5 oranında görülmeyebilir (6,8,9).

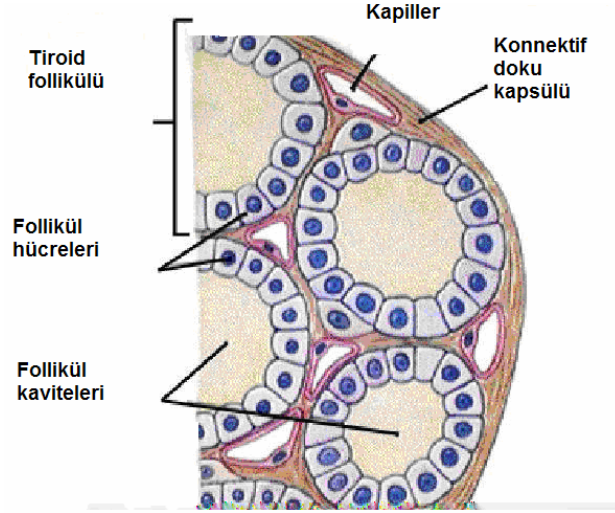
Tiroid ima arteri insanların % 1.5-12.2'sinde bulunur. Bu arter daha sıklıkla sağ tarafta ve trakeanın önündedir. Brakiosefalik trunkustan çıkabildiği gibi, arkus aorta ve sol ortak karotis arterden de çıkabilir. Trakeanın önünden seyrederek isthmusu besler (6,7,8).

Tiroid kapsülünün altında zengin bir venöz ağ mevcuttur. Tiroidin venöz dönüşü her iki yanda, üstte superior tiroid venleri ve bez lateralinde median tiroid venleri aracılığıyla internal juguler venlere olur. İnférieur tiroid venleri ise lobları inferiordan terk ettikten sonra venöz bir pleksus oluşturarak brakiosefalik vene dökülür (6,7,8).

Tiroid bezinin lenfatik drenajı, primer olarak internal juguler lenf bezlerine olur. Üst kutup ve isthmusun mediali superior grup lenf bezlerine, alt kutup inferior grup lenf bezlerine drene olur. Daha sonra, pretrakeal ve paratrakeal lenf bezlerine dökülürler (6).

2.1.3 Histolojisi

Embriyolojik olarak gelişmesini tamamlayan tiroidi çevreleyen fibröz bir kapsül vardır. Bu kapsül bez içine septalar göndererek bezde lobülasyonlara neden olur. Bu lobülasyonlardan her biri, tiroidin temel yapısı olan folliküllerden oluşur. Her lobülde ortalama 20-40 follikül vardır. Erişkin tiroid yaklaşık 3×10^6 follikül içerir. Her bir follikül, içi kolloidle dolu bir lümeni çepeçevre saran tek sıralı küboidal-kolumnar epitel ve bu epiteli çevreleyen bazal membrandan oluşur. Follikül hücresine tiroisit adı da verilir. Bir tiroid follikülünde esas olarak üç tip hücre vardır. Bunlar hem folliküler lümen, hem de bazal membranla ilişkide olan normal follikül hücresi ve oksifilik hücreler (Hurthle) ve lümenle ilişkide olmayan, ancak bazal membranla ilişkide olan parafolliküler hücrelerdir. Bu hücrelere aynı zamanda A, B ve C hücreleri adı da verilmektedir. A hücresi normal follikül hücresi olup (tiroisit) tiroid hormonlarının yapım ve salınmasından sorumludur ve TSH hormonunun etkisi altındadır. B hücresi (Askanazy hücresi, onkosit, Hurthle hücresi) çok miktarda serotonin toplamaktadır. TSH reseptörü içerip, tiroglobulin sentezi yapabilmesine karşın fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. C hücresi (parafolliküler hücre) esas olarak tirokalsitonin hormonunun yapım ve salınmasından sorumludur ve TSH'nın kontrolünde değildir. APUD (amin prekürsör uptake dekarboksilaz) sisteminin de bir parçasıdır (Şekil 5) (4).



Şekil 4: Tiroid bezinin histolojik görünümü

2.1.4 Fizyolojisi

Tiroidin folliküler hücrelerinden tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) hormonları salgılanır. Ayrıca parafolliküler hücrelerden de kalsiyumun metabolizmasında etkili olan kalsitonin salgılanmaktadır. T3 ve T4 genel anlamda bazal metabolizmayı düzenleyen hormonlardır. Hücre içinde bulunan nükleus reseptörlerine bağlanarak protein yapımını regüle ederler. Ayrıca mitokondrilerde oksidasyon olaylarını hızlandırırlar. Membran yapısında yer alan enzimlerin aktivitesini kontrol etmek gibi diğer fonksiyonları da vardır. Bu bağlamda tiroid hormonları yaşam için mutlak gereklidir (9).

Tiroiden T3 ve T4 sekresyonu anterior hipofizden salgılanan tiroid stimüle edici hormonun (TSH) kontrolü altındadır. TSH uyarısı T3 ve T4 salınımını uyarırken, kandaki T3 ve T4 artışı hipofizden TSH salınımını suprese eder (negatif feed-back) ve salınımı ise hipotalamustan salgılanan TRH'nın (tirotropin releasing hormon, tirotropin serbestleştirici hormon) kontrolü altındadır. Tiroksin ve triiyodotironin sekresyonunun artmasıyla metabolizma hızı %60-100 oranında artabilir. Salgının ortadan kalkması ise metabolizma hızını normalin %40 altına düşürür (8).

Tiroid hormonlarının oluşumu eksojen iyot alımına bağlıdır. Follikül hücresinde tirozine bir iyot bağlanması ile monoiyodotirozin (MIT), iki iyot bağlanması ile diiyodotirozin (DIT) oluşur. İki DIT eşlendiğinde T4, bir MIT ile bir DIT eşlendiğinde T3 meydana gelir. Tiroid hormonları tiroglobuline (Tg) bağlı olarak follikül içindeki kolloidde depolanır. Bu depo vücudun 1-3 aylık ihtiyacını karşılamaya yeterlidir. T3 ve T4 tiroglobulinden ayrılarak serbest hormon şeklinde kana salgılanırlar ve tamamına yakını plazma proteinlerine bağlanırlar. Bu hormonlara bağlanma eğilimi en yüksek olan taşıyıcı protein bir glikoprotein olan tiroksin

bağlayan globulin (TBG) olup tiroid hormonlarının 2/3'ünü bağlar. TBG'nin T3'e bağlanma eğilimi daha düşüktür. Tiroid hormonlarının 1/4'ü tiroksin bağlayan prealbumine (TBPA), 1/10 kadarı da albumine bağlanır. Plazmadaki tiroid hormonlarının %0,02'si serbest haldedir ve bunlar fizyolojik olarak aktif fraksiyonu oluşturur. Tiroid bezinden salgılanan hormonun %90'ı T4, %10'u ise T3'tür. Bununla birlikte T4'ün önemli bir bölümü (%75-85) kanda T3'e çevrilir (T4'ün T3'e deiyodinasyonu). Bu çevrilme çok önemlidir; çünkü T3 plazmada 10-20 kat daha az miktarda bulunsa da; T4'ten dört kat daha aktiftir. T3'ün yarılanma ömrü bir gün iken T4'ün yedi gündür. Tiroid hormonları hedef hücreye pasif diffüzyonla veya ATP (adenozin trifosfat) bağımlı aktif transportla geçer. Daha sonra hücre çekirdeğindeki tiroid hormon reseptörlerine bağlanarak etkilerini başlatırlar (8).

2.2 TİROTOKSİKOZ

2.2.1 Tanım-epidemioloji

Tirotoksikoz, dolaşımda bulunan serbest T3 ve T4 düzeylerinin artışına bağlı, hipermetabolik durumdur (1). Tirotoksikozun en yaygın nedeni Basedow-Graves hastalığıdır. Diğer yaygın nedenleri, toksik multinodüler guatr (TMNG), toksik adenom ve tiroiditlerdir. Tirotoksikozun nadir nedenleri TSH-sekrete eden hipofizer adenom, struma ovarii, metastatik fonksiyonel değişim gösteren tiroid kanseri ve destrüktif tirotoksikoza neden olan tiroidin metastatik tümörleridir (10).

Tirotoksikozları bir çok şekilde sınıflandırmak mümkündür. Tirotoksikozların bir bölümü, tiroid hormonunun aşırı sentez ve salgısı ile karakterizedir. Bunlara hipertiroidi ile birlikte olan tirotoksikozlar denilir. Diğer grupta ise tiroid bezinin aşırı çalışmasında, aşırı hormon sentezi söz konusu değildir. Burada follikül yıkımı ile depolanmış hormonların kontrolsüz salınımı veya dışarıdan aşırı tiroid hormonları alımı söz konusudur (11).

Tirotoksikozların sınıflandırması

I. Hipertiroidizm ile birlikte olan tirotoksikozlar (Bunlarda tiroidin radyoyod uptake'i yüksektir).

1. Basedow-Graves hastalığı
2. Toksik multinodüler guatr
3. Toksik adenom
4. TSH salgılayan hipofiz adenomu (nadir)
5. Tiroid hormon direnci

II. Hipertiroidizm ile birlikte olmayan tirotoksikozlar (Bunlarda tiroidin radyoiod uptake'i düşüktür)

1. Tirotoksikoz ile ilişkili Hasimoto tiroiditi (Haşhitoksikoz)
2. Subakut tiroidit
3. Lenfositik tiroidit
4. Postpartum tiroidit
5. İlaç ilişkili tiroiditler
6. İyot ilişkili tirotoksikoz (İyot-Basedow)
7. Aşırı ekzojen tiroid hormon alımı (tirotoksikozis factitia)
8. Struma ovarii
9. Fonksiyon gösteren metastatik tiroid karsinomuna bağlı tirotoksikoz
10. hCG ile ilişkili tirotoksikoz

2.2.2 Hipertiroidizm ile birlikte olan tirotoksikozlar

2.2.2.1 Basedow-Graves hastalığı

Basedow-Graves hastalığı (BGH) diffüz guatr, tirotoksikoz, infiltratif oftalmopati ve nadiren infiltratif dermopati ile karakterize otoimmün bir hastalıktır (12). BGH ile ilgili ilk vaka kayıtları 1825 yılında Caleb Parry'e ve 1835 yılında Robert Graves'e aittir. Sonrasında 1840 yılında Karl von Basedow bu üçlü bulgunun tanımını yapmıştır (13). BGH, hipertiroidizm olgularının % 60-80'ini oluşturur. Ancak bu oran bölgesel faktörlere ve özellikle iyot alımına göre değişebilmektedir. Kadınlarda erkeklere göre 5-10 kat daha fazla görülmektedir (14). Kadınlar arasında insidansı % 0.1 ve prevalansı % 2.7'dir. Her yaşta hastalık gelişebilmesine karşın 20-40 yaşları arasında en siktir (12).

Basedow-Graves hastalığı patogeneğinde ana mekanizma tiroisitler üzerindeki TSH reseptörüne (TSHR) karşı oluşan TSH reseptör antikorlarının (TRAb) TSH gibi etki göstermesidir (15). TSHR, sinyal iletiminde c-AMP (siklik adenzin monofosfat) ve fosfoinositol yolunu kullanan, G proteini bağlı bir membran glikoproteinidir. Tiroid bezinin dışında (lenf nodu ve kemik iliği) veya içerisinde lenfosit, dendritik hücre ve makrofajlar tarafından oluşturulan TRAb'lar tarafından TSHR aktive olur. Bu aktivasyon sonucunda c-AMP yapımı artarak hücrede hiperplazi ve hipertrofi, hormon yapımının artması, vasküleritede artma gerçekleşir. Özellikle tiroidi infiltre eden ve tiroistteki antijenlere karşı sensitize olmuş T-helper 1 ve T-helper 2 hücre tiplerinin sitokin ve antikor üretiminde rolü önemlidir

(12,14,15). Bazı antikorlar ise TSHR'ye bağlanarak uyarıcı etki yapmaksızın TSH'nin etkisini engeller. Bu bloke ve stimüle edici antikorların ikisi de aynı hastada olabilir ve tiroid stimülasyonunun derecesi bunların oranına bağlıdır. Bazı hastalarda antitiroid ilaç, radyoaktif iyot (RAİ) veya cerrahi tedavi sonrası bu bloke edici antikorların oranında artış olabilir. Ayrıca bu bloke edici antikorlar geç dönemde tiroid yetmezliğinin gelişmesine katkıda bulunabilir (12,16,17).

Basedow-Graves hastalığına neden olan birçok predispozan faktör tanımlanmıştır. BGH birçok gen lokusunu birlikte tutan kompleks genetik bir hastalıktır (18). Monozigot ikizlerde Basedow-Graves'in görülme oranı % 30-40 iken, dizigot ikizlerde bu oran % 3-9 arasındadır (19). Ayrıca BGH olanların ailesinde veya kendisinde Addison, insülin bağımlı diyabet, Hashimoto tiroiditi, miyastenia gravis, alopesi areata, çölyak, primer gonadal yetmezlik, vitiligo, pernisiyöz anemi gibi otoimmün hastalıkların görülme sıklığı artmıştır (20). Farklı etnik gruplara göre farklı HLA tipleri BGH'nin oluşumundan sorumlu tutulmuştur. Beyaz ırkta HLA-DR3 ve HLA-DQ1501 haplotipleri BGH oluşumunda etkili bulunmuştur, ancak bu genler de % 5'den az genetik eğilim yaratmaktadır (12,14,19).

Basedow-Graves hastalığının kadınlarda ve özellikle üreme çağında daha sık olması östrojenin immün sistem üzerine etkisi veya X kromozomu ile ilişkili bir gen vasıtasıyla olabilir. Ancak bunun sebebi tam açıklanamamıştır (18). Yine gebelikte artmış olan östrojenin etkisine bağlı olarak immünoşüpresyon mevcuttur ve doğumdan sonra plasental immünoşüpresyonun kalkması sonucu özellikle postpartum dönemin ilk aylarında BGH'nin görülme olasılığı artmıştır (21).

Sigara içmek, az oranda BGH ile ilişkili olmakla beraber, yüksek oranda oftalmopati ile ilişkilidir (21,22). Özellikle iyot eksikliği olan bölgelerde yaşayan kişiler basta olmak üzere iyot veya iyot içeren ilaçlar BGH'yi ortaya çıkarabilmektedir (12,14,18). Emosyonel stresin BGH'nin başlamasında etkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca başta *Y.enterocolitica* olmak üzere bazı viral ve bakteriyel enfeksiyonların BGH ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Bu faktörlere ek olarak IFN- α (interferon alfa) tedavisi, yüksek Ig-E (immünglobulin E) düzeyi, eksternal ışınlama gibi nedenlerin de BGH'ye neden olabileceği yönünde veriler bulunmaktadır (12,14,18,21,22).

Oftalmopati patogeneğinde TSHR veya ona benzer tiroid ile ortak bir antijen varlığına bağlı olarak ekstraoküler kasların, bağ ve yağ dokusunun lenfosit ve makrofajlarca infiltrasyonu vardır. Buradaki immün hücrelerin salgıladıkları sitokinler sonucunda fibroblastlarca hidrofilik glikozaminoglikanlar salgılanır ve ödem meydana gelir. Dermopati de buna benzer bir mekanizma ile oluşmaktadır (12,14,23,24).

BGH'de tirotoksikoz bulgularına ek olarak guatr, oftalmopati ve dermopati ile ilgili semptom ve bulgular da eklenmiştir. Çoğu zaman tiroid nodülsüz, yumuşak kıvamlıdır ve normalin 2-3 katı olacak şekilde simetrik ve diffüz olarak büyümüdür (12,17). Klinik olarak belirgin oftalmopati % 30-50 kadar hastada görülebilir, ancak görüntüleme yöntemleri ile hastaların tamamına yakınında göz tutulumu saptanabilir. Oftalmopati sıklıkla bilateraldir, fakat tutulum şiddeti asimetrik olabilir (12,14,15). Oftalmopatinin şiddetine bağlı olarak gözde kapak retraksiyonu, periorbital ödem, ekzoftalmus, göz hareketlerinde kısıtlılık, diplopi, kemozis, korneal enfeksiyon ve ülserasyon, optik nöropati, papilla ödemi oluşabilir (14,17). İnfiltratif dermopati ise BGH'nin geç ve nadir (% 2-3) bir bulgusudur. Genellikle tibia ön yüzünde ve ayak sırtında hiperpigmente ve gode bırakmayan ödem seklindedir. Dermopatiye sıklıkla oftalmopati, yüksek TRAb değerleri eşlik eder (15,25,26). Yine nadir olarak el ve ayaklarda yumuşak doku şişmesi ve parmaklarda çomaklaşma ile karakterize tiroid akropaksi görülebilir (12,17). İnfiltratif oftalmopati, guatr ve hipertiroidizmin birlikte olması BGH tanısı koymak için yeterlidir. Biyokimyasal olarak TSH baskılanmış, serbest T3 (sT3) ve serbest T4 (sT4) artmıştır. Özellikle hastalığın erken dönemlerinde sT4 normal, TSH düşük iken, sT3 artmış (T3 tirotoksikozu) olabilir (20). BGH'li hastaların çoğunda TPO'ya karşı (anti-TPO) ve Tg'e karşı (anti-Tg) oluşan antikorlar yüksek saptanabilir. Ancak diğer otoimmün tiroid hastalığı olanlar ve normal kişilerde de pozitif olabilmektedir. Tiroid sintigrafisi ise tiroid boyutunu saptamak ve nodül varsa karakterini belirlemek için kullanılabilir (15). BGH'de RAI uptake'i artmıştır ve özellikle tiroditlerden ayırımında önemlidir (12). TSHRAb tayini BGH'ye özgü bir testtir ve ölçümünde başlıca 2 yöntem kullanılır. Birincisi, hastadaki anormal immünoglobulinin, TSH'nin TSHR'ye bağlanmasını inhibe etme derecesini ölçen yöntemdir ve BGH'lilerin % 80'inde pozitifdir. Diğeri ise insan rekombinan TSHR'nin kullanıldığı, sensitivitesi daha yüksek olan yöntemdir ve bununla % 99'a varan oranlarda pozitiflik saptanabilir (14,17,26). TSHRAb tayini özellikle klinik ve laboratuvar bulgusu bariz olmayanlarda, ötiroidik oftalmopatilerde, gebe BGH'lilerde neonatal BGH olasılığını saptamada ve özellikle son zamanlarda antitiroid ilaç tedavisi öncesi veya sonrasında remisyon olasılığını tahmin etmede kullanılmaktadır (26,27).

Basedow-Graves hastalığı tedavisinde tiyonamid grubu antitiroid ilaçlar, radyoaktif iyot (RAİ) ve tiroidektomi uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Ancak bunlar tirotoksikoz ve oftalmopati bulgularını baskılayan palyatif tedaviler olup, hastalığın immünopatogenezine yönelik bir tedavi şu an için mevcut değildir (12). Tedavi seçimi bölgesel farklılıklar göstermektedir. ABD'de erişkin BGH'lilerde RAİ ilk olarak tercih edilirken, Avrupa ve Japonya'da ise antitiroid ilaçlar ilk sırada yer almaktadır (28).

BGH tedavisinde en çok kullanılan antitiroid ilaçlar tiyonamid grubundan olan propiltiourasil (PTU), metimazol ve karbimazoldür. Ülkemizde daha çok PTU ve karbimazolün aktif metaboliti olan metimazol tercih edilmektedir (14,17).

BGH tedavisinde beta blokerler çarpıntı, anksiyete, titreme ve sıcak intoleransı gibi aşırı sempatik aktiviteye bağlı yakınmaları azaltmak için kullanılabilir. Bunlardan en çok kullanılan propranololün ayrıca periferde T4'den T3 oluşumunu engelleyici etkisi vardır. Genellikle tanısal işlem sürecinde veya tiyonamidlerin etkisi başlayana kadar geçen sürede verilirler (25,26). Hormon seviyelerini hızla düşürdüğü için iyotlu ilaçlar (potasyum iyodür, lugol, sodyum ipodat) ve bunların yanında kortikosteroidler ciddi tirotoksikozlarda kısa süreli olarak kullanılabilir (12,29).

BGH tedavisindeki diğer yöntem olan RAİ tedavisinde genellikle I-131 (iyot 131) izotopu kapsül veya su içinde verilir. Alınan RAİ hızla intestinal sistemden emilerek tiroide toplanır ve burada yaydığı beta ışınları ile follikül hücrelerinde inflamasyon, nekroz ve fibrozise neden olur (30).

BGH'li hastanın basıya yol açan büyük guatrı olması, tiyonamidleri ve RAİ'yi tolere edememesi veya istememesi, guatrla birlikte özellikle malign potansiyel taşıyan nodülü olması, genç hasta olması ve RAİ'den sonra oftalmopatinin kötüleşme riski bulunması durumunda cerrahi tedavi tercih edilebilmektedir (20,29).

2.2.2.2 Toksik multinodüler guatr

TMNG tirotoksikozun ikinci en sık karşılaşılan nedenidir. TMNG genelde multinoduler tiroit bezinde gelişen otonomi kazanmış fonksiyonel nodüller şeklinde açığa çıkar. TMNG'nin görülme sıklığı yeterli iyot alımı ile ters orantılı olup, iyot eksikliği olan populasyonlarda TMNG daha sıktır. Patogenezin, TSHR geninde olan somatik mutasyonun neden olduğu reseptör aktivasyonuna ve siklik adenozin monofosfat (cAMP) upregulasyonuna bağlı olabileceği belirtilmektedir (31,32). TMNG'de otonomi kazanmış nodüllerin sadece %60'ında bu mutasyonların bulunması, farklı mekanizmalarında bu olaylarda rol oynadığını desteklemektedir (33).

TMNG genellikle 50 yaşın üzerinde olan ve geçmişinde multinodüler guatr öyküsü bulunan bireylerde mevcuttur (1). Tirotoksikozun klinik prezentasyonu genellikle hafiftir. Yaşlı hasta grubunda saptanmasından dolayı TMNG sıklıkla tirotoksikozun çarpıntı, taşikardi, ve atriyal fibrilasyon gibi kardiyovasküler belirtilerini gösterir. TMNG'nin tanısı baskılı TSH ile birlikte artmış T4 ve T3 düzeylerini gösteren laboratuvar testleri ile konulur. RAİ uptake ve

görüntülemesi hiperfonksiyone nodüller ile uyumlu artmış fokal tutulum alanları ile beraber normal veya artmış tutulum ve heterojen patern gösterebilir (33).

2.2.2.3 Toksik adenom

Soliter, otonom olarak fonksiyon gösteren tiroit nodülüne toksik adenom (TA) denilir. TA'nın seyri, TMNG'ye benzer. Genellikle yavaş gelişir ve uzun yıllardan beri var olan nodülün otonomi kazanması ile ortaya çıkar. Bu bozukluğun patogenezi TSHR yolunu uyaran mutasyonların fonksiyonel etkilerinin gösterilmesiyle çözümlenmiştir. Soliter hiperfonksiyone nodülü olan hastaların çoğunda TSHR'de edinsel, aktive edici mutasyonlar mevcuttur. Primer olarak reseptör transmembran bölgesinde yerleşmiş olan bu mutasyonlar, cAMP düzeylerinin artmasına, artmış tiroid folliküler hücre proliferasyon ve fonksiyonuna öncülük eden Gsa'ya yapısal reseptör bağlanmasına neden olurlar. Daha az sıklıkla, somatik mutasyonlar Gsa'da tanımlanmıştır. McCune-Albright sendromunda veya somatotrop adenomların bir bölümünde görülenlere benzer olan bu mutasyonlar, GTP (guanin trifosfat) hidrolizini bozar, siklik AMP'nin yapısal aktivasyonuna neden olur. Serilerin çoğunda, TSHR veya Gsa subünit genlerinde olan aktive edici mutasyonlar, hiperfonksiyone soliter nodülü olan hastaların %90'ından fazlasında tanımlanmıştır. Tirotoksikoz genellikle hafiftir. Bu hastalık, BGH veya tirotoksikozu düşündüren klinik özelliklerin yokluğunda, genellikle palpe edilecek kadar büyük tiroid nodülü varsa akla getirilmelidir. Tiroid sintigrafisi kesin tanının konulmasını sağlar ve hiperfonksiyone nodül içinde fokal tutulum ve bezin geri kalan kısmında normal tiroid dokusunun baskılandığı azalmış tutulum saptanır. Biyokimyasal testler, baskılı TSH ile birlikte artmış T4 ve T3 düzeylerini gösterir. Soliter toksik adenom izole T3 toksikozunun en sık nedenlerinden biridir. Bu durumda izole T3 yüksekliği ile birlikte normal T4 düzeyleri bulunur (33).

2.2.1.3 TSH salgılayan hipofiz adenomu

Hipertiroidizmin nadir sebebi olup bütün hipofizer adenomların %1'inden azında meydana gelir (38). Laboratuvar değerlendirilmesinde artmış sT3 ve sT4 ile birlikte uygunsuz olarak normal veya orta derecede artmış sTSH gösterilir. Hastaların büyük çoğunluğunda makroadenom mevcuttur. Genel olarak radyolojik olarak uygun klinik değerlendirme ile hipofiz makroadenom tanısı konur (38). Tanıda ayrıca T3 supresyon testi kullanılır. T3 supresyon testi kullanıldıktan 48 sonra, normal bazal TSH düzeyinde %10 azalma meydana gelirken TSH salgılayan hipofiz adenomunda bu azalma görülmez (39). TSH salgılayan hipofizer adenomun tiroid hormon direnç sendromundan ayırt edilmesinde, glikoprotein

hormon α subunitinin yüksek oranı kullanılabilir (α subunit [mg/L]/TSH [mU/L])x10). Çoğu hastada bu oran 1.0'dan daha yüksektir. TSH salgılayan hipofiz adenomunun tanısında ayrıca TRH stimülasyon yanıtı da kullanılabilir. TRH uygulandıktan sonra TSH salgılayan hipofiz adenomlu hastalarda TSH ilişkili normal tiroid fonksiyonları artmaz (39).

2.2.2.4 Tiroid hormon direnci

Tirotoksikozun bir diğer nadir sebebidir. Yaklaşık 1000 olgu rapor edilmiş olup, olguların yaklaşık %75'i ailevidir. Çoğunda otozomal dominant geçiş saptanmıştır. Hastaların %21.3'ünde sporadik olarak görülür (83). TSH salgılayan hipofiz adenomunda tiroid hormonuna direnç her zaman parsiyeldir ve rapor edilmiş olgularda değişken yaygınlıkta direnç gözlenmektedir (84).

Tiroid hormon direnci, tiroid hormonuna yaygın direnç ve tiroid hormonuna hipofizer direnç şeklinde iki kategoride sınıflandırılır. Tiroid hormonuna yaygın dirençte, tiroid hormonu reseptörü olan tüm dokularda T3'e değişken derecelerde direnç olur. Bu direnç hipofizer tirotrof hücrelerde de olduğundan, dolaşımdaki sT4 ve sT3 düzeyleri, normal hipofizer geri besleme oluşturmak için artmış olmalıdır. Bu durum normal TSH düzeyi ile birlikte dolaşımda artmış tiroid hormon düzeyleri ile sonuçlanır. Tiroid hormon direnci çoğu perifer dokularda diffüz olarak bulunduğundan dolaşan tiroid hormonunun artmış düzeyleri klinik hipertiroidiye yol açmaz. Tiroid hormonuna hipofizer direnç perifer dokuda normal tiroid hormon duyarlılığı ile birlikte izole hipofizer direnç ile kendini gösterir. Normal hipofizer geri beslenmeyi sağlamak için bu durumda daha yüksek tiroid hormon düzeyleri gerekir. Periferik dokular tiroid hormonuna dirençli olmadığı için, tiroid hormonuna hipofizer dirençli hastalarda tirotoksikozun klinik bulgu ve belirtileri gelişebilir (84).

Tiroid hormonuna direncin patofizyolojisinde tiroid hormon reseptörünün (THR), bir alelindeki (THR β) mutasyon sorumludur. THR β 'nin THR β 1 ve THR β 2 olmak üzere iki ana reseptör izoformu mevcuttur. THR β 2 hipotalamus ve hipofiz bezinde, THR β 1 ise karaciğer ve böbrekte salınır. Gene ait pek çok farklı mutasyonlar bulunmuştur. THR β kusurları için genetik testler tanısal olabilir (84).

2.2.3 Hipertiroidizm ile birlikte olmayan tirotoksikozlar

2.2.3.1 Tirotoksikoz ile ilişkili Hashimoto tiroiditi (Haşitoksikoz)

Hashimoto tiroiditi (HT) kronik otoimmün tiroiditlerden birisi olup 1912 yılında Hashimoto tarafından tanımlanmış ve ilk önce struma lenfomatoza ismini almıştır. Bu hastalık

Hahsimoto tiroiditi, kronik tiroidit, lenfositik tiroidit, lenfadenoid guatr ve son olarak da otoimmün tiroidit gibi isimler almıştır. Otoimmün tiroid hastalıklarının uluslararası kabul görmüş bir sınıflandırmasının olmaması nedeniyle bazı araştırmacılar Hashimoto tiroidit tanımını histolojik bir tanı olarak kabul ederler (34).

Tüm tiroid hastalıkları içerisinde en yaygın olanıdır ve prevalansı % 0.3-1.5 olarak tahmin edilmektedir. Tüm yaşlarda ortaya çıkarsa da 30-50 yaş arasında sıktır. Kadınlarda erkeklere göre 15-20 kat daha fazla görülür. Adölesan çağıdaki kızlarda insidansı % 0.8-1.6'dır (35).

Mikroskopik olarak atrofik folliküller içerisinde lenfoplasmositik infiltrasyon, kolloid materyalde azalma, folliküler epitelin metaplazik oksifilik epitele dönüşümü (Askanazy-Hurthle hücreleri veya oksifiller ya da onkositler diye de bilinir) en çarpıcı bulgulardır (36).

Amino N. ve ark. (37) HT'yi klinik evresine göre 4 alt gruba ayırmaktadırlar.

1. Subklinik otoimmün tiroidit: Erken dönem olup, antitiroid antikolar pozitifdir. Guatr yoktur veya tiroid bezi çok küçüktür. Tiroid fonksiyon testleri normaldir.

2. Kronik otoimmün tiroidit: Hastalığın hafif şiddette olduğu dönemdir. Antikolar pozitifdir. Küçük veya orta derecede guatr vardır ve tiroid dokusu serttir. Hasta ötiroid, hipotiroid veya hipertiroid olabilir.

3. Klasik Hashimoto hastalığı: Hastalığın ileri evresidir. Antikolar pozitifdir. Guatr büyük ve serttir. Hasta ötiroid, hipotiroid veya tirotoksikozda olabilir.

4. Atrofik tiroidit: Hastalığın son evresidir. Antikolar pozitifdir. Guatr yoktur. Hasta hipotiroiddedir.

Patogenezinde otoimmün olayın tiroid antijenlerine spesifik CD4 T lenfositlerin aktivasyonu ile başladığına inanılmaktadır. CD4 T hücreleri aktive olduktan sonra B hücrelerini stimüle eder ve tiroid antikoları salınır. Tiroid otoantikoları tiroglobulin (Tg), tiroid peroksidaz (TPO) ve TSH reseptörünü (TSHR) içeren 3 esas antijene karşı oluşurlar. Aktive olan CD4 T hücreleri ile aktive olan sitotoksik CD8 T hücrelerinin tiroid hücrelerini öldürmesi hipotiroidizmin esas mekanizması olarak bilinmektedir. Anti-TPO antikolarının TPO enzim aktivitesini inhibe etmesi, tiroid otoantikolarının da patogenezde rolü olduğunu göstermiştir. Ancak bu olayların hipotiroidiye katkısı tam bilinmemektedir ve sitotoksositeye ait kanıtlar yok denecek kadar azdır (38,39). Yeni yapılan bir çalışmada tiroid iyod transporter'larına karşı oluşan antikoların da etiyopatogenezde rol aldığı ve iyod transportunu inhibe ettiği gösterilmiştir (40).

Klinik olarak çoğu hasta asemptomatiktir. Hastalar çok değişken klinik spektrum ile başvurabilirler. En sık karşılaşılan tablo asemptomatik guatrı olan orta yaşlı bir kadındır.

Sıklıkla 30-50 yaş arasında tanı konur (41,42). Kadınlar erkeklerden 5-7 kat daha fazla etkilenir (HT olgularının yaklaşık % 95'i kadındır) ve kadınların çoğunda guatr vardır. 45 yaş altında hipotiroidizm oranı bir çalışmada % 9 iken, 45 yaştan sonra yaşla birlikte sıklık artmış ve 45-64 yaş arasında % 51 oranında bulunmuştur (43).

HT'den şüphelenildiğinde tiroid otoantikörleri ve tiroid fonksiyon testleri tanıyı desteklemede yardımcı olur. HT olguların yaklaşık % 80'inde tanı konduğunda normal T4, T3 ve TSH düzeyleri vardır. Tiroid bezinin yetersizliğe girdiği, TRH'ya aşırı TSH cevabının olması ile ortaya konabilir. Antimikrozomal (Anti- TPO) antikörler olguların %95'inde ve Anti-Tg antikörler olguların %60'ında pozitifdir. Atrofik formu vakalarda antikör titreleri guatrli formdan daha yüksektir (35).

HT'de zaman zaman, tirotoksikoz görülebilir. % 2-4 olgu hipertiroidizm ile kendini gösterir ve buna hashitoksikoz adı verilir. Bu durum yoğun bir yıkım (destrüktif tiroidit) sonucu gelişir. Genelde subklinik, ancak zaman zamanda hafif veya orta derecede klinik tirotoksikoz gözlenir. Klinik tirotoksikoz olgularında taşikardi, tremor, terleme, halsizlik, sıcağa tahammülsüzlük, sinirlilik gibi nonspesifik bulgular gözlenir. Fizik muayenede dikkati çeken, normalde sertçe olan Hashimoto hastalığına özgü tiroid kıvamının biraz daha sertleşmiş olmasıdır. Bu safhada sT3, sT4 yükselmiş, TSH baskılanmıştır. T3/T4 oranı 20'nin altındadır. Düşük RAİ uptake'i gösteren nükleer tıp görüntüleme tanıya önemli derecede yardım eder. Hastalık 3-6 ay kadar devam eder; sonra ötiroid ve hipotiroid duruma geçer (11).

Tedavide çoğu kez β -bloker yeterli olur. Antitiroidlerin prensip olarak tedavide yeri yoktur, ancak hastalık hafif-orta, orta ağırlıkta ise ve uzama eğilimde ise (2-3 ayda tirotoksikoz düzelmemesi halinde), çalışan foliküllerdeki rezervi düşürmek için küçük dozlarda tedaviye eklenebilir (11).

2.2.3.2 Subakut tiroidit

De Quervain's tiroiditi, granulomatoz tiroidit veya viral tiroidit olarak da adlandırılır. Subakut tiroidit, sıklıkla viral bir enfeksiyonu izler ve otoimmün yanıtla bağlı olduğu düşünülmektedir. Subakut tiroiditin akut fazında otoimmünite belirleyicileri bulunmuştur ve bunlar yıllarca kanda sebat edebilir. Bu bulgular hastalığın patogenezinde umulanın dışında otoimmünitenin rolünü desteklemektedir (44).

Subakut tiroiditi tanısı, semptomlar farenjiti taklit edebileceğinden sıklıkla gözden kaçabilir. Pik insidansı 30-50 yaşlan arasındadır ve kadınlar erkeklerden üç kat daha fazla etkilenir.

Subakut tiroidit patogenezinde rol oynadığı düşünölen virüsler adenovirus, ekovirüs, infülienza, koksaki ve kabakulak virüsünü içerir. Subakut tiroidit insidansı en yüksek yaz aylarında olur. Bu entorovirüs sezonunun piki ile eş zamanlıdır (45,46).

Subakut tiroidit enflamasyonu tiroid bezinin etkilenmiş bölgelerinde, mononökleer hücre infiltrasyonu ile karakterizedir. Histopatolojik inceleme, ilerleyerek granülole oluşturabilecek, çok nükleuslu dev hücreler ile çevrilmiş, merkezinde kolloid bulunan klasik bir bulguyu gösterir (47).

Subakut tiroiditin klinik tablosunun en belirgin bulgusu ateş ile birlikte olan ve olmayan boynun ön kısmında ağrı olmasıdır. Ağrı kulağa ve çeneye de yansiyabilir. Hastalar ses kısıklığı veya yutkunma güçlüğü ile gelebilir. Hastaların %50'ye varan kısmında çarpıntı sinirlilik ve duygusal değışkenliği içeren tirotoksikoz belirtileri görölebilir (48).

Fizik muayenede tiroid bezinin bir tarafında diğerine oranla daha fazla olan ağrının eşlik ettiğı hassas tiroid bezi göröölür. Subakut tiroiditin laboratuvar değeriendirmesi baskılanmış TSH, artmış T4 ve T3, artmış eritrosit sedimantasyon hızı (ESR), lökositoz ve artmış tiroglobulin düzeyini içerir. T4/T3 oranı sıklıkla, T3'ün orantısız olarak arttığı BGH ve tiroid otonomisinden daha büyüktür. Tanı yüksek ESR ve düşük radyoaktif iyot tutulumu ile doğrulanır. Serum interlökin 6 (IL-6) düzeyleri tirotoksik faz boyunca artmıştır. Beyaz küre sayısı artabilir, tiroid antikörları ise negatiftir (48).

Subakut tiroidit seyri, foliköler destrüksiyonu takiben, tipik olarak akut tirotoksikoz fazı ile başlar, bu TSH baskılanmasına yol açar. Foliköler depolar tükendiğinde hipertiroidi düzelir. Bu noktada hasta tipik olarak kısa bir süre ötiroid kalır. Foliköler depolar yeterince tükenmişse ve dolaşımdaki tiroid hormonu azaldığında TSH düzeyi artar ve hipotiroidi fazı başlar. Eğer tiroid dokusu enflamasyonla tamamen yıkıma uğramazsa tiroid hormon üretimi tekrar başlar ve bu durumda TSH normal aralığa dönebilir. Hipertiroid fazın başlangıcından hipotiroidin sonlanmasına kadar geçen süre değışikendir, ancak sıklıkla 6 ile 12 ay arasında değışir (48). Kalıcı hipotiroidizm subakut tiroidit sonrası görece nadirdir. Hastaların %5-15'i arasında göröölür (49,50).

2.2.3.3 Lenfositik tiroidit

Lenfositik tiroidit, ağrısız tiroidit veya sessiz tiroidit, altta yatan otoimmün tiroid hastalığı olan hastalarda ortaya çıkar. Tiroidde hassasiyetin az olması veya olmaması dışında, klinik gidişi subakut tiroidite benzerdir. Tipik olarak hastalar 2-4 haftada sonlanan, kısa bir tirotoksikoz fazı geçirirler ve ardından iyileşme olur; bununla birlikte çoğu kez yalnızca bir faz belirgindir. Subakut tiroiditte olduğu gibi, başlangıçta radyoaktif iyot tutulumu baskılanmıştır.

Ağrısız guatra ek olarak sessiz tiroidit, normal ESR ve TPO antikorlarının varlığı ile subakut tiroiditten ayrılabilir. Fizik muayenede sessiz tiroidit hastalarının %50 ile 60'ında tiroid bezinde büyüme saptanır. Sessiz tiroidit için glukokortikoid tedavisi endike değildir. Şiddetli tirotoksik semptomlar kısa süreli, günde üç veya dört kez verilecek olan 20-40 mg propranolol ile kontrol altına alınabilir. Tiroksin replasmanı hipotiroidizm fazı için gerekebilir, ancak düzelmenin kural olduğu 6-9 ay sonra kesilmelidir. Kalıcı hipotiroidizmin ağrısız tiroiditin hemen sonrasında %5 ile %20 oranında görülebildiği rapor edilmiştir (30,51).

2.2.3.4 Postpartum tiroidit

Postpartum tiroidit altta yatan tiroid otoimmünesinin alevlenmesi ile oluşur. İmmünolojik alevlenme tipik olarak gebeliğin göreceli immün supresyonu sonucu ortaya çıkar ve postpartum tiroidit gelişiminde anahtar faktördür. Lenfosit infiltrasyonu ve histopatolojik bulgular sessiz tiroiditte görülene benzerdir. Bu durum birbirine çok yakın patofizyolojilerinin olduğunu düşündürmektedir (52).

Normal gebelik sonrası postpartum tiroidit prevelansı %1.1 ile 16.7 (ortalama %7.2) arasında değişmektedir (53). İlk hipertiroid fazı postpartum 2. ile 10. aylar arasında görülebilir. Postpartum tiroidit ayrıca erken trimester gebelikte düşük ya da gebeliğin sonlandırılması nedeniyle oluşabilir (54).

Postpartum tiroiditli hastaların yalnızca %33'ünde semptomatik tirotoksikoz gelişir. Postpartum tiroidit ile ilişkili tirotoksikoz genellikle 8 hafta sürer. Hastalar bunu takiben ötiroid ya da hipotiroid faza geçebilir (55). Kalıcı hipotiroidi ise tiroiditin başlangıcından hemen sonra bayanların %20'sinde gelişir. Takip sonrasında 3 ile 10 yıl içinde kadınların %60'a varan oranda kalıcı hipotiroidi gelişir. Tekrarlayan gebeliklerde ise reküren Postpartum tiroidit epizodları %70'e varan oranlarda görülebilir (56).

Postpartum tiroiditli çoğu kadın hipotiroid ya da hipertiroid fazda tedavi verilmez. Bazı olgularda hipertiroid fazda tedavi olarak β -adrenerjik blokaj gerekli olabilir. Ancak emziren annelerde kullanımında dikkatli olunmalıdır. Tiroid hormon replasmanı hipotiroid fazda nadiren gereklidir. Ancak emziren annelerde normal replasman dozlarında güvenilir olduğu düşünülmektedir (30).

2.2.2.5 İlaç ilişkili tiroiditler

Amiodaron, lityum, interferon- α (IFN- α) ve interlekin-2'yi içeren birkaç ilaç tiroidite neden olabilir (57).

Amiodaron iyottan zengin bir antiaritmik olup, günümüzde ventriküler aritmi, paroksizmal supraventriküler taşikardi, atriyal fibrilasyon, atriyal flutter gibi aritmilerin tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır (71). Ancak ilacın sahip olduğu yüksek iyot içeriği tiroid ve diğer dokular üzerinde olumsuz etkilere sahip olup, kullanımını sınırlamaktadır (72,73).

Amiodaron tedavisi alan hastaların büyük çoğunluğu ötiroid kalmakla birlikte, bazılarında tirotoksikoz, bazılarında ise hipotiroidi gibi tiroid disfonksiyonları görülebilmektedir (75). Amiodaron ilişkili tirotoksikoz (AİT) daha çok iyot alımının az olduğu bölgelerde görülürken, Amiodaron ilişkili hipotiroidizm (AİH) daha çok yeterli iyot alımının olduğu bölgelerde görülmektedir (76). Genel olarak AİT insidansı %1-23 arasında, AİH insidansı %1-32 arasında değişmektedir. İyot alımı dikkate alınmadığında ise amiodaronun neden olduğu tiroid disfonksiyon insidansı %14-18'dir (75). Amiodaron ilişkili tirotoksikoz (AİT) aniden gelişebileceği gibi daha çok amiodaron tedavisinin erken döneminde ya da yıllar sonra gelişebilmektedir (77).

INF- α ve IL-2 kullanımı hipertiroidizm ya da hipotiroidizm ile sonuçlanan, artmış tiroid otoimmünitesi ile ilişkilidir (58). Bazı durumlarda, INF- α destrüktif tiroidit ile ilişkili tirotoksikozise neden olabilir (59).

2.2.3.5 İyot ilişkili tirotoksikoz (İyot-Basedow)

Aşırı miktarda verilen iyodun en önemli metabolik etkisi tiroid hormon sentezini ve salınımını azaltmasıdır. Bu durum sonuçta hipotiroidizm gelişmesine yol açar (60). Aksine, iyot verilmesi hipertiroidizm gelişimine de yol açabilir. Bu durum tiroid bezinde normal oteregülasyonla kontrol edilemeyen otonom nodüllerin varlığında ortaya çıkar. Sonuçta iyot uygulaması bu nodüllerde TSH'den bağımsız olarak hormon üretimine neden olur. Hipertiroidizmi olanlarda ise aşırı iyot uygulaması tablonun dramatik bir şekilde bozulmasına yol açar (60,61,63).

Normal bir tiroid bezi artmış iyot düzeyine uyum sağlayacak şekilde bir regülasyon mekanizmasına sahip olduğu için bu iyot yüklenmesini kompanse edebilir (60,62). Bir çalışmada, radyolojik inceleme öncesinde tiroid bezi morfolojisi ve fonksiyonu normal olan, özellikle genç ve orta yaş grubu olgularda iyotlu kontrast maddelerin tiroid bezi üzerine belirgin bir etkisi bulunmadığı belirtilmiştir (70). Ancak iyot eksikliği olan bölgelerde ve oteregülasyon mekanizması bozuk olanlarda hipertiroidizm ya da hipotiroidizm gelişme riski vardır (60,62). İyot eksikliği bulunan alanlarda hipertiroidizm olgularının %15'inin iyonik kontrast madde uygulaması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (61).

İyota bağıli tirotoksikozisin yaşlılarda görölme riski daha yüksektir, çünkü otonom nodüllerin görölme sıklığı ileri yaşlarda artar. Bu nedenle 70 yaşın üzerindeki kişiler klinik olarak normal olsalar bile bu açıdan risk altındadırlar (60,61,65). Yaşlılarda hipertiroidizmin genellikle otonom tiroid nodüllerine bağıli olduğu ve bu nedenle hospitalize edilen olguların yaklaşık %20'sinin daha önceden radyografik inceleme yaptırdığı saptanmıştır (66).

Fonksiyone tiroid karsinomu metastazı bulunan ve ya aberran tiroid dokusu bulunan olgularda da iyotlu kontrast madde kullanımının hipertiroidizm ya da tirotoksikozise yol açabileceğı bildirilmiştir (67,68). Düşük doğum ağırlıklı infantlarda ise aşırı iyot uygulaması TSH değerlerinde yükselme, T3, T4 değerlerinde düşme ile birlikte hipotiroidizm oluşumuna yol açabilir (69).

2.2.3.6 Aşırı ekzojen tiroid hormon alımı (tirotoksikozis factitia)

Tirotoksikoz tiroid hormonun tiroid dışı kaynakları ile de oluşabilir. Aşırı ekzojen tiroid hormon alımı, tiroid dışı nedenlere bağıli tirotoksikozun en sık sebebidir. Aşırı ekzojen tiroid hormon alımının hafif formu, tiroid kanseri tedavisinde levotroksinin süpresif dozları verildiğinde görülür. Aşırı ekzojen tiroid hormon alımının bir diğer sık karşılaşılan sebebi ihtiyacı olmayan kişilerin (örneğin psikiatrik hastalar veya kilo vermek için kullanan kişiler) kasıtlı olarak tiroid hormonu kullanmalarıdır (85).

Aşırı ekzojen tiroid hormon alımının tanısı ekzojen tiroid hormonu aldığını söylemeyen kişilerde güçleşebilir. Laboratuvar olarak artmış T4 ve baskılı TSH düzeyleri gözlenir. RAİÜ tiroiditteki bulgulardan ayırt edilemeyen düşük iyot tutulumu gösterir. Serum tiroglobulin seviyesi tiroiditte ve başka bir sebebe bağıli tirotoksikozda yüksek olarak bulunurken, aşırı ekzojen tiroid hormon alımında düşük bulunur. Tedavisi basitce alımın kesilmesidir. Aşırı miktarda alanlarda ve kardiyovasküler komplikasyon riski olanlarda daha agresif önlemler alınabilir. Bu durumda tiroid hormonunu yakın zamanda alanlar için barsak emilimini azaltacak aktif kömür ve mide lavajı kullanılabilir. Kolesteramin ayrıca kullanılabilir. Kolesteramin tiroid hormon düzeylerini çabucak azaltır. Mekanizma olarak etkisini enterohepatik dolaşımında tiroid hormonuna bağlanıp fekal atılımını artırarak gösterir (86).

2.2.3.7 Struma ovarii

Tirotoksikozun diğer nadir bir sebebidir. Struma ovarii bir overyan tümördür ve sıklıkla tiroid dokusuna başkalaşım gösteren kistik teratom nedeniyledir. Tüm overyan tümörlerin %0.3 ile 1'i, over teratomlarının %2-4 ' ü struma ovarii'dir. Over tümörlerinin %95' i iyi huylu olup %5 ile 8'i tirotoksikozla kendini gösterir (87,88,89).

Klinik olarak struma ovarii'li kadınlar abdominal kitle ile başvurur. Tirotoksikoz struma ovarii'ye eşlik ettiğinde tirotoksikozun aşikar belirtileri ve subklinik tirotoksikoz görülür. Baskılanmış TSH düzeyi ve artmış T4, T3 düzeyi yanında, tiroglobulin artmıştır. I¹²³ veya I¹³¹ ile yapılan görüntülerde boyunda tutulum görülmediği halde tüm vücut görüntülemeye pelviste tutulum görülür. Struma ovarii'nin tedavisi, kapsüler invazyonun yaygınlığı ve fertilitenin korunması isteğine dayanılarak, ooferektomi ve salpinjektomi veya total abdominal histerektomi, bilateral veya unilaterale ooferektomidir. Struma ovarii ile ilişkili tirotoksikoz cerrahi öncesi ötiroidiyi sağlamak için tiyomamid ile tedavi edilebilir (91).

2.2.3.8 Fonksiyon gösteren metastatik tiroid karsinomuna bağlı tirotoksikoz

Metastatik tirotoksikoz temelinde görülen tirotoksikoz hiç sık olmayan bir durumdur. Tirotoksikoz sıklıkla diferansiye, fonksiyon gösteren tiroid kanser hücrelerinin miktarına bağlıdır. Metastatik tiroid kanserine bağlı tirotoksikoz olgularının çoğu foliküler kanser olarak rapor edilir (90).

Hastalar tipik olarak kanser tanısı sırasında tirotoksikoz tanısı alır. Tiroid kanseri nedeniyle tiroidektomi yapılmış hastalarda levotiroksin (LT4) ile supresyon devam ederken tanı zor olabilir. Bu durumda baskılanmış TSH düzeyi, LT4 supresyon tedavisine atfedilebilir. Bununla fonksiyonel, başkalamış metastatik tiroid kanserinin ayrımı, LT4 tedavisinin 1 kaç hafta süreyle kesilmesi ile anlaşılabilir. Birkaç hafta sonra metastatik fonksiyonel tiroid kanserinde TSH uygun bir biçimde artmaz. İyot 131 ile tüm vücut taramasında tiroid bezinde düşük tutulum ve fonksiyone metastatik dokuda artmış tutulum görülür. Metastatik tiroid kanserinin tedavisi, non-fonksiyone metastatik tiroid kanserinin tedavisine benzerdir (91,92)

2.2.3.9 hCG ile ilişkili tirotoksikoz

İnsan korionik gonadotropini (hCG) glikoprotein hormon (LH, FSH, TSH) grubu ile benzerlik gösteren ve β -TSH ile benzerlik gösteren alt gruplarından oluşmuş, heterodimer bir hormondur (93). Yüksek dozda kendi reseptörü dışında TSH reseptörü (TSHR) ile bağlanarak tirotrofik etki oluşturur (93,94,95). Gebelikte ilk trimesterde aşırı derecede artan hCG bu şekilde tirotrofik etki oluşturarak subklinik veya aşikar hipertiroideye yol açar. Hiperemesis gravidarum olarak tanımlanan bu durum % 0.3 oranında görülür (96). Koriokarsinom ve mol hidatiform gibi trofoblastik tümörler de hCG salgılayarak tirotoksikoza sebep olurlar. Bu olgularda tümörün tedavisinden sonra tirotoksikoz da iyileşir (97). Mol hidatiforma bağlı tirotoksikoz olgusu ilk olarak 1955 yılında bildirilmiş olup, bundan sonra da mol hidatiforma

bağlı pek çok olgu sunulmuştur (93). Ancak koriokarsinomaya bağlı tiroksosikoz tablosu daha nadir olup, literatürde olgu sunumları olarak bildirilmiştir (93,97).

2.2.4 Tiroksosikozda hemodinamik değişiklikler

Tiroid hormonları kalb üzerindeki etkilerinde olduğu gibi sistemik vasküler yapılar üzerinde de kendi etkinliğini artırır. Tiroid hormonları nitrik oksid ve diğer endotelial kaynaklı vazodilatatör medyatörler üzerinden vasküler direnci azaltır (98).

T3 kalb üzerindeki etkilerini miyofibriler proteinler, sarkoplazmik retikulum fosfolamban, kalsiyum ile aktive olan ATP'az ve çeşitli plazma membran taşıyıcılarında artış ile sonuçlanan genomik mekanizmalar ile artırır. Ayrıca T3 sodyum, potasyum, kalsiyum kanalları üzerinde non-genomik değişiklikler ile de kardiyak etkilerini gösterirler. Bu değişiklikler kendini klinikte kalp hızında, kontraktilesinde ve kardiyak output da artış olarak gösterir (99,100).

Taşikardi tiroksosikozun en sık görülen kardiyovasküler sistem bulgusudur. Tiroksosik hastalar kardiyak kontraksiyonda güçlenme artışına bağlı olarak çarpıntı hissedebilir (101).

Apetik hipertiroidizm yaşlılarda sık rastlanan bir klinik olup, kilo kaybı, güçsüzlük, çarpıntı, hafıza kaybı ve sinüs taşikardisi veya atrial fibrilasyon ile karakterizedir. Tiroksosikozun tipik hiperadrenerjik semptomları yaşlılarda hipertansiyon nedeni ile kullanılan β blokerler gibi ilaçlar ile maskelenmiş olabilir (101,102).

2.2.5 Tiroksosikozda tanı yöntemleri

2.2.5.1 Biyokimyasal yöntemler

2.2.5.1.1 Tiroid fonksiyon testleri

Klinik olarak tiroksosikoz saptanmış hastaların % 95'inde baskılanmış TSH düzeyi ($<0,05$ mU/ml) ve serum serbest T4 (sT4) düzeyinde artma saptanır. Asemptomatik hastalarda TSH tek başına yeterli olabilmekteyken, şüpheli kişilerde sT3 ve sT4 düzeylerine de bakılmalıdır. Subklinik hipertiroidizmden şüphelenildiğinde ilk basamak TSH ölçümü olmalıdır. Eğer TSH düşükse sT4 ve sT3'e bakılmalıdır (102,103). Serbest hormon konsantrasyonu tiroksosik hastaların teşhisinde tercih edilmelidir. Çünkü protein bağlı total tiroid hormon düzeyi klinisyeni yanıltabilir (104).

Total T3 ve T4'ün laboratuvar düzeyleri esas olarak protein bağılı hormon düzeyini yansıtır. Bu yüzden protein artışına neden olan durumlar, total tiroid hormon düzeyini etkileyebilir. T4 bağılı globulin infeksiyöz hepatit, hamilelik, östrojen veya opioid alan hastalarda artabilir. Heparin, fenitoin, diazepam, NSAID, furosemid, karbamazepin ve salisilatlar tiroid hormonlarının TBG'ye bağlanmasını azaltır (102,105). Genetik anormallikler protein bağlanmasında anormalliklere neden olabilir. Bu protein bağlanma anormallikleri index testleri etkiler (sT3-sT4). Bundan dolayı sT4 düzeyi yüksek saptanabilir (104).

T3'ün T4'e oranı sıklıkla farklı tirotoksik durumlarda karakteristik bir paterne sahiptir. T3/T4 oranının değerlendirilmesi, RAİ uptake testlerinin kolaylıkla kullanılabilir olmadığı ya da kontrendike olduğu durumlarda, tirotoksikozun başlangıç ayırıcı tanısında yararlı bir araç olarak kullanılabilir. Tirotoksik hastaların yaklaşık %2'sinde artmış serum sT3 ve normal sT4 düzeyi saptanır. Bu durum "T3 toksikozu" olarak adlandırılır (103,112). BGH ve toksik adenom tipik olarak 20'den daha fazla olan T3/T4 oranıyla ve artmış T3 düzeyi ile başvurur (113,114). Tiroiditlere, iyot maruziyetine ya da eksojen levotroksin alımına bağılı olan tirotoksikozlarda T4 predominant hormon olup, T3/T4 oranı sıklıkla 20'den daha azdır (103).

2.2.5.1.2 TSH reseptör antikoları

TSHR antikor (TRAb) düzeylerinin saptanması BGH değerlendirilmesinde ve tanısında zaman zaman kullanılmaktadır. TRAb testinde rutin olarak bakılan TSHR bağılayıcı inhibitör immünoglobulinleridir (TBII) . TBII, TSHR'ye karşı gelişen tüm antikoları ölçer ve sadece tiroid stimülasyonuna yol açan antikolarla spesifik değildir. İkinci jenerasyon olarak rekombinant TSH reseptörü geliştirilmiş olup, sensitivitesi % 98,6 olarak saptanmıştır (106). Testlerde çoğunlukla TSAb ve TBAb' nin direkt ölçümü mevcuttur, buna rağmen yalnızca TRAb ölçümüne göre, bu testlerin tanısal bilgi elde etmede üstünlüğü net değildir (107,108).

TRAb ölçümleri postpartum BGH tirotoksikozunda ve neonatal tirotoksikoz tanısında da faydalıdır. Daha önce tiroid hastalığı olmayan, erken gebelik döneminde anti-TPO antikolarla sahip olan 71 hamile kadında yapılan bir çalışmada TBII ve TSAb düzeyleri ölçülmüştür. 71 hastanın 7 tanesinde erken gebelik döneminde TSAb pozitif bulunmuştur ve bu 7 hastanın 5'inde postpartum tirotoksikoz gelişmiştir. Bu da postpartum periyotta erken dönemde TSAb aktivitesinin Graves için risk artışına neden olduğunu göstermektedir (109).

Annesinde BGH hastalığı bulunan 108 yenidoğanda neonatal tirotoksikozun öngörülmesinde tiroid otoantikolarının kullanımı gösterilmiştir. Annesinde TBII düzeyi 8 u/ml'den, TSAb aktivitesi 1.0 TSH microUEq'dan yüksek olan neonatallerin %83'ünde klinik tirotoksikoz saptanmıştır (110).

Aktif BGH bulunan 44 gebe kadında TBII düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada ise neonatal tirotoksikoz 4 (8%) hastada görülmüştür (111).

2.2.5.1.3 Diğer laboratuvar bulguları

Tirotoksikoz aynı zamanda hiperglisemiye, hiperkalsemiye, artmış alkalın fosfataza(ALP), lökositoya ve artmış karaciğer enzim düzeylerine neden olabilir. Hiperglisemi tipik olarak hafif olup, artmış glikojenoliz ve insülin salınımının katekolaminlere bağlı inhibisyonu ile ilişkilidir. Hafif hiperkalsemi ve artmış alkalın fosfataz, osteoblastik kemik rezorpsiyonunun direkt TSH ile uyarılmasından dolayı görülür (115,116,117).

2.2.5.2 Görüntüleme yöntemleri

Tirotoksikozun etiyolojik tanısında birçok görüntüleme metodu tanıya ulaşmada yardımcı olabilir. Bunlar ultrason gibi anatomik ve nükleer görüntüleme gibi fonksiyonel çalışmaları içerir.

2.2.5.2.1 Nükleer tip görüntüleme

Tirotoksikozun değerlendirilmesinde radyoaktif iyot uptake (RAİU) ve bunun görüntülemesi anahtar bir role sahiptir. RAİU ve görüntülemesinde tipik olarak I-123 ve I-131 gibi radyoaktif iyod izotopları kullanılır. Radyoaktif maddenin yutulması sonrasında saçılan γ ışınlarının dışarıdan saptanması ile tiroid bezinin sintigrafik görüntülemesi ve RAİU hesaplanır. Aynı miktar I-123, tiroid bezine I-131'in %1'i kadar ulaşır. Tarama ve uptake hesaplamak için 5 μ Ci I-131 veya 300 μ Ci I-123 oral olarak verilir. I-131'in küçük dozlarında dahi bez yüksek radyasyona maruz kaldığından dolayı I-123, sıklıkla rutin tiroid görüntüleme için tercih edilir. İzotop'un uygulaması sonrası sırası ile akut ve geç tutulum yüzdeleri elde edilir. Genel olarak 6. ve 24. saat tutulum miktarı ölçülür (12,118).

24. saat tutulumu %5 ile %25'i arasındadır. 6. saat uptake aralığı ise %5 ile %15 arasındadır (119). RAİU, tirotoksikozun etiyolojini tanımada yardımcı olur. Hipertiroidizm durumunda tipik olarak artmış fraksiyonel uptake, tiroid hormonunun de novo sentezini gösterir. Buna karşın azalmış uptake durumu, tirotoksikozun altında yeni hormon sentezinin yatmadığını gösterir. Tirotoksikozun ayırıcı tanısı, tiroidde RAİU sırasında gözlenen artmış ya da azalmış uptake miktarına dayanan iki temel kategoriye ayrılabilir (101).

2.2.5.2.1.1 Artmış tutulum ile ilişkili klinik durumlar

Artmış RAİU, TMNG, toksik adenom ve BGH'de beklenir. BGH ve TMNG, Marine-Lenhart sendromunun bir parçası olarak nadir biçimde kombine rapor edilmiştir (120).

BGH'de genel olarak RAİ görüntüleme ile tiroid bezinde artmış homojen uptake gözlenir. Tiroid hormon sentezi ve döngüsü BGH'de belirgin olarak artmıştır. Paradoksal olarak 4. ve 6. saatte artmış olan uptake, 24. saatte artmış RAİ klirensine bağlı olarak normal olabilir. TMNG' de genel olarak görüntüleme ile heterojen bir paterne sahip hiperfonksiyone nodüller ile birlikte artmış radyonüklid uptake görülür. Bu nodüller, nodül dışı kalan tiroidin diğer alanlarını tam veya kısmi olarak suprese etmiş gibi görülebilir. Toksik adenom, hiperfonksiyone nodülde artmış uptake ve nodül dışı kalan tiroidin diğer alanlarında azalmış uptake olarak görülür. Nodül dışı tiroid dokusu tam olarak suprese ise bu nodül otonom veya "sıcak" nodül olarak adlandırılır. Eğer nodül dışı alanlarda bezde kısmi supresyon mevcutsa bu nodül, radrografik paternin bu tipini ayırmak için normoaktif veya ılık olarak adlandırılır. RAİ görüntülemede artmış uptake, hipertiroidizm dışındaki durumlarda da gözlenebilir. Artmış RAİU belirgin iyot eksikliğinde de görülebilir. İyot eksikliğinin varlığı idrar iyot atılımının <100 µgr/dl altında olması ile doğrulanabilir. Kronik iyot eksikliğinde dolaşımdaki düşük iyot konsantrasyonunu kompanse etmek için artmış RAİU bulunur (80). Sonuç olarak biyokimyasal ötiroidizm veya hipotiroidizm durumlarında da RAİU artmış olarak bulunabilir. Paradoksik olarak artmış RAİU aynı zamanda Hashimoto tiroiditinde de bulunabilir. Bu bulgu genelde, erken veya görece hafif hastalıkta yükselen sTSH düzeylerinin Na-İ simpoter'ı stimüle etmesi ile olur. Bu durum görüntülemede RAİ uptake'inde artma ile sonuçlanır. Ancak Hashimoto tiroiditinde aynı zamanda, normal tiroid peroksidaz fonksiyonunu bloke eden otoantikörlerin varlığı nedeniyle, artmış uptake, artmış tiroid hormon sentezi ile sonuçlanmaz (119).

RAİU çoğunlukla artmış tiroid hormon kayıpları ile ilişkili durumlarda da artar. Artmış uptake ekstratiroidal hormon kaybını kompanse etmek için tiroid bezi sentezinin artmasından kaynaklanır (12). Nefritik sendromda bağlayıcı proteinlerin idrar ile kaybına bağlı olarak tiroid hormon sentezinde kompensatuvar artışa yol açar. Safra asit reçinesi gibi ajanlara ya da kronik diareye bağlı gastrointestinal tiroid hormon kayıpları, tiroid hormonunun intestinal emilimini engelleyerek radyonüklid görüntülemede artmış tutulumuna sebep olabilir (101).

2.2.5.2.1.1 Azalmış tutulum ile ilişkili klinik durumlar

Azalmış RAİ uptake ile ilişkili tipik tirotoksik durumlar, eksojen tiroid hormon alımı, tiroiditler ve iyot intoksikasyonunda görülür. Bütün bu durumlarda uptake'in ana sebebi

TSH'nin baskılanmasıdır. İyot intoksikasyonu aynı zamanda tiroid üzerinde direkt etki ile azalmış tutulumuna neden olur.

Tiroiditlerin başlangıç fazında inflamasyon tiroid dokusunu tahrip eder. Bu durum depo tiroid hormon salınımına ve tirotoksikozaya yol açar. Bu TSH'ın baskılanmasına, yeni hormon sentezinin azalmasına ve RAİ uptake'in düşük olmasına neden olur. Tiroiditin iyileşme fazında tiroid bezi, tiroid hormon üretimi arttığında artmış RAİ tutulumunun kanıtı ile beraber "rebound" faza girebilir (118).

Tiroidit süresince tiroid fonksiyon testlerini takip etmek, tipik tiroidit aşamasında gözlenen uptake paterninin doğru yorumlanmasını sağlar. Amiodaron, radyoaktif kontrast ajanlar gibi iyottan zengin ajanlar veya deniz ürünleri ile artmış iyot alımı, iyot intoksikasyonunun sık sebeplerindendir. İyot intoksikasyonunda intratiroidal iyot göllenmesinden dolayı RAİ uptake'i azalır. Bağlı olmayan yüksek konsantrasyondaki iyot RAİ ile organifikasyon ve hücresel transport için yarışarak belirgin RAİ uptake'ini önler. Akut iyota maruziyet tiroid bezinin iyot yakalamasını azaltarak, dolaşımdaki iyotun tiroid bezindeki uptake'ini sınırlar veya önler. Bu Wolff-Chaikoff etkisinin altında yatan mekanizmadır (118,121).

2.2.5.2.2 Ultrasonografik incelemeler

Son yıllarda yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi duyarlılığı, kolay uygulanabilirliği ve radyoaktivite kullanımını gerektirmemesi nedeniyle tiroid morfolojisinin değerlendirilmesinde birinci basamak test haline gelmiştir. Ayrıca bezin B-mod ultrasonografik özellikleri spesifik tiroid patolojilerinin tanımlanmasında yardımcı olabilmektedir.

Renkli Doppler ultrasonografi yöntemleri ile küçük damar yapılarının tespiti, vasküler anatominin tanınması, patolojik kanlanma, kan akımının dinamik değişikliklerinin gösterilmesi ve kan akım hızlarının ölçümünde doğru bir yaklaşım ve kolaylık sağlamaktadır.

Günümüzde renkli akım Doppler sonografi ile elde edilen tiroid bezi kanlanma şekilleri ve kan akım parametreleri ile tiroid bezinden fonksiyonel bilgi elde edilebileceği ve hatta radyonüklid görüntülemenin yerini alabileceği bir çok yayında belirtilmektedir (137,138,140).

2.2.5.2.2.1 Doppler ultrasonografi fiziği :

Ultrasonografik ses dalgaları transdüserden (prop) salınmakta, farklı ara yüzlerden yansiyarak transdüserine dönmektedir. B-mod (gri skala) ultrasonografide görüntü oluşturulurken dönen ekonunun yansıma miktarı (dönen dalganın amplitüdü) ve proba ulaşan ses dalgasının

gönderilmesiyle alınması arasındaki süre hesaplanmakta, dönen dalga farklı derinliklerde farklı gri tonlarında kodlanmaktadır (122).

Sabit dokularda ultrasonografik ses dalgasının dalga boyu (A) ve frekansı (F), yansıma sonrası proba ulaşan dalganın dalga boyu ve frekansı ile aynıdır. Hareketli yansıtıcı yüzeylerde ise geri dönen ses dalgalarında frekans farklılığı meydana gelir. Bu frekans farklılığı 1842'de Christian Johann Doppler tarafından tanımlanan "Doppler Etkisi (Doppler Kayması)" ile açıklanmaktadır. Bu etkiye göre, kaynak ve yansıtıcı yüzey birbirlerine yaklaşıyorlarsa yansıyan ses dalgaları boşlukta birbirine yaklaşır, dalga boyu azalır ve alıcıya yüksek bir frekansta ulaşır. Eğer kaynak ve yansıtıcı yüzey birbirlerinden uzaklaşıyorlarsa yansıyan ses dalgaları boşlukta uzaklaşır, dalga boyu artar ve alıcıya düşük bir frekansta ulaşır (122).

Bu temele dayanarak damarlar içinde akan kanın yönü ve hızı tesbit edilmektedir. Doppler ultrasonografide akım bilgisi eritrositlerin yüzeyinden yansıyan ses dalgalarının frekans değişiminden yararlanılarak oluşturulur (123).

Geri dönen ultrason frekansının yansıtıcının hızıyla ilişkisi Doppler denklemi $\Delta F = 2 \times V \times f_0 \times \cos \theta / c$ ile tanımlanmıştır. Bu denklemde ΔF = Doppler kayma frekansını, V = kaynağın hızını, θ = ses demetinin açısını, c = ortamdaki ses hızını (1540 m/sn), f_0 = gönderilen ultrason dalgasının frekansını ifade eder. Doppler eşitliğine göre Doppler kayma frekansı (ΔF), transdüser frekansı, kan akımının hızı ve ses demetinin damar duvarı ile yaptığı açının kosinüsü ile doğru orantılıdır. Doppler frekansı ne kadar büyükse, frekans farkı dolayısıyla akıma olan duyarlılık o kadar fazladır (123,124).

Kan birçok değişik çaptaki eritrositin oluşturduğu dağınık inhomojeniteler içeren heterojen bir ortamdır. Gönderilen ultrasonografik ses dalgasının dalga boyu yansıtıcı yüzeyden (eritrosit) çok büyük olduğunda, temel olay saçılmadır. Bu tip saçılma "Rayleigh-Tyndall saçılması" olarak adlandırılır ve miktarı ses frekansının 4. dereceden üssü ile doğru orantılıdır. Bu nedenle kullanılan transdüserin frekansı önem taşımaktadır (124).

Ses dalgalarının insan dokusu içerisindeki hızı ortalama 1540 m/sn olarak varsayılır. Doppler eşitliğinde diğer parametreler de önceden belirlenmiş durumda olduğundan frekans farkı ağırlıklı olarak açıya bağlı olur. (122).

Doppler denkleminde θ , akımın yönü ile ultrason demeti arasındaki açıdır. Doppler açısı ölçülebilirse, akım hızı hesaplanabilir. Hedef hızının doğru hesaplanması, hem Doppler frekans kayması, hem de hedef hareketi yönüne olan açının doğru ölçümünü gerektirir. Doppler açısı θ , 90° 'ye yaklaştıkça, açının kosinüsü 0'a yaklaşır. 90° 'lik bir açıda transdüsera yaklaşan ya da uzaklaşan görece akım yoktur ve Doppler kayması frekansı tespit edilemez. 60° 'nin üzerindeki açılar için Doppler açısının kosinüsü daha büyük oranda değiştiğinden, doğru açı düzeltmesi

için Doppler ölçümlerinin 60° 'nin altında yapılması gerekir. 60° 'nin üzerinde, Doppler açısındaki görece küçük değişiklikler, $\cos \theta$ 'da büyük değişikliklere neden olur. Bu nedenle Doppler açısı ölçümünde küçük bir hata hız ölçümünde büyük hatalara neden olabilir (125).

2.2.5.2.2.2 Doppler ultrasonografi yöntemleri

Klinikte Doppler US'un sürekli dalga Doppler, spektral Doppler, renkli Doppler ve power Doppler gibi birkaç farklı uygulaması vardır.

Sürekli Dalga Doppler: Başlıkta biri sürekli ses dalgası yayan, diğeri ise yansıyan ekoları saptayan sırt sırta yerleştirilmiş iki transdüser vardır. Bu yöntem Doppler verilerini değerlendirmenin en kolay yöntemidir. Dezavantajı, ultrasonografi dalgaları kesintisiz olduğundan aksiyel çözünürlüğün olmamasıdır. Yani dalgaların nereden geldiği tesbit edilemez. Frekans değişikliği ses olarak verilir. Deneyimli bir inceleyci dinleyerek akımın hızı, pulsatilitesi ve türbülansını değerlendirebilir (126, 127).

Spektral (Pulsed Wave-PW) Doppler: Ultrases demeti aralıklı olarak gönderilir ve Doppler bilgileri kısa bir zaman aralığı içinde örneklenir. İnsan vücudunda ses hızı nispeten sabit olduğundan Doppler kaymalarının lokalizasyonu, ultrasesin üretimi ile saptanması arasındaki gecikmeden hesaplanabilir. Pratikte B-mod görüntüleme ile entegre edilerek kullanılır ve dupleks Doppler adını alır.

Doppler spektrumunda zaman, saniyelere bölünmüş horizontal çizgi üzerinde gösterilir. Frekans ya da hız ise kHz ya da cm/sn olarak y ekseninde gösterilir. Kan akımının yönü, horizontal çizginin alt ve üst tarafları ile belirlenir. Periferik damar çalışmalarında genellikle transdüserden uzaklaşan akım çizginin üstünde, yaklaşan akım ise altında gösterilir. Akım içindeki hız dağılımı spektrumun genişliğini belirler. Ayrıca maksimum hız, ortalama hız gibi akıma ait birçok sayısal değer ölçülebilir (123).

Renkli Doppler sonografi (RDUS): Radyoloji uygulamalarında Doppler US'un en sık formu RDUS görüntülernedir. Bu gerçekte hareketli yapılardan kaynaklanan frekans şiftlerinden oluşturulmuş bir renk haritasıdır. Renkli akım görüntüleme sistemlerinde Doppler ölçümlerinden elde edilen akım bilgileri, B-mod görüntü ile birlikte gösterilir (125).

RDUS' da her piksel için akım hızının belirlenmesi, özel bir sinyal işlem sistemi yardımıyla gerçekleşmektedir. Bir tarama çizgisi boyunca var olan ortalama Doppler kayması frekansları ve lokalizasyonları otokorelasyon detektörleri aracılığıyla hesaplanmaktadır. Sabit ya da yavaş hareket eden hedefler, B-mod görüntünün temelini oluşturur. Sinyal fazı, hareketin varlığı ve yönü hakkında bilgi sağlar ve eko sinyal frekansındaki değişiklikler ise hedefin hızı ile ilgilidir. Kırmızı kan hücrelerinden geri yansıyan sinyaller, transdüser doğru ve

transdüserden uzağa olan hareketlerinin fonksiyonu olarak renklendirilir. Rengin saturasyon derecesi, hareketli kırmızı hücrelerin hızlarını göstermede kullanılır. RDUS akım hakkında kalitatif bilgiler sağladığı için pratikte çoğunlukla yalnız başına değil, grafik şeklinde Doppler spektrumu ile birlikte kullanılır ve bu yönteme de "Renkli Dupleks Doppler Görüntüleme (tripleks) " adı verilir (122,125).

Görüntüde izlenen renkler akımın yönünü yansıtmaktadır. Transdüserden uzaklaşan akımlar mavi, yaklaşan akımlar ise kırmızı ile gösterilir. Renk ne kadar parlaksa akımın görece hızı o kadar yüksektir. Dupleks incelemenin spektral analizinde spektral genişleme olarak görülen türbülant akım, RDUS' da renk karmaşası olarak izlenir (123). Damar lümeni içinde akımın oluşturduğu kontrast, konvansiyonel görüntülerde izlenemeyen küçük damarların görülmesine olanak verir ve duvar düzensizliğinin görülebilirliğini artırır. RDUS akımın yönünün kesin olarak belirlenmesine ve Doppler açısının ölçümüne yardım eder. Açılı bağımlılığı, "aliasing" artefaktı, tüm Doppler spektrumunun gösterilememesi ve gürültü artefaktları RDUS 'un sınırlamalarını oluşturur (122,123).

Doppler US ile elde edilen akım bilgileri 3 başlık altında toplanabilir (122):

1. Kalitatif :

-Akım varlığı ve yönü, akım karakteristiği

2. Kantitatif :

- Akım hızı

- Akım volümü

3. Yarı-kantitatif :

- Pik sistolik / diastol sonu hız indeksi

- Rezistif indeks (RI) = $V_{\text{pik sistolik}} - V_{\text{end diastolik}} / V_{\text{pik sistolik}}$

- Pulsatilité İndeksi (PI) = $V_{\text{pik sistolik}} - V_{\text{end diastolik}} / V_{\text{ortalama}}$

3. GEREK VE YÖNTEM

3.1. Olgu seçimi

Çalışma grubunu, DEÜ Tıp Fakültesi Endokrinoloji Polikliniği'nde izlenen, standart tanı yöntemleri ile Basedow-Graves hastalığı (BGH), Hashimoto tiroiditi (HT) ve multinodüler guatr (MNG) tanısı konulan 54'ü hasta ve 18'i sağlıklı toplam 72 kişi oluşturdu.

Bu çalışma grubuna Hashimoto tiroiditinin altgruplarında kan akım parametrelerini değerlendirmek amacıyla ötiroid ve hipotiroid fazda başvuran Hashimoto tiroiditi düşünülen olgular ile birlikte, ötiroid fazda olan MNG olguları ve tiroid fonksiyon testleri normal olan sağlıklı kişiler kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

İncelemeler sırasında ve öncesinde tiroid hormon düzeylerini ya da tiroid bezi kan akımını etkileyebilecek tedavi alan ve medikal problemi olan olgular çalışma grubu dışında bırakıldı. Bu amaçla levotiroksin, antitiroid ilaç kullanımı, RAİ tedavisi almış olma, yakın zamanda iyotlu kontrast madde kullanımı, eşlik eden renal ve hepatik yetmezlik, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, diyabet, hormon replasman tedavisi, pitüiter ve hipotalamik bozukluk dışlama kriterleri olarak belirlendi ve bu özelliklere sahip olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve hastalardan yazılı aydınlatılmış onam formu alındı (Ek-01).

Bu çalışma prospektif olarak tasarlandı. Çalışma protokolü DEÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na sunuldu ve 01.05.2008 tarihinde 167/2008 protokol numarası ile onay alındı. (Ek-02).

3.2 Ultrasonografik incelemeler

Bütün Ultrasonografik incelemeler yüksek çözünürlüğe sahip Doppler ultrasonografi cihazı ile (HDI-5000; ATL, Bothell, WA, USA) 12-5 MHz'lik geniş bantlı lineer dizilimli problar kullanılarak gerçekleştirildi.

İncelemeler sırasında prob frekanslarının ve diğer görüntüleme parametrelerinin (general 2D optimization, persistence, Cgain, PRF, Doppler açısı (30-60°) vb) her hasta için aynı olmasına dikkat edildi ve tüm incelemeler hasta bilgilerinden habersiz olan bir uygulayıcı tarafından yapıldı. Arşivlenen görüntüler hasta bilgilerinden habersiz ikinci bir araştırmacı tarafından, ayrı bir iş istasyonunda değerlendirildi.

İlk aşamada B-Mod görüntüleme ile her olguda tiroid bezinden morfolojik bilgiler elde edildi. Bu amaçla tiroid bezinin boyutları, zemin ekojenitesi, ekopatemi ve nodül varlığı her olgu için kaydedildi. Boyut ölçümünden elde edilen sonuçlar ile tiroid bezinin hacmi

hesaplandı. Hacmin hesaplamasında elipsoid hacim hesaplama yöntemi kullanıldı. Tiroid bezinin ekojenitesinin değerlendirilmesinde literatür ile uyumlu olarak tiroid bezi çevresinde yer alan boyun kaslarından, strep kas grupları referans alındı. Strap kas gruplarına göre tiroid bezi ekojenitesi normal ve azalmış olarak tanımlandı. Tiroid bezinin ekopatemi ise bezin homojen ve heterojen görünümüne göre ikiye ayrıldı.

B-Mod görüntüleme ile morfolojik bilgi elde edildikten sonra, tiroid bezinin kanlanma paternini belirleyebilmek için aksiyel ve longitudinal düzlemde tüm tiroid lobunu içerecek şekilde renkli akım Doppler sonografi ile renk örnekleme yapıldı. Her olguda renk örnekleme ile kaydedilen tiroid bezinin kanlanma paternleri kaynaklar ile uyumlu olacak şekilde görsel olarak derecelendirildi. Olası kanlanma paternleri aşağıdaki şekilde tanımlandı:

Patern 0: İntraparankimal kodlanma yok veya minimal nokta tarzında

Patern 1: Yamasal dağılımlı hafif derecede artmış intraparankimal kodlanma

Patern 2: Yamasal dağılımlı orta derecede artmış intraparankimal kodlanma

Patern 3: Diffüz homojen dağılımlı, belirgin artmış intraparankimal kodlanma

Tripleks Doppler ultrasonografi ile tiroid bezi kan akım parametreleri değerlendirildi. Bu amaçla süperior tiroid arter (STA) ve ana karotid arterden (CCA) eş zamanlı kan akım parametreleri elde edildi. Kan akım parametreleri olarak hem SAT'dan, hem de ACA'dan piksistolik hız (PSV), enddiastolik hız (EDV) değerleri ile birlikte rezistif indeks (Rİ) değerleri kaydedildi. Çalışma dahilinde hem süperior tiroid arter, hem de ana karotid arterden kaydedilen PSV, EDV ve Rİ değerleri göreceli bir farkın varlığını araştırmak amacı ile oranlandı (rezistif indeks oranı (RIO), piksistolik hız oranı (PSVR), enddiastolik hız oranı (EDVR)).

3.3 İstatiksel yöntemler

İstatistiksel analiz SPSS Software 11.0'da yapıldı. Grup ortalamalarının karşılaştırılması nonparametrik testler ile yapıldı. Bu amaçla ikiden fazla grup ortalamalarının karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis, iki grup ortalamasının karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U-testi kullanıldı. Birden fazla grup karşılaştırmasında anlamlı fark saptanması durumunda grupların ayrı ayrı karşılaştırılmasında post-hoc testi olarak Bonferroni düzeltmesi yapıldı ve $P < 0.05$ /grup sayısı ise anlamlı olarak kabul edildi (örneğin 4 grup varsaya

$p < 0.05/4 = 0.0125$ ise anlamlı kabul edildi). Diğer grup karşılaştırmalarında $p < 0.05$ olması anlamlı olarak kabul edildi.

İstatiksel olarak anlamlı farklılık saptanan kan akım parametrelerinin etkinliklerinin karşılaştırılmasında ve test etme güçlerinin değerlendirilmesinde ROC eğrisi kullanıldı. Hosmer ve Lemeshow test referansına göre ROC eğrisi altındaki alan (area under the ROC curve; AUC) eğer 0.5 ise ayırım yok, 0.5 ve 0.7 arasında ise test ayırt etme gücü istatistiksel olarak anlamsız, 0.7 ve 0.8 arası ise kabul edilebilir, 0.8 ve 0.9 arası ise çok iyi olarak, 0.9 üzeri ise mükemmel olarak değerlendirilir.

Sayısal değer taşımayan değişkenlerin (kategorik) gruplara göre oranlarının elde edilmesinde tanımlayıcı çapraz tablolar (descriptive crosstabs) kullanıldı. Bu tablolardan elde edilen bağımsız grup oranlarının karşılaştırılmasında Fisher testi kullanıldı. Fisher testi, 2x2'lik çapraz tablolarda beklenen değerlerin, her hangi bir gözde 5'in altında olması durumunda, Ki-kare testinin yerine önerilmektedir.

4. BULGULAR

54'i hasta, 18'i sağlıklı toplam 72 kişiden oluşan çalışma grubu klinik ve laboratuvar bulgularına göre dört gruba ayrıldı.

Grup 1: Sağlıklı kontrol grubu (n=18, 25.7%)

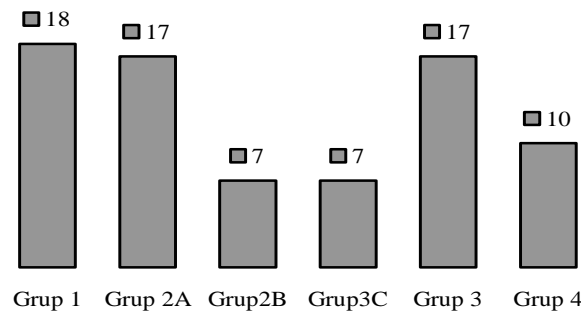
Grup 2: Hashimato tiroiditi olan hasta grubu (n=27, 36.5%)

Grup 3: Basedow-Graves hastalığı olan hasta grubu (n=17, 24.3%)

Grup 4: Multinodüler guatr tanılı hasta grubu (n=10, 13.5%)

Hashimato tiroiditli hastalar da kendi arasında ötroidi (Grup 2A, n=13, %50) hipotiroidi (Grup 2B, n=7, %25) ve hipertiroidi (Grup 2C, n=7, %25) gruplarına ayrıldı.

Grafik 1: Çalışmaya alınan hastaların ve kontrol grubunun dağılımı



Olguların 55'i kadın (%74.3) idi. Gruplara göre cinsiyet dağılımı incelendiğinde kadın/erkek oranı grup 1'de 13/6, grup 2'de 24/3, grup 3'te 12/6, grup 4'te 6/4 idi. Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (p=0.174) (**Tablo 1**).

Tablo 1: Gruplara göre cinsiyet dağılımı*

	GRUP 1 n=18	GRUP 2 n=27	GRUP 3 n=17	GRUP 4 n=10	Toplam
KADIN	12 (%66.7)	24 (%88.9)	11 (%64.7)	6 (%60)	55 (%74.3)
ERKEK	6 (%33.3)	3 (%11.1)	6 (%35.3)	4 (%40)	19 (%25.7)
Toplam	18 (%100)	27 (%100)	17 (%100)	10 (%100)	74 (%100)

*Pearson Ki-Kare testi, p=0.149

Yaş ortalamalarının karşılaştırmasında gruplar arasında sınırda bir farklılık mevcuttu ($p=0.043^*$). Tüm grupların birbiri ile ayrı ayrı karşılaştırılmasında bu farklılığın yalnızca grup 1 (kontrol) ve grup 4 (MNG) hastaları arasında olduğu görüldü (**Tablo 2 ve 3**).

Tablo 2: Grupların yaş dağılımı (ortalama±standart sapma, (minimum-maksimum))

	GRUP 1 n=18	GRUP 2 n=27	GRUP 3 n=17	GRUP 4 n=10	p değeri*
YAŞ (yıl)	37.8±13.3 (25-62)	43.7±14.6 (17-66)	44.3±14.3 (25-75)	54.8±13.1 (29-78)	0.043*

* Kruskal-Wallis test, $p<0,05$ ise anlamlı kabul edildi.

Tablo 3: Grupların yaş ortalamalarının gruplar arası istatistiksel karşılaştırılması

	YAŞ
Grup 1 / Grup 2	$p=0.256$
Grup 1 / Grup 3	$p=0.170$
Grup 1 / Grup 4	$p=0.012^*$
Grup 2 / Grup 3	$p=0.709$
Grup 2 / Grup 4	$p=0,043$
Grup 3 / Grup 4	$p=0,027$

*Mann-Whitney-U testi $p<0.05/4=0.0125$ anlamlı kabul edildi.

Dört ana grup arasında, superior tiroid arter (STA) ve ana karotid arterden (CCA) tripleks Doppler ultrasonografi ile elde edilen kan akım parametrelerinin ortalama değerleri (STA PSV, STA EDV, CCA PSV, CCA EDV, PSVR, EDVR, STA RI, CCA RI ve RIR) ve grupların ortalama tiroid hacimleri karşılaştırıldığında, STA ve CCA dan elde edilen PSV, EDV, PSVR, EDVR ile tiroid hacmi değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanırken, RI ve RIR açısından anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 4**).

Tablo 4: Gruplarda elde edilen kan akım parametreleri ve tiroid hacmi değerleri (ortalama±standart sapma, (minimum-maksimum)) ve gruplar arası karşılaştırması*

	GRUP 1 n=18	GRUP 2 n=27	GRUP 3 n=17	GRUP 4 n=10	p değeri*
STA PSV	40.2±12,6 (24-68)	42.6±12.8 (21-75)	159.7±50.8 (107-301)	40.8±11.2 (25-63)	<0.0001*
STA EDV	15.4±2.3 (4-26)	16.8±6.7 (6-29)	64.9±28.7 (31-147)	15.2±3.6 (10-20)	<0.0001*
CCA PSV	111.4±25.3 (70-151)	111.9±33.1 (64-219)	156.2±55.7 (82-295)	95.1±23.7 (57-138)	0.003*
CCA EDV	28.7±7.3 (17-42)	31.7±6.7 (19-45)	43.5±11.4 (28-65)	24.7±6.7 (17-40)	<0.0001*
PSVR	0.38±0.15 (0.19-0.72)	0.39±0.10 (0.22-0.64)	1.09±0.43 (0.59-2.1)	0.46±0.16 (0.24-0.70)	<0.0001*
EDVR	0.56±0.27 (0.22-1,24)	0.54±0,21 (0.20-0.93)	1.62±1.06 (0.70-5,3)	0.65±0.22 (0.40-1,0)	<0.0001*
STA RI	0.62±0.08 (0.52-0.87)	0.61±0.09 (0.46-0.80)	0.61±0.08 (0.47-0.72)	0.62±0.08 (0.50-0.74)	0.968
CCA RI	0.74±0.06 (0.63-0.87)	0.70±0.07 (0.49-0.82)	0.72±0.04 (0.66-0.80)	0.73±0.06 (0.66-0.83)	0.334
RIR	0.85±0.13 (0.72-1.16)	0.87±0.12 (0.66-1.14)	0.85±0.09 (0.66-1)	0.85±0.08 (0.74-0.96)	0.753
Tiroid Hacmi	9.9±6.2 (3-30)	10,4±4,8 (3-20)	29,2±21 (11-88)	26,5±21,5 (6-65)	<0.0001*

*Kruskal-Wallis test, p<0,05 ise anlamlı kabul edildi.

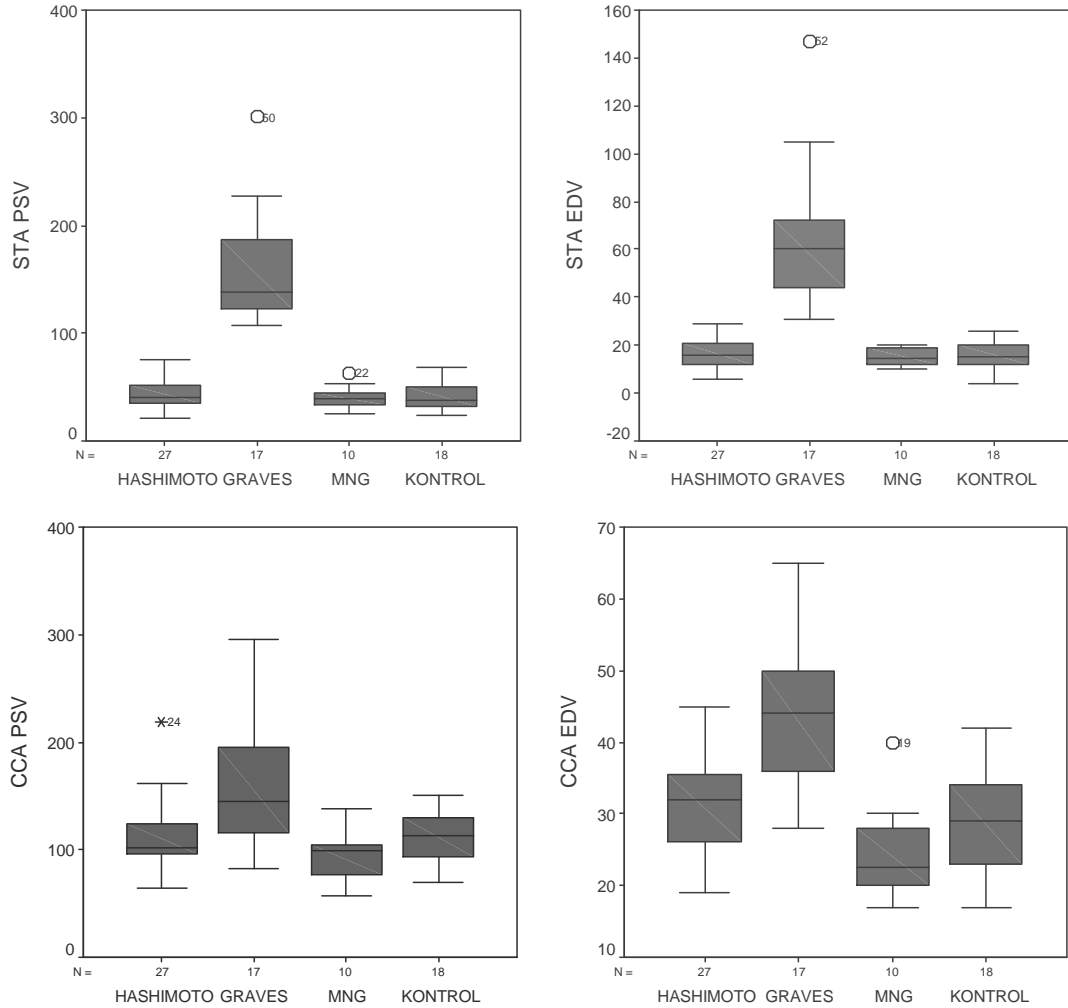
Gruplar arasında tek tek yapılan karşılaştırmada kan akım parametreleri açısından saptanan anlamlı farklılığın BGH (Grup 3) olgularından kaynaklandığı görüldü. Tiroid hacmi açısından saptanan farklılığın ise BGH ve MNG olgularından kaynaklandığı ve bu gruplar ile kontrol (Grup 1) ve HT (Grup 2) grupları arasında farklılık olduğu belirlendi (**Tablo 5**).

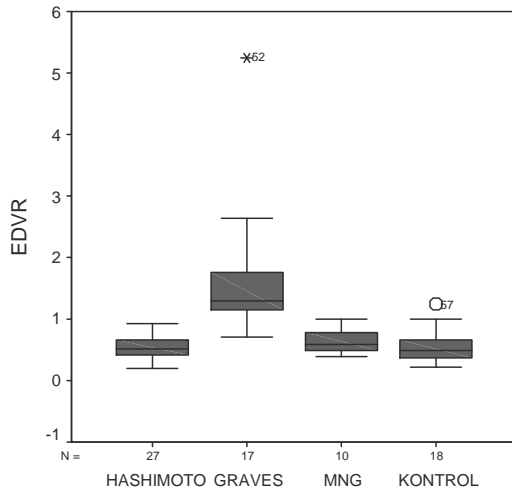
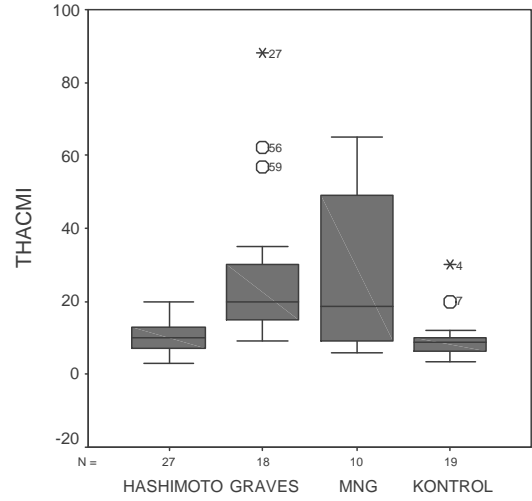
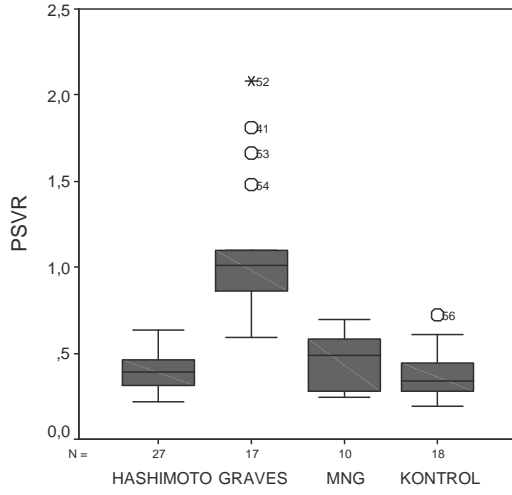
Tablo 5: Gruplar arasında tek tek her bir grubun kan akım parametrelerinin ve tiroid hacminin karşılaştırılması*

	STA PSV	STA EDV	CCA PSV	CCA EDV	PSVR	EDVR	Tiroid Hacmi
Gr 1 / Gr 2	p=0.465	p=0.569	p=0.737	p=0.153	p=0.430	p=0.871	p=0.457
Gr 1 / Gr 3	p<0.0001*	p<0.0001*	p=0.011*	p<0.0001*	p<0.0001*	p<0.0001*	p<0.0001*
Gr 1 / Gr 4	p=0.701	p=0.810	p=0.098	p=0.130	p=0.270	p=0.230	p=0.010*
Gr 2 / Gr3	p<0.0001*	p<0.0001*	p=0.003*	p=0.0001*	p<0.0001*	p<0.0001*	p<0.0001*
Gr 2 / Gr 4	p=0.681	p=0.548	p=0.231	p=0.008*	p=0.259	p=0.176	p=0.012*
Gr 3 / Gr 4	p<0.0001*	p<0.0001*	p=0.002*	p<0.0001*	p<0.0001*	p<0.0001*	p=0.421

*Mann-Whitney-U testi, p<0.05/4=0.0125 ise anlamlı kabul edildi.

Şekil 5 : 4 ana grup arasında anlamlı farklılığın saptandığı kan akım parametreleri ve tiroid hacmi değerlerinin gruplara dağılımı





HT'nin altgrupları, STA ve CCA'dan elde edilen kan akım parametreleri ve tiroid hacmi değerleri açısından karşılaştırıldığında; STA EDV, STA RI ve tiroid hacmi açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanırken, diğer parametreler açısından gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (**Tablo 6**).

Tablo 6: HT altgruplarda elde edilen kan akım parametreleri ve tiroid hacmi değerleri (ortalama±standart sapma, (minimum-maksimum)) ve gruplar arası karşılaştırması*

	GRUP 2A n=13	GRUP 2B n=7	GRUP 2C n=7	p değeri*
STA PSV	39.9±10.4 (22-58)	39.4±17.9 (21-75)	50.57±8.1 (37-59)	0,070
STA EDV	15.8±6.4 (6-29)	12.9±5.2 (6-22)	22.7±5.3 (15-28)	0,019*
CCA PSV	101.9±22.9 (68-146)	120.3±52.2 (64-219)	122.1±23.4 (94-162)	0,350
CCA EDV	31.1±5.9 (24-43)	29±7.8 (19-40)	35.6±5.8 (28-45)	0,179
PSVR	0.40±0.1 (0.22-0.64)	0.34±0.1 (0.26-0.50)	0.43±0.1 (0.28-0.57)	0,207
EDVR	0.52±0.2 (0.20-0.88)	0.44±0.1 (0.29-0.63)	0.67±0.2 (0.33-0.93)	0,141
STA RI	0.61±0.1 (0.46-0.80)	0.67±0.1 (0.60-0.72)	0.55±0.1 (0.49-0.67)	0,040*
CCA RI	0.68±0.1 (0.49-0.82)	0.74±0.05 (0.68-0.82)	0.70±0.06 (0.60-0.78)	0,151
RIR	0.89±0.2 (0.66-1.14)	0.90±0.05 (0.84-0.97)	0.80±0.1 (0.73-1)	0,111
Tiroid Hacmi	8.8±5 (3-20)	9.4±2.6 (6-13)	14.3±4 (10-20)	0,023*

*Kruskal-Wallis test, p<0,05 ise anlamlı kabul edildi.

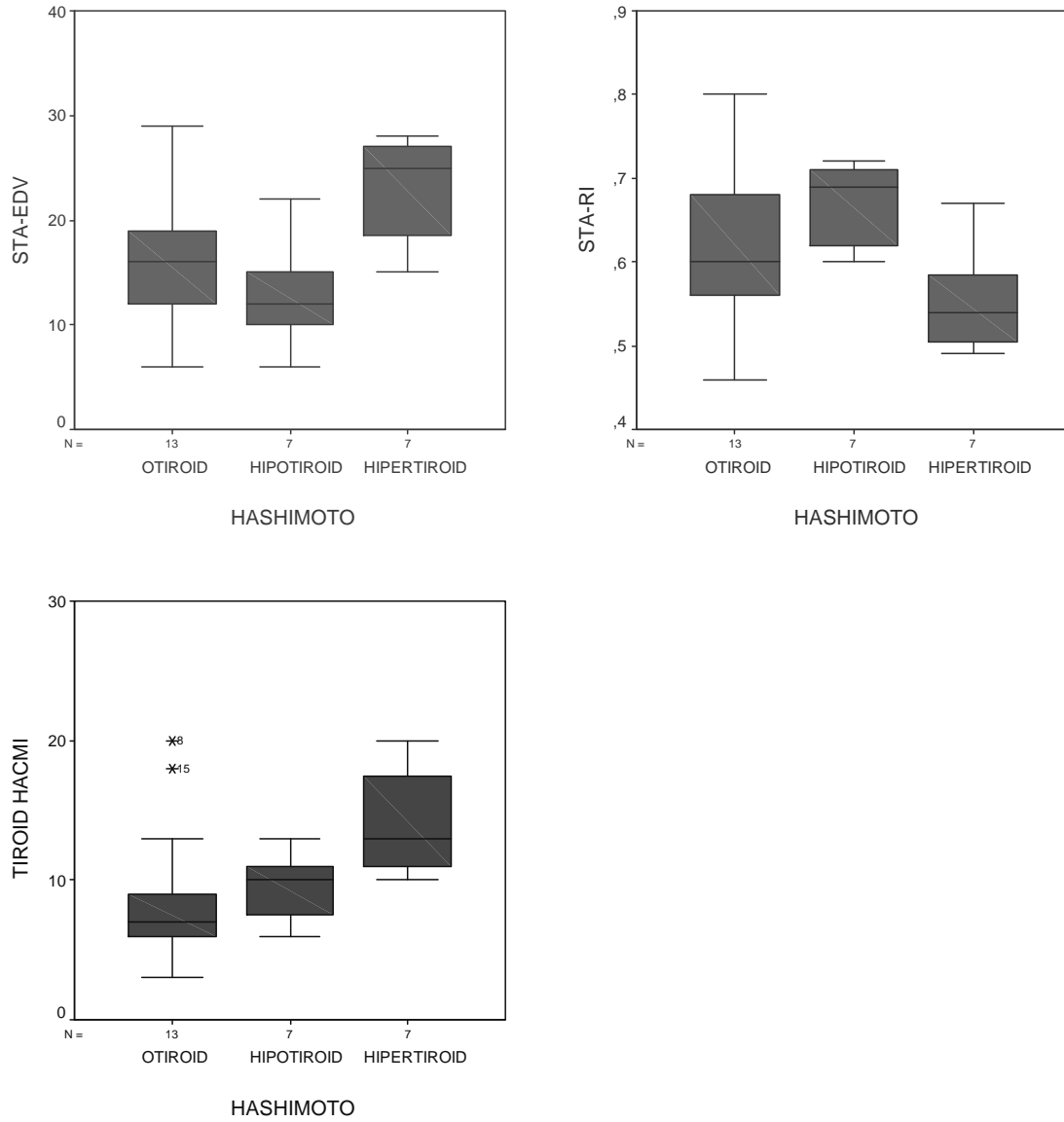
Altgruplar arasında tek tek yapılan karşılaştırmada STA EDV ve RI değerleri açısından saptanan anlamlı farklılığın hipotiroid ile hipertiroid HT olguları arasında, tiroid hacmi açısından saptanan anlamlı farklılığın ise ötiroid ve hipertiroid HT olguları arasında olduğu belirlendi (**Tablo 7**).

Tablo 7: Gruplar arasında tek tek her bir grubun karşılaştırılması

	STA EDV	STA RI	Tiroid Hacmi
Grup 2A/Grup 2B	p=0.249	p=0.141	p=0.281
Grup 2A/Grup 2C	p=0,039	p=0,249	p=0,015*
Grup 2B/Grup 2C	p=0,008*	p= 0,007*	p=0,029

*Mann-Whitney-U testi, $p < 0.05/3 = 0.017$ anlamlı kabul edildi.

Şekil 6 : HT'in altgruplarında anlamlı farklılığın saptandığı kan akım parametreleri ve tiroid hacmi değerlerinin gruplara dağılımı



Hipertiroid HT, BGH ve kontrol gruplarında tiroid fonksiyon testleri açısından gruplar arasında anlamlı derecede fark mevcuttu (**Tablo 8**).

Tablo 8: Kontrol, hipertiroid HT ve BGH gruplarında tiroid fonksiyon testlerinin değerleri (ortalama±standart sapma, (minimum-maksimum)) ve gruplar arası karşılaştırması*

	GRUP 1 n=18	GRUP 2C n=7	GRUP 3 n=17	p değeri*
sT3	2,75±0,32 (2,3-3,2)	4,56±0,84 (3,3-5,6)	11,39±9,95 (3,8-39,3)	<0.0001*
sT4	1,47±0,19 (1,1-1,9)	2,04±0,41 (1,5-2,6)	3,62±1,64 (1,0-6,0)	<0.0001*
TSH	2,16±1,02 (0,71-4,68)	0,11±0,09 (0,01-0,24)	0,08±0,18 (0,004-0,76)	<0.0001*

*Kruskal-Wallis test, p<0,05 ise anlamlı kabul edildi.

Grupların birbiri ile tek tek karşılaştırılmasında bu farklılığın kontrol grubundan kaynaklandığı, hipertiroid HT ile BGH grupları arasında yalnızca sT3 düzeyi açısından anlamlı farklılığın olduğu görüldü (**Tablo 9**).

Tablo 9: Gruplar arasında tek tek her bir grubun tiroid fonksiyon testlerinin karşılaştırılması*

	sT3	sT4	TSH
Gr 1 / Gr 2C	p<0.0001*	p<0.0001*	p<0.0001*
Gr 1 / Gr 3	p<0.0001*	p<0.0001*	p<0.0001*
Gr 2C / Gr 3	p=0,012*	p=0.033	p=0.047

*Mann-Whitney-U testi, p<0.05/3=0.017 anlamlı kabul edildi.

Kontrol, hipertiroid HT ve BGH grupları, STA ve CCA'dan elde edilen kan akım parametreleri ve tiroid hacmi değerleri açısından karşılaştırıldığında; STA PSV, STA EDV, PSVR, CCA EDV değerleri ve tiroid hacmi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanırken, diğer parametreler açısından ise gruplar arasında anlamlı farklılık mevcut değildi. (**Tablo 10**).

Tablo 10: Kontrol, hipertiroid HT ve BGH gruplarında elde edilen kan akım parametreleri ve tiroid hacmi değerleri (ortalama±standart sapma, (minimum-maksimum)) ve gruplar arası karşılaştırması*

	GRUP 1 n=18	GRUP 2C n=7	GRUP 3 n=17	p değeri*
STA PSV	40.2±12,6 (24-68)	50.6±8.1 (37-59)	159.7±50.8 (107-301)	<0.0001*
STA EDV	15.4±6.3 (4-26)	22.7±5.3 (15-28)	64.9±28.7 (31-147)	<0.0001*
CCA PSV	111.4±25.3 (70-151)	122.1±23.4 (94-162)	156.2±55.7 (82-295)	0.029*
CCA EDV	28.7±7.3 (17-42)	35.6±5.8 (28-45)	43.5±11.4 (28-65)	<0.0001*
PSVR	0.38±0.15 (0.19-0.72)	0.43±0.10 (0.28-0.57)	1.09±0.43 (0.59-2.1)	<0.0001*
EDVR	0.56±0.27 (0.22-1,24)	0.67±0.2 (0.33-0.93)	1.62±1.06 (0.70-5,3)	<0.0001*
STA RI	0.62±0.08 (0.52-0.87)	0.55±0.06 (0.49-0.67)	0.61±0.08 (0.47-0.72)	0,141
CCA RI	0.74±0.06 (0.63-0.87)	0.70±0.06 (0.60-0.78)	0.72±0.04 (0.66-0.80)	0,288
RIR	0.85±0.13 (0.72-1.16)	0.80±0.1 (0.73-1)	0.85±0.09 (0.66-1)	0,346
TİROİD HACMİ	9.9±6.2 (3-30)	14.3±4 (10-20)	29,2±21 (11-88)	<0.0001*

*Kruskal-Wallis test , p<0,05 ise anlamlı kabul edildi.

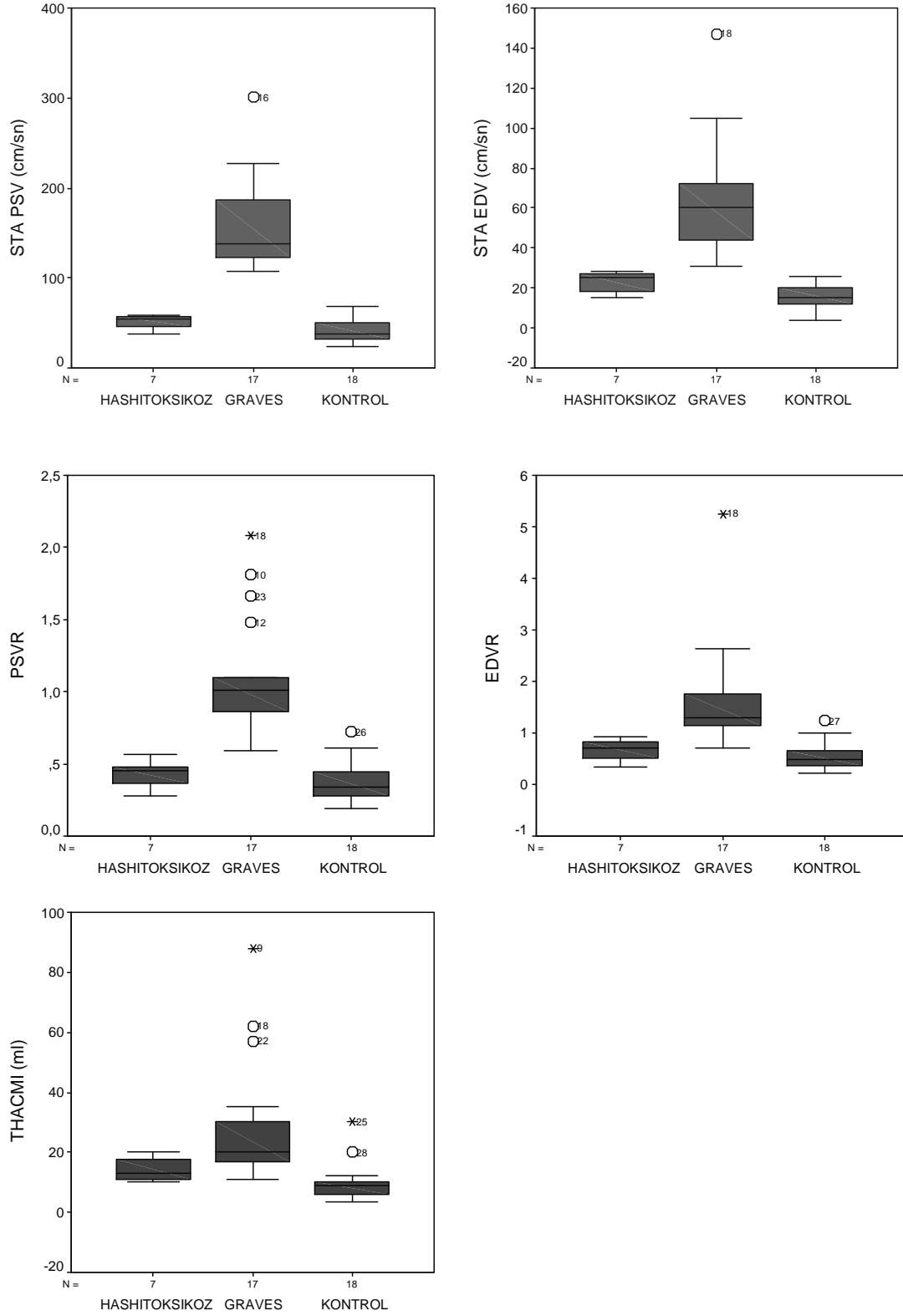
Gruplar arasında tek tek yapılan karşılaştırmada, BGH ile hipertiroid HT grupları arasında STA PSV, STA EDV, PSVR , EDVR ve tiroid hacmi açısından anlamlı istatistiksel farklılık saptanırken, hipertiroid HT ile kontrol grubu arasında yalnızca STA EDV açısından anlamlı istatistiksel farklılık mevcuttu (**Tablo 10**).

Tablo 11: Gruplar arasında tek tek her bir grubun karşılaştırılması*

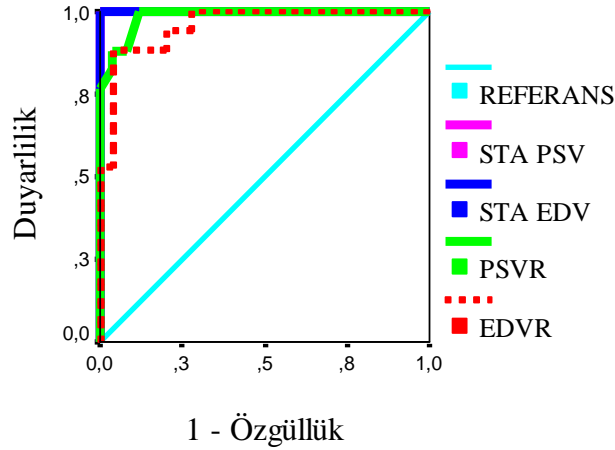
	STA PSV	STA EDV	CCA PSV	CCA EDV	PSVR	EDVR	Tiroid Hacmi
Gr 1/Gr 2C	p=0,037	p=0.016*	p=0.397	p=0.039	p=0.332	p=0.181	p=0.457
Gr 2C/Gr 3	p<0.0001*	p<0.0001*	p=0,135	p=0.126	p<0.0001*	p=0.001*	p=0.010*

*Mann-Whitney-U testi, p<0.05/3=0.017 ise anlamlı kabul edildi.

Şekil 7 : Kontrol, hipertiroid HT ve BGH gruplarında anlamlı farklılığın saptandığı kan akım parametreleri ve tiroid hacmi değerlerinin gruplara dağılımı



Şekil 8: BGH ile hipertiroid HT+kontrol gruplarının kan akım parametrelerinin ROC eğrisi



BGH ile hipertiroid HT ve kontrol grubu arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanan kan akım parametrelerinin test ayırt etme güçleri ROC eğrisi ile değerlendirildi (**Şekil 8**). ROC eğrisi altına kalan alanlar STA PSV ve STA EDV için 1, PSVR için 0.985, EDVR için 0.958 idi. Eğri altında kalan alanların 0.9 ve üzerinde olması BGH'yi hipertiroid HT ve kontrol grubundan ayırt etmede, bu kan akım parametrelerinin mükemmel test ayırt etme gücüne sahip olduklarını gösterdi (**tablo 12**).

Tablo 12: ROC eğrisinde eğri altında kalan alanlar

	ALAN	%95 Güven Aralığında	
		Alt Sınır	Üst Sınır
EDVR	,958	,903	1,012
PSVR	,985	,958	1,011
STA EDV	1,000	1,000	1,000
STA PSV	1,000	1,000	1,000

ROC eğrisinden ayrıca duyarlılık ve özgüllüğü birlikte en üst düzeyde tutulacak şekilde kesme değerleri (cut-off) belirlendi (**Tablo 13**). Elde edilen bu kesme değerlerine göre her bir kan akım parametresinin duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü değerleri (PPV, NPV) elde edildi.

Tablo 13: ROC eğrisinden elde edilen kesme (cut off) değerleri

Test Result Variable(s)	Positive if Greater Than or Equal To(a)	Sensitivity	1 - Specificity
STA PSV
	63.50	1,000	,040
	87.50	1,000	,000
STA EDV	111.50	0,941	,000
	27.00	1,000	,080
	29.50	1,000	,000
PSVR	35.00	,944	,000

	.6000	,882	,080
EDVR	.6500	,882	,040
	.7050	,824	,040

	.7576	,941	,200
	.8364	,882	,200
	.9107	,882	160

STA PSV için kesme değeri 87 cm/sn kabul edildiğinde bu değer üzerindeki değerlerin BGH'yi hipertiroid HT ve kontrol grublarından ayırt etmede, %100 duyarlılığa, %100 özgüllüğe, %100 pozitif ve negatif öngörüye sahip olduğu görüldü (**Tablo 14**).

STA EDV için kesme değeri 29 cm/sn kabul edildiğinde bu değer üzerindeki değerlerin BGH'yi hipertiroid HT ve kontrol grublarından ayırt etmede, %100 duyarlılığa, %100 özgüllüğe, %100 pozitif ve negatif öngörüye sahip olduğu görüldü (**Tablo 15**).

PSVR için kesme değeri 0.65 kabul edildiğinde, bu değer üzerindeki değerlerin BGH'yi hipertiroid HT ve kontrol grublarından ayırt etmede, %88.2 duyarlılığa, %96 özgüllüğe, %93.8 pozitif öngörü değerine, %92.3 negatif öngörü değerine sahip olduğu görüldü (**Tablo 16**).

EDVR için kesme değeri 0.84 kabul edildiğinde, bu değer üzerindeki değerlerin BGH'yi hipertiroid HT ve kontrol grublarından ayırt etmede, EDVR'nin %88.2 duyarlılığa, %80 özgüllüğe, %75 pozitif öngörü değerine, %90.9 negatif öngörü değerine sahip olduğu görüldü (**Tablo 17**).

Tablo 14: STA PSV için kabul edilen kesme değerine (cut-off) göre olguların gruplara dağılımı, duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü (PPV, NPV) değerleri

		TANI		Toplam
		GRUP 3	GRUP 1+GRUP 2C	
STA PSV (cm/sn)	>87	17	0	17
	STA PSV içinde %	PPV % 100	%0	% 100
	TANI içinde %	Duyarlılık % 100	%0	40,5%
	<87	0	25	25
	STA PSV içinde %	%0	NPV % 100	% 100
	TANI içinde %	%0	Özgüllük % 100	% 59,5
Toplam	17	25	42	
STA PSV içinde %	%40,5	% 59,5	% 100	
TANI içinde %	% 100	% 100	% 100	

Tablo 15: STA EDV için kabul edilen kesme değerine (cut-off) göre olguların gruplara dağılımı, duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü (PPV, NPV) değerleri

		TANI		Toplam
		GRUP 3	GRUP 1+GRUP 2C	
STA EDV (cm/sn)	>29	17	0	17
	STA EDV içinde %	PPV % 100	%0	% 100
	TANI içinde %	Duyarlılık % 100	%0	%40.5
	<29	0	25	25
	STA EDV içinde %	%0	NPV % 100	% 100
	TANI içinde %	%0	Özgüllük % 100	% 59.5
Toplam	17	25	42	
STA EDV içinde %	%40.5	% 59.5	% 100	
TANI içinde %	% 100	% 100	% 100	

Tablo 16: PSVR için kabul edilen kesme değerine (cut-off) göre olguların gruplara dağılımı, duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü (PPV, NPV) değerleri

		TANI		Toplam
		GRUP 3	GRUP 1+GRUP 2C	
PSVR	>0.65	15	1	16
	PSVR içinde %	PPV %93.8	% 6.3	% 100
	TANI içinde %	Duyarlılık %88.2	%4.0	% 38.1
	<0.65	2	24	26
	PSVR içinde %	%7.7	NPV %92.3	% 100
	TANI içinde %	%11.8	Özgüllük %96.0	% 61.9
Toplam	17	25	42	
PSVR içinde %	%40.5	% 59.5	% 100	
TANI içinde %	% 100	% 100	% 100	

Tablo 17: EDVR için kabul edilen kesme değerine (cut-off) göre olguların gruplara dağılımı, duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü (PPV, NPV) değerleri

	TANI		Toplam
	GRUP 3	GRUP 1+GRUP 2C	
>0.84	15	5	20
EDVR içinde %	PPV %75.0	%25.0	%100
TANI içinde %	Duyarlılık %88.2	%20.0	%47.6
<0.84	2	20	22
EDVR içinde %	%9.1	NPV %90.9	%100
TANI içinde %	%11.8	Özgüllük %80.0	%52.4
Toplam	17	25	42
EDVR içinde %	%40,5	%59,5	%100
TANI içinde %	%100	%100	%100

B-Mod ultrasonografi ile elde edilen tiroid bezi ekojenitesi ve ekopatern bilgileri, değerlendirildiğinde; BGH ve HT gruplarında yer alan toplam 44 olgunun tümünde ekopatern heterojen idi. GH ve HT grupları arasında tiroid bezinin ekopaterni kontrol gruplarından belirgin ayırt edici özellik gösterirken, bu iki grup arasında ekopatern bilgilerinin ayırt edici olmadığı görüldü (**Tablo 17**)

Tablo 18: Tiroid bezi ekopaterninin BGH, HT ve kontrol gruplarına dağılımı

	TANI			Toplam
	HT	BGH	KONTROL	
EKOPATERN heterojen	27	17		44
EKOPATERN içinde %	61,4%	38,6%		100,0%
TANI içinde %	100,0%	100,0%		71,0%
homojen			18	18
EKOPATERN içinde %			100,0%	100,0%
TANI içinde %			100,0%	29,0%
Toplam	27	17	18	62
EKOPATERN içinde %	43,5%	27,4%	29,0%	100,0%
TANI içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

BGH ve HT olguları içerisinde ekojenitenin normal olduğu toplam olgu sayısı 20 (%45.5), ekojenitenin azalmış olduğu toplam olgu sayısı 24 (%54.5) idi. BGH olguları içerisinde ekojenitenin azalmış olduğu olgu sayısı 10 (%58.8) iken, geriye kalan 7 (%41.2) olguda ekojenite normal idi. HT olguları içerisinde ekojenitenin azalmış olduğu toplam olgu sayısı 14 (%51,9), ekojenitenin normal olduğu toplam olgu sayısı 13 (%48,1) idi (**Tablo 19**).

HT'nin alt grupları değerlendirildiğinde; hipertiroid HT'li 7 olgunun 2'inde (%28,6), ötiroid HT'li 13 olgunun 9'unda (%69,2) ve hipotiroid HT'li 7 olgunun 4'ünde (%57,1) azalmış tiroid bezi ekojenitesi mevcuttu. Hipertiroid HT'de ağırlıklı olarak normal ekojenitenin izlenmesi, ötiroid ve hipotiroid HT'de ise ağırlıklı olarak azalmış tiroid bezi ekojenitenin izlenmesi belirgindi (**Tablo 20**).

Hipertiroid HT ile BGH grupları arasında ekojenite açısından istatistiksel anlamlı farklılık olup olmadığı Fisher testi ile değerlendirildi ve iki grup arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p=0.039^*$) (**Tablo 21**).

Tablo 19: Tiroid bezi ekojenitesinin BGH ve HT gruplarına dağılımı.

	TANI		Toplam
	BGH	HT	
EKOJENITE azalmış	10	14	24
EKOJENITE içinde %	41,7%	58,3%	100,0%
TANI içinde %	58,8%	51,9%	54,5%
normal	7	13	20
EKOJENITE içinde %	35,0%	65,0%	100,0%
TANI içinde %	41,2%	48,1%	45,5%
Toplam	17	27	44
EKOJENITE içinde %	38,6%	61,4%	100,0%
TANI içinde %	100,0%	100,0%	100,0%

Fisher testi, hipertiroid HT ve BGH grupları arasında $p=0.039^*$

Tablo 20: Tiroid bezi ekojenitesinin BGH ve HT gruplarına dağılımı.

	TANI				Toplam
	HİPERTİROİD HT	ÖTİROİD HT	HİPOTİROİD HT	BGH	
EKOJENITE azalmış	2	9	3	10	24
EKOJENITE içinde %	7,1%	32,1%	10,7%	41,7%	100,0%
TANI içinde %	28,6%	69,2%	42,9%	58,8%	54,5%
normal	5	4	4	7	20
EKOJENITE içinde %	31,3%	25,0%	25,0%	35,0%	100,0%
TANI içinde %	71,4%	30,8%	57,1%	41,2%	45,5%
Toplam	7	13	7	17	44
EKOJENITE içinde %	15,9%	29,5%	15,9%	38,6%	100,0%
TANI içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 21: Tiroid bezi ekojenitesinin BGH ve hipertiroid HT gruplarına dağılımı.

	TANI		Toplam
	BGH	HİPERTİROİD HT	
EKOJENITE azalmış	10	2	12
EKOJENITE içinde %	83,3%	16,7%	100,0%
TANI içinde %	58,8%	28,6%	50,0%
normal	7	5	12
EKOJENITE içinde %	58,3%	41,7%	100,0%
TANI içinde %	41,2%	71,4%	50,0%
Toplam	17	7	24
EKOJENITE içinde %	70,8%	29,2%	100,0%
TANI içinde %	100,0%	100,0%	100,0%

RDUS ile elde edilen tiroid bezinin kanlanma paternlerinin, BGH ve HT gruplara dağılımı değerlendirildiğinde; BGH bulunan olguların (n=17) 9’unda (%52.9) patern 3, 8’inde (%41.2) patern 2, 1’inde (%5.9) patern 1 kanlanma paterni, hipertiroid HT (n=7) olgularının 4’ünde (%57.1) patern 1, 3’ünde patern 2, ötiroid HT olgularının (n=13), 8’inde (%61.5) patern 1, 4’ünde (%30.8) patern 2 , 1’inde (%14.3) patern 0 ve hipotiroid HT olgularının 3’ünde patern 3, 3’ünde patern 2, 1’inde patern 0 kanlanma paterni izlendi (**Tablo 22**).

Daha ayrıntılı değerlendirme yapıldığında; patern 3 kanlanma paterni sadece BGH ve hipotiroid HT olgularında izlenirken, hipertiroid ve ötiroid HT olgularında bu patern mevcut değildi. BGH bulunanların 16/17’ sinde (%94.1), aynı şekilde hipotiroid HT olgularının 6/7’ sinde (%85,7) patern 2 ve patern 3 kanlanma şekilleri, hipertiroid ve ötiroid HT olgularının sırasıyla 7/7’ sinde (%100), 12/13’ünde (%92,3) ağırlıklı olarak patern 1 olmak üzere patern 1 ve patern 2 kanlanma şekilleri gözlemlendi (**Tablo 23**).

Tablo 22: Tiroid bezi kanlanma paternlerinin BGH ve HT gruplarına dağılımı.

	TANI				Total
	HİPERTİROİD HT	ÖTİROİD HT	HİPOTİROİD HT	BGH	
KANLANMA Patern 3			3	9	12
KANLANMA içinde %			25,0%	75,0%	100,0%
TANI içinde %			42,9%	52,9%	27,3%
Patern 2	3	4	3	7	17
KANLANMA içinde %	17,6%	23,5%	17,6%	41,2%	100,0%
TANI içinde %	42,9%	30,8%	42,9%	41,2%	38,6%
Patern 1	4	8		1	13
KANLANMA içinde %	30,8%	61,5%		7,7%	100,0%
TANI içinde %	57,1%	61,5%		5,9%	29,5%
Patern 0		1	1		2
KANLANMA içinde %		50,0%	50,0%		100,0%
TANI içinde %		7,7%	14,3%		4,5%
Total	7	13	7	17	44
KANLANMA içinde %	15,9%	29,5%	15,9%	38,6%	100,0%
TANI içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Hipertiroid HT ile BGH gupları arasında RDUS kanlanma paterni açısından gruplar arasında farklılık olup olmadığı Fisher testi ile değerlendirildi. Bu amaçla patern 0 ve 1 arada, patern 2 ve 3 bir arada olacak şekilde kanlanma paternleri birleştirildi. İki grup arasında Fisher testi ile anlamlı farklılık olduğu görüldü (p=0.014*) (**Tablo 23**).

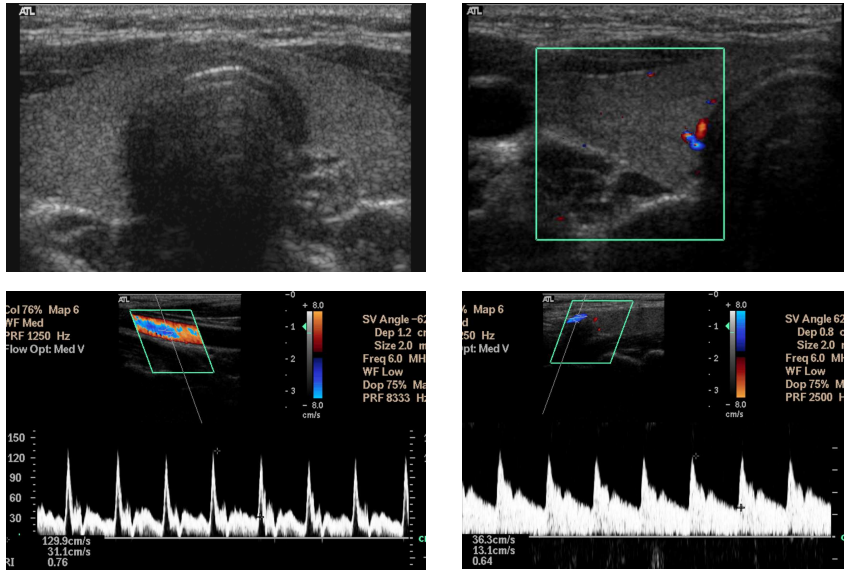
Tablo 23: Tiroid bezi kanlanma paternlerinin birleştirilmesi sonrası BGH ve Hipertiroid HT gruplarına dağılımı.

	TANI		Toplam
	BGH	HİPERTİROİD HT	
KANLANMA Patern 2 ve 3	16	3	9
KANLANMA içinde %	PPV %70.0	%30.0	100,0%
TANI içinde %	Duyarlılık %94.1	%42.9	37,5%
Patern 0 ve 1	1	4	5
KANLANMA içinde %	%20.0	NPV %80.0	100,0%
TANI içinde %	%5.9	Özgüllük% 57.1	20,8%
Toplam	17	7	24
KANLANMA içinde %	70,8%	29,2%	100,0%
TANI içinde %	100,0%	100,0%	100,0%

Fisher testi, p=0.014*

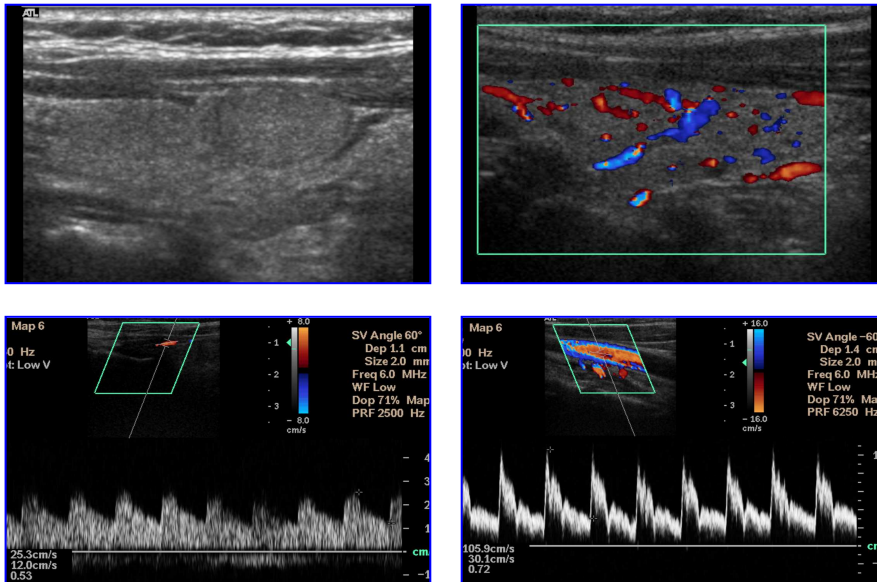
OLGU ÖRNEKLERİ

OLGU 1: 30 y, kadın, kontrol



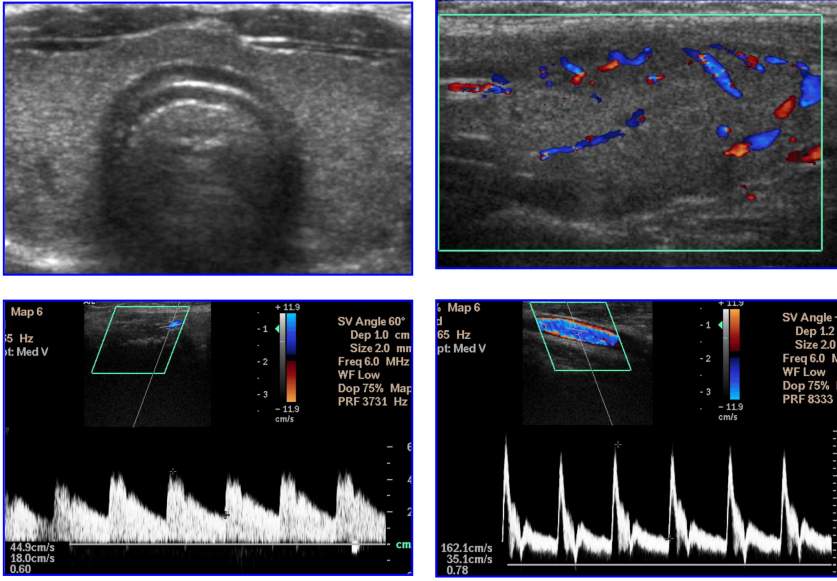
- sT3: 3.0, sT4:1.3, TSH: 3.2, TRAb: -, Anti TPO: 10, AntiTg: 20
- Ekojenite normal, ekopatern homojen, patern 0 kanlanma örneği
- **STA PSV 36 cm/sn, STA EDV 13 cm/sn, PSVR 0.28, EDVR 0.42**

OLGU 2: 30 y, kadın, MNG



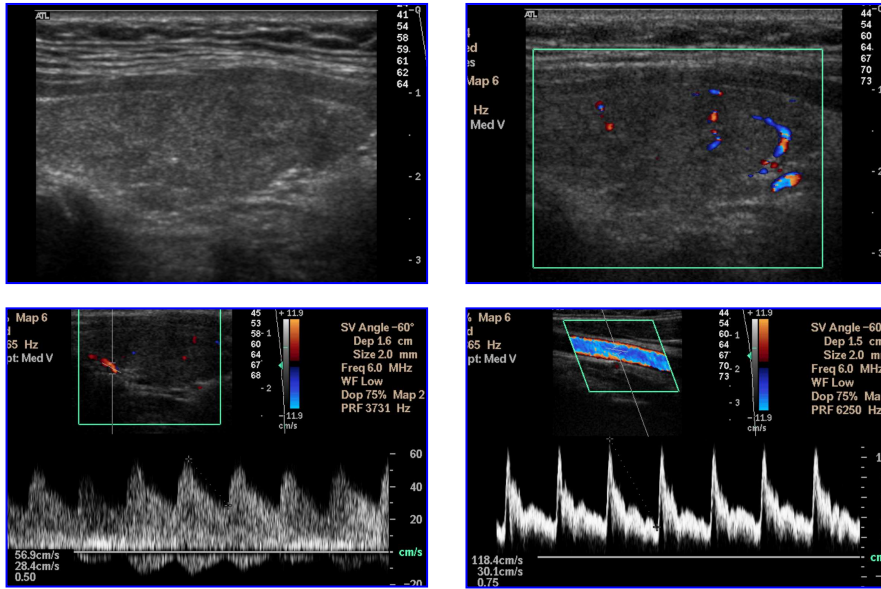
- sT3: 3.1, sT4:1.4, TSH: 3.45, TRAb: -, Anti TPO: -, AntiTg: -
- Ekojenite normal, ekopatern heterojen, patern 3 kanlanma örneği
- **STA PSV 25 cm/sn, STA EDV 12 cm/sn, PSVR 0.24, EDVR 0.40**

OLGU 3: 28 y, kadın, hipertiroid HT



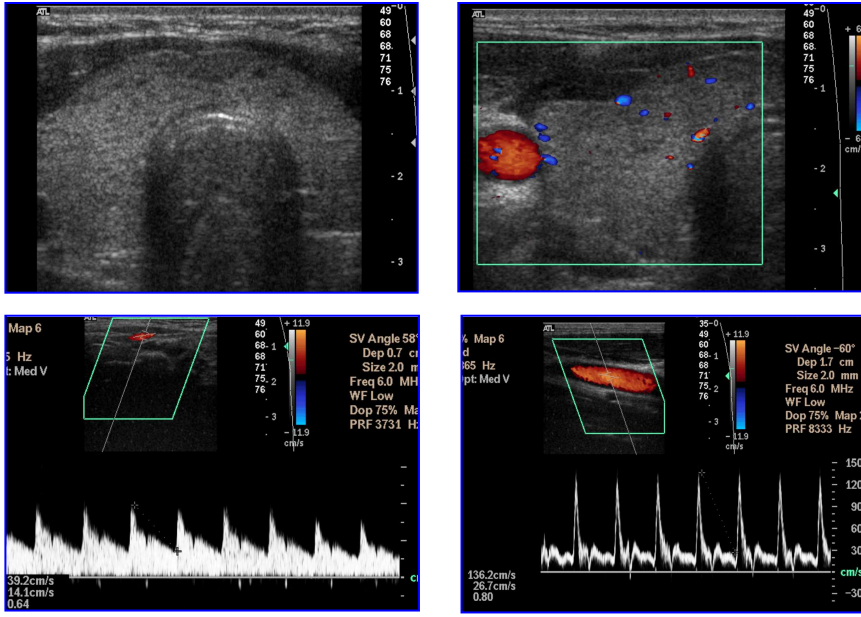
- sT3: 5.6, sT4:2.0, TSH: 0.212, TRAb: -, Anti TPO: 297, AntiTg: 20
- RAİU 4: %3.4, RAİU 24: %6.8
- Ekojenite normal, ekopatern heterojen, patern 2 kanlanma örneği
- **STA PSV 45 cm/sn, STA EDV 18 cm/sn, PSVR 0.28, EDVR 0.51**

OLGU 4: 42 y, kadın, hipertiroid HT



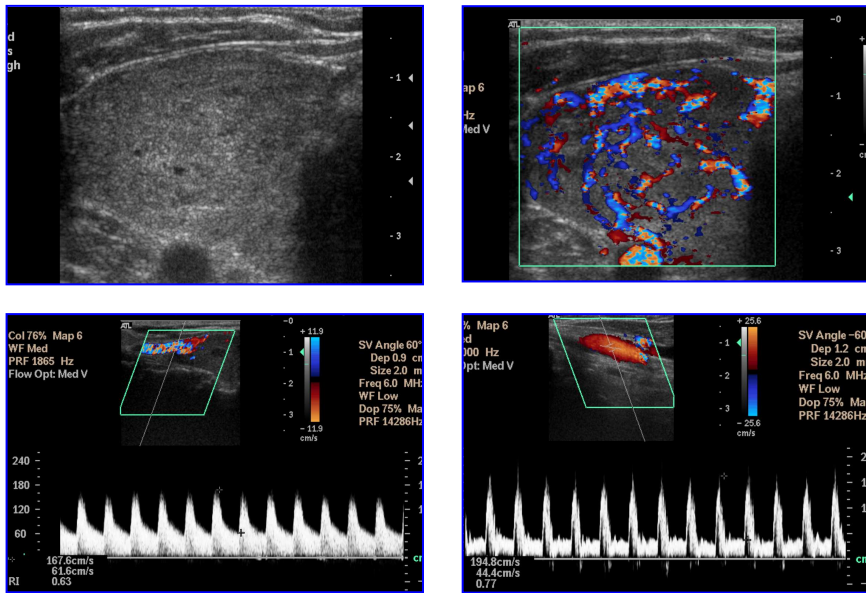
- sT3: 4.2, sT4:1.5, sTSH: 0.051, AntiTg: 2784, Anti TPO: 295
- RAİU 4: %12, RAİU 24: %36
- Ekojenite azalmış, ekopatern heterojen, patern 1 kanlanma örneği
- **STA PSV 57 cm/sn, STA EDV 28 cm/sn, PSVR 0.47, EDVR 0.93**

OLGU 5: 25 y, erkek, ötiroid HT



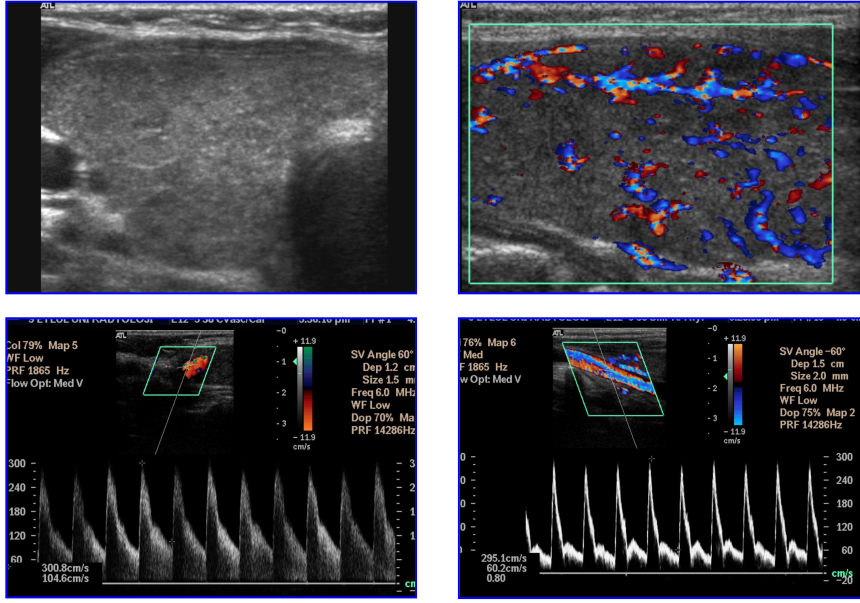
- sT3: 3.1, sT4:1.4, sTSH: 2.88, AntiTg: 30, Anti TPO: 10, TRAb -
- Ekojenite normal, ekopatern heterojen, patern 1 kanlanma örneği
- **STA PSV 39 cm/sn, STA EDV 14 cm/sn, PSVR 0.29, EDVR 0.54**

OLGU 6: 64 y, kadın, BGH



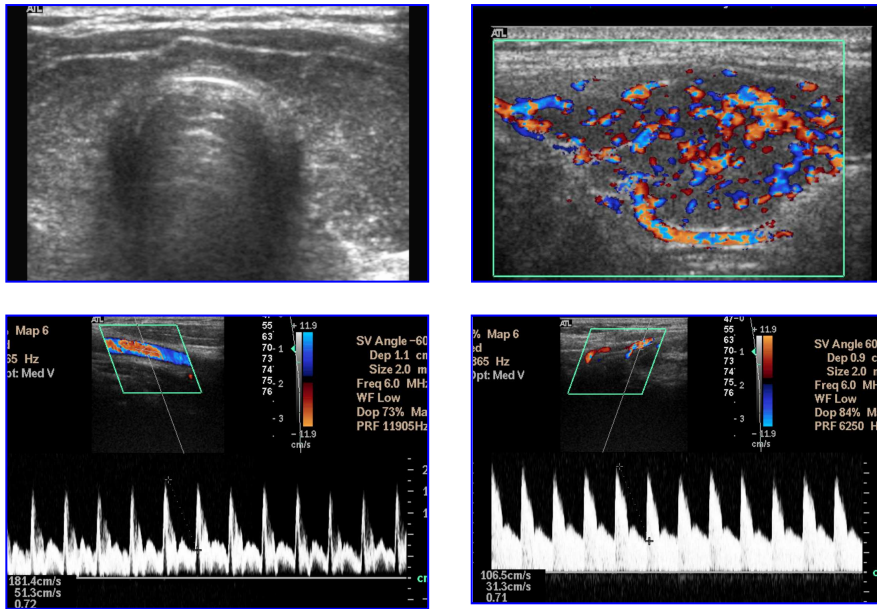
- sT3: 39.3, sT4: 6.0, TSH: 0.004, TRAb:-, Anti:TPO: -, Anti Tg: -
- RAI 4: -, RAI 24: -
- Ekojenite normal, ekopatern heterojen, patern 3 kanlanma örneği
- **STA PSV 168 cm/sn, STA EDV: 62 cm/sn, PSVR: 0.86, EDVR 1.41**

OLGU 7: 35 y, kadın, BGH



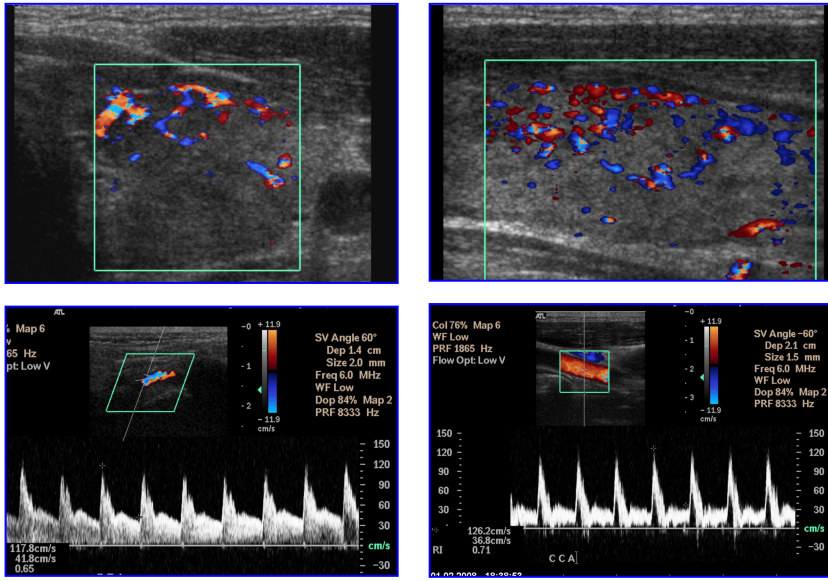
- sT3: 30.5, sT4: 6.0, TSH: 0.004, TRAb:17, Anti:TPO:20, Anti Tg: 22
- RAI 4: 95, RAI 24: 93
- Ekojenite normal, ekopatern heterojen, patern 3 kanlanma örneği
- **STA PSV 301 cm/sn, STA EDV: 105 cm/sn, PSVR: 1.02, EDVR 1.75**

OLGU 8: 42 y, kadın, BGH



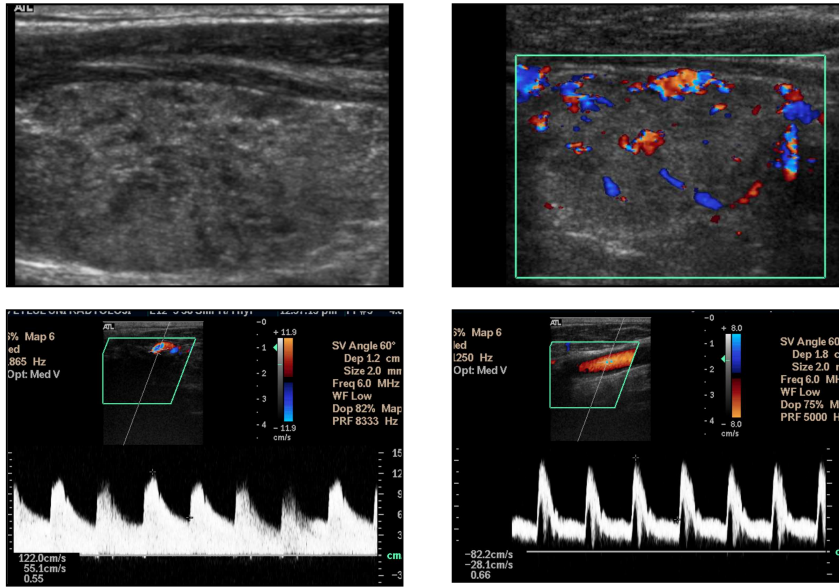
- sT3: 14, sT4: 4.6, TSH: 0.004, TRAb:17, Anti:TPO:410, Anti Tg: 3000
- RAI 4: %84, RAI 24: %76
- Ekojenite azalmış , ekopatern heterojen, patern 3 kanlanma örneği
- **STA PSV 107 cm/sn, STA EDV: 31 cm/sn , PSVR: 0.59, EDVR 0.70**

OLGU 9: 49 y, erkek, BGH



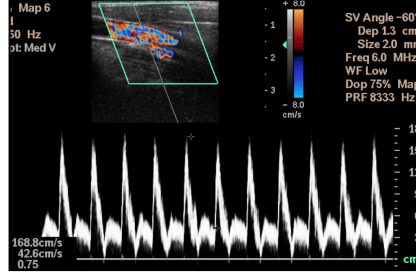
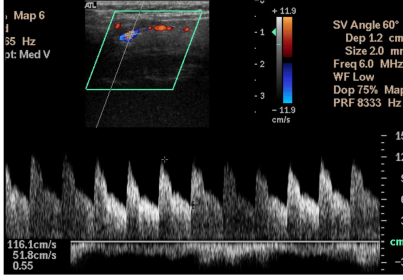
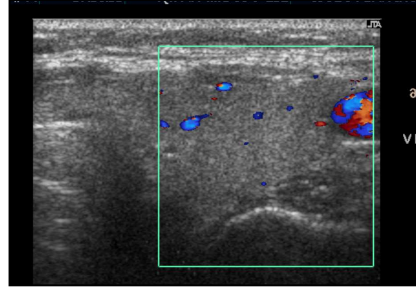
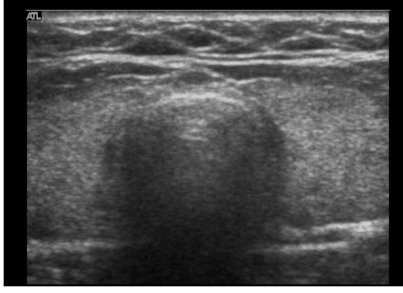
- sT3 12.2, sT4 5.1, TSH 0.010, TRAb: 12, Anti:TPO:946, Anti Tg: 1415
- RAI 4: %46, RAI 24: %68
- Ekojenite normal, ekopatern heterojen, patern 2 kanlanma örneği
- **STA PSV 118 cm/sn, STA EDV: 42 cm/sn, PSVR: 0.93, EDVR 1.14**

OLGU 10: 69 y, erkek, BGH



- sT3 4.5, sT4 2.7, TSH: 0.100, TRAb: 96.1, Anti:TPO: 925, Anti Tg: 1000
- RAI 4: %23, RAI 24: %55
- Ekojenite normal, ekopatern heterojen, patern 2 kanlanma örneği
- **STA PSV 122 cm/sn, STA EDV: 42 cm/sn, PSVR: 0.93, EDVR: 1.14**

OLGU 11: 32 y, kadın, BGH



- sT3: 9,7, sT4: 3,2, TSH: 0.070, TRAb: -, Anti:TPO: 10, Anti Tg: 20
- RAI 4: -, RAI 24: -
- Ekojenite normal, ekopatern heterojen, patern 1 kanlanma örneği
- **STA PSV 116 cm/sn, STA EDV: 52 cm/sn, PSVR: 0.69, EDVR 1.21**

5. TARTIŞMA VE SONUC

Tiroid bezinin fonksiyonel olarak aktivitesinin değerlendirmesinde tiroid fonksiyon testleri halen en yararlı yöntem olarak kabul edilmektedir. Bu amaçla sT3, sT4, serum tiroglobulin (Tg) düzeyi ve sensitif TSH düzeylerinin ölçümü kullanılmaktadır. Bunlara ek olarak ayrıca özellikle otoimmün tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde tiroid otoantikörleri (Anti-Tg, Anti-TPO, TRAb) serumda ölçülebilmektedir (12)

İyot 123, İyot 131 veya teknyum-99m ile yapılan ve tiroid bezi iyot döngüsünün değerlendirilmesini sağlayan radyonüklid görüntüleme, özellikle tirotoksikozis nedenlerini ayırt etmede kullanılmaktadır ve verilen radyoaktif maddeyi tutma derecesine göre tiroid bezinin fonksiyonel aktivitesi hakkında bilgi vermektedir. Radyoaktif maddenin artmış tutulumu, tiroid bezinin artmış hiperfonksiyonunu ifade eden hipertirodizmi yansıtmakta ve diğer hipertirodizme bağlı olmayan tirotoksikozis nedenlerinin dışlanması yardımcı olmaktadır. (12)

Son yıllarda yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi duyarlılığı, kolay uygulanabilirliği ve radyoaktivite kullanımını gerektirmemesi nedeniyle tiroid morfolojisinin değerlendirilmesinde birinci basamak test durumundadır. Ayrıca bezin ultrasonografik özellikleri spesifik tiroid patolojilerinin tanımlanmasında yardımcı olabilmektedir.

Espinasse ve ark (129), Gutekunst ve ark. (130) HT ve BGH'ye sahip hastalarda diffüz azalmış ekojenite ile karakterize anormal tiroid ultrason paternini ilk kez rapor etmişlerdir. Marcocci ve ark. da (131) dolaşan tiroid otoantikörleri ve guatrı bulunan 238 hastanın 44'ünde tiroid bezinde diffüz azalmış ekojeniteyi tanımlamışlardır. Hipoekojenitenin derecesinin dolaşımda bulunan tiroid otoantikör düzeyleri ile belirgin korele olduğunu göstermişlerdir. Normal tiroid ekojenitesine sahip 194 olguda ise tiroid fonksiyon testleri normalken, tiroid hipoekojenitesine sahip 44 olgunun %64'ünde hipotirodizm bulunduğunu tespit etmişlerdir.

Hayashi N. ve ark. (132) ötiroid ve hipotirod HT'li hasta grubunda (n=53)tiroid ekojenitesini komşu kas gruplarına göre değerlendirilmişler ve bu 53 hastanın 25'inde (%47)'inde tiroid bezinde azalmış tiroid ekojenitesini tanımlamışlardır.

Saleh A. ve ark. (133) tiroid bezi ekojenitesini değerlendirmek için sternoklenoidomastoid (SCM) kasını referans aldıkları çalışmalarında BGH hasta grubunda (n=24) toplam 15 hastada (%62.5) SCM kasına göre azalmış tiroid bezi ekojenitesi tanımlamışlardır.

Muller ve ark (134), BGH'li 90 hastanın 59'unda (%65) tiroid bezinin ekojenitesinde diffüz azalma tanımlamışlardır. BGD hastalığında tiroid bezinde izlenen bu azalmış

ekojenitenin, artmış selüerite ile birlikte azalmış kolloid içeriğe ve bununla ilişkili hücre-kolloid arayüzünün azalmasına ve/veya artmış kan akımına bağlı olabileceği belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda, azalmış tiroid bezi ekojenitesi BGH grubunda %58.8, tüm HT grubunda %51.9, hipertiroid HT olguları dışında HT olgularında %44.4 olup bu çalışmalar ile uyumluluk gösterdi. Bilgilerimize göre literatürde hipertiroid HT grubunda tiroid bezi ekojenitesine ait veri bulunmamakta olup biz bu çalışmamız ile hipertiroid HT grubunda tiroid bezi ekojenitesini değerlendirmiş olduk ve hipertiroid HT grubunda azalmış tiroid ekojenitesini %28.6 olarak tanımladık.

Tiroid bezi ekopateni ise her iki grubun tüm olgularında heterojen olarak tespit edildi. Ekopatere bu iki grubun kontrol ve MNG olgularında ayırt edilmesinde belirgin ayırt edici özellik göstermekte idi.

Günümüzde bir çok çalışmada renkli akım Doppler sonografi ile elde edilen tiroid bezi kanlanma şekilleri ve kan akım parametreleri ile tiroid bezinden fonksiyonel bilgi elde edilebileceği ve hatta radyonüklid görüntülemenin yerini alabileceği belirtilmektedir.

Tiroid inferno paterni (patern 3) tedavi almamış çoğu BGH'li hastalarda Rall ve ark. (135) tarafından ilk kez tanımlanmıştır.

Vitti ve ark. (136) 37 BGH'li ve 48 HT'li hastayı değerlendirdikleri bir çalışmalarında BGH'li hastalarda PSV ve RDUS kanlanma paternleri ile tiroid bezinin fonksiyonel durumu arasında açık bir ilişki olduğunu, ötiroid HT'li hastalarda ise tiroid bezinin fonksiyonel durumu ile PSV ve RDUS paternleri arasında belirgin bir ilişki bulunmadığını belirtmişlerdir. Tedavi almamış aktif hipertiroidizmi bulunan BGH'li 18 hastanın 17'sinde (%94.4) patern 3, 1'inde ise patern 1 kanlanma şekli, ötiroid metimazol tedavisi altında olan 17 hastanın 4'ünde (%23) patern 3, 5'inde (%30) patern 2, 5'inde (%23) patern 1 ve 3'ünde (%7) patern 0 kanlanma şekli tanımlamışlardır. Hipertiroid hasta grubunda peritiroidal PSV ortalama değerlerini 42 ± 15 cm/sn, ötiroid BGH grubunda ise bu değeri ortalama 36 ± 14 cm/sn bulmuşlardır.

Boggazzi ve ark. (137) tedavi almamış BGH'li 49 hastanın 39'unda (%80) patern 3, 10'unda (%20) patern 2 kanlanma şekli, toksik adenomlu 24 hastanın %22'sinde patern 3, %70'inde patern 2, %8'inde patern 1 kanlanma şekli, TSHoma'lı 5 hastanın %80'ninde patern 2, %20'sinde ise patern 1 kanlanma şekli tanımlamışlardır. Tedavi altında olmayan hipotiroid HT'li hastaların %19'unda patern 2, %67'sinde patern 1 ve %14'ünde patern 0 kanlanma şekli, tedavi altında olan ötiroid HT'li 37 hastanın ve tirotoksik subakut tiroiditli 12 hastanın tamamında patern 0 kanlanma şekli tanımlamışlardır. Boggazzi ve ark. intratiroidal ortalama PSV değerlerini tedavi edilmemiş BGH'li hastalarda 15 ± 3 cm/sn, toksik adenomlu hastalarda 11 ± 2.1 cm/sn, TSHoma'lı hastalarda 14.8 ± 4.2 cm/sn, ötiroid Hashimoto tiroiditlilerde 4.3 ± 0.9

cm/sn, hipotiroid Hashimoto tiroiditlilerde $5,6\pm1,4$ cm/sn, subakut tiroiditli hastalarda ise $4,2\pm1,1$ cm/sn bulmuşlardır.

Boggazzi ve ark. bu çalışmaları sonucunda hipertiroidizmi hastalarda hem intraparakimial kanlanmanın, hem de kan akım hızlarının artış gösterdiğini, tirotoksizkozlu (hipertiroidizme bağlı olmayan) olgularda ise bu değerlerin artmadığını belirtmişlerdir. Tiroid kanlanması ve kan akımının tiroid hormon düzeylerinden (sT3, sT4) bağımsız olduğunu, tiroid bezinde kan akımı artışından TSH ve uyarıcı TSH-reseptör antikorlarının (TRAb) sorumlu olduğunu belirtmişlerdir.

Erdogan ve ark. (138) intratiroidal ortalama PSV değerlerini tedavi edilmemiş 29 BGH'li hastada $25,5\pm9,9$ cm/sn ve toksik olmayan diffüz guatrli 24 hastada $7,4\pm3,2$ cm/sn, 24 HT'li hastada $9,7\pm4,9$ cm/sn, peritiroidal (perikapsüler damarlar) ortalama PSV değerlerini, bu gruplarda sırasıyla $48,2\pm12,3$ cm/sn, $18,3\pm4,3$ cm/sn ve $21,7\pm8,4$ cm/sn bulduklarını belirtmişlerdir. Bu çalışmada 24 HT'li hastanın 18'i ötiroid ve 8'i hipotiroid olup intratiroidal ve peritiroidal PSV değerleri açısından bu iki grup arasında farklılık olmadığı belirtilmiştir.

Erdoğan ve ark. çalışmalarında RDUS paterni açısından yaptıkları değerlendirmede BGH'li hasta grubunda ağırlıklı olarak patern 3, HT'in alt gruplarında ise ağırlıklı olarak patern 2 kanlanma şekli gördüklerini belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamız da bu çalışmalar ile uyumlu olacak şekilde RDUS ile elde edilen kanlanma paternleri açısından BGH ve HT grupları arasında örtüşen olgular olduğunu gösterdi. Patern 3 kanlanma şekli çalışmamızda yalnızca BGH (%51.9) ve hipotiroid HT (%42.9) olgularında görülürken, patern 2 kanlanma şekli BGH olgularının %41.2'inde, ötiroid HT olgularının %30.8'inde, hipotiroid HT olgularının %42.9'unda ve hipertiroid HT olgularının %42.9'unda mevcuttu. RDUS kanlanma paternleri açısından hipertiroid HT ve BGH olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunsa da özellikle patern 2 kanlanma şekli açısından bu iki grup arasında örtüşen olgular mevcuttu. Yine literatür ile uyumlu olacak şekilde hipertiroid HT'inde artmış kanlanma paterni artmış tiroid hormon düzeyleri ile, hipotiroid HT'inde ise artmış kanlanma paterni artmış TSH düzeyleri ile ilişkili görünümde idi.

Ueda ve ark. (139) relaps ve nonrelaps BGH'li gruplarında dubleks Doppler sonografi ile elde ettikleri ortalama İTA PSV değerlerini sırasıyla $51\pm29,9$ cm/sn ve $34,1\pm21$ cm/sn bulmuşlardır.

Caruso ve ark. (140) tedavi öncesi ortalama İTA-PSV değerini $186\pm38,7$ cm/sn buldukları BGH olgularını, tedavi sonrasında 8 ay boyunca her ay tekrarladıkları ölçümler ile takip ettiklerinde, İTA-PSV değerlerinde progresif azalma ile birlikte 8. ay son kontrol

ölçümlerinde ortalama İTA-PSV değerini $70\pm 8,7$ cm/sn bulmuşlardır. Subklinik Hashimoto tiroiditi olgularında ise ortalama İTA-PSV değerini ilk ve son kontrolde sırası ile $55\pm 5,8$ cm/sn ve $54\pm 5,5$ cm/sn ölçmüşlerdir.

Varsamidis ve ark. (141) RDUS ile inferior tiroidal arterden spektral değerlendirme yapmışlar ve tedavi almamış BGH grubunda ortalama İTA-PSV değerini $81,3\pm 6,2$ cm/sn, ortalama İTA-EDV değerini $30,8\pm 3,3$ cm/sn, ortalama RI değerini $0,62\pm 0,02$, normal kontrol grubunda ortalama İTA-PSV değerini $26\pm 3,8$ cm/sn, ortalama İTA-EDV değerini $9\pm 1,2$ cm/sn ve ortalama RI değerini $0,64\pm 0,02$ saptamışlardır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında İTA-PSV ve İTA-EDV değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanırken, RI değerlerinde ise anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Yapılan bu çalışmalar BGH olgularında, sadece tanı aşamasında değil, tedavinin etkinliğini değerlendirmede ve tedavi kesildikten sonra nüksü saptamada da tiroid bezi kan akım parametrelerin etkin bir şekilde kullanılabilceğini göstermiştir.

Literatürde elde edilen tiroid bezi kan akım parametrelerinin intratiroidal, peritiroidal arterler ve İTA kullanılarak gerçekleştirildiği görülmektedir. Biz çalışmamızda kan akım parametrelerini STA ve CCA'dan elde ettik. STA'yı ölçümlerde İTA'ya tercih etmemizin nedeni daha kolay saptanabildiğini, daha uzun ve düzgün bir trase boyunca takip edilebildiğini düşünmemiz yanında ayrıca inferior tiroid arterin, sağda %2, solda %5 oranında görülmeyebileceğinin literatürde belirtilmesidir. CCA'yı çalışmamızda kullanmamızın nedeni ise STA'den elde edilen kan akım parametrelerinin CCA'dan elde edilen kan akım parametreleri ile göreceli ilişkisini değerlendirilmektir. Bazı çalışmalarda kullanılmış olan ve optimum açı düzeltilmesine olanak tanımadığı için (küçük, tortioz damarlar nedeni ile) açı düzeltilmesiz örneklemelerin yapıldığı intratiroidal damarlar çalışmamızda tercih edilmedi.

Literatürde bilgilerimize göre yalnızca Varsamidis ve ark.'ları İTA'den PSV, EDV ve RI değerlerini bir arada elde etmişlerdir. Biz çalışmamızda bu kan akım parametrelerini hem STA hem de CCA'dan elde ettik. Aynı zamanda PSVR'yi, EDVR'yi ve RIR'i çalışmamızda yeni bir parametre olarak kullandık.

Çalışmamızda BGH grubunda, STA ve CCA dan elde edilen PSV, EDV, PSVR ve EDVR ortalama değerlerinin, kontrol, HT ve MNG gruplarından elde edilen değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiğini, STA ve CCA dan elde edilen ortalama RI ve RIR değerleri açısından ise bu dört ana grup arasında anlamlı farklılık olmadığını gözledik. BGH ve hipertiorid HT gruplarının karşılaştırılmasında, bu iki grup arasında farklılığın STA PSV, STA EDV, PSVR ve EDVR ile sınırlı kaldığı, hipertiorid HT ile kontrol grubu arasında

ise farklılığın yalnızca STA EDV ile olduğu görüldü. HT alt gruplarında ise yalnızca hipotiroid HT ile hipertiroid HT grupları arasında farklılık olduğu ve bu farklılığın STA EDV ve STA RI değerleri ile sınırlı kaldığı görüldü. Tiroid hacminin ise BGH'de diğer gruplara göre, MNG grubu dışında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği saptandı.

Bu çalışmada, hipertiroid HT ve BGH olgularında CCA dan elde edilen PSV, EDV ve RI değerlerinin gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemesi tirotoksik olgularında STA'deki kan akımının CCA kan akımından ve tiroid hormon düzeylerinden bağımsız olduğunu göstermektedir. STA'de kan akım parametreleri açısından saptanan farklılığın ise bu iki hastalık grubunda patogenezlerin farklılığına ve bu farklılığın kan akım üzerinde oluşturduğu değişikliğe bağlı görünümüdür.

Çalışmamızda BGH ile hipertiroid HT ve kontrol grubu arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanan kan akım parametrelerinin ROC eğrisi ile değerlendirilmesi sonucunda STA PSV, STA EDV, PSVR ve EDVR'nin eğri altında kalan alanların 0.9 ve üzerinde olması BGH'yi hipertiroid HT ve kontrol grubundan ayırt etmede, bu kan akım parametrelerinin mükemmel test ayırt etme gücüne sahip olduklarını gösterdi.

Bizim çalışmamızın kısıtlılıkları; incelemenin kullanıcı bağımlı olması, tirotoksik hasta grubumuzun BGH ve hipertiroid HT ile sınırlı kalması ve tanıları her ne kadar kabul görmüş standart tanı yöntemleri ile konulmuş olsa da altın standart olan patolojik tanıların mevcut olmamasıdır.

Sonuç olarak bu bulgularımız doğrultusunda hem RDUS paterni, hem de B-Mod ultrasonografi paternleri örtüşen ara olgularda ve klinik tanıda zorluk çekilen tirotoksik olgularında, hem tanı aşamasında ve hem de nüksü saptamada STA PSV, CCA PSV, STA EDV, CCA EDV, PSVR ve EDVR değerlerinin yüksek duyarlılık, yüksek spesifite, yüksek pozitif ve negatif öngörü ile kullanılabilceğini düşünmekteyiz.

6. KAYNAKLAR

1. Kumar, Cotran, Robbins . Temel Patoloji 6 ed. 643-653
2. İşgör A. Fonksiyonel embriyoloji. İşgör A (ed). Tiroit Hastalıkları ve Cerrahisi. 1. baskı. İstanbul: Avrupa tıp kitapçılık; 2000. 3-12.
3. Yılmaz C. Embriyoloji. Yılmaz C (ed). Tiroit, Paratiroit Hastalıkları ve Cerrahisi. 1. baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi; 2005. 6-8.
4. Henry JF. Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands and recurrent and external laryngeal nerves. Clark O.H, Duh Q.Y (ed). Textbook of endocrine surgery. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1997. 8-14.
5. Sanders LE, Cady B. Embryology and developmental abnormalities. Cady B, Rossi RL (ed). Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. 3th ed. Philadelphia: WB Saunders comp; 1991. 5-12.
6. Sadler GP, Clark OH. Thyroid and parathyroid. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC (ed). Principles of Surgery. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1999. 1661-1687.
7. Skandalakis JE, Skandalakis P.N, Skandalakis L.J. Anatomy of the thyroid gland. Skandalakis JE (ed). Surgical Anatomy and Technique. 1st ed. New York: Springer – Verlag; 1995. 31-44.
8. Hansen JT. Embryology and surgical anatomy of the lower neck and superior mediastinum. Faik SA (ed). Thyroid Disease, endocrinology, surgery, nuclear medicine and radiotherapy. 2nd ed. New York: Lippincott - Raven Publisher; 1997. 8-14, 15-27.
9. Dere F. Glandula Thyroidea ve Parathyroidea. Anatomi 1990; 497-502
10. Nayak B, Hodak SP. Hyperthyroidism. Endocrinol Metab Clin North Am. 2007 Sep;36(3):617-56
11. Taylan Kabalak, Cangeğer Yılmaz, Mehmet Tüzün Endokrinoloji el kitabı, Ege Üniversitesi Basımevi, 1995
12. Davies TF, Larsen PR. Thyrotoxicosis. Williams Textbook of Endocrinology 10th edition. PR Larsen et al (eds). WB Saunders, Philadelphia. 2003;374-422.
13. Weetman AP. Grave's disease 1835-2002. Horm Res. 2003;59:114-118.
14. Weetman AP. Graves' disease. N Engl J Med. 2000;343:1236-1248.
15. Greenspan FS. The Thyroid Gland. Basic & Clinical Endocrinology 7th edition. Greenspan FS, Gardner DG (eds). McGraw-Hill. 2004;215-294.
16. Gullu S. Tirotoksikozlar. İç Hastalıkları 2th edition. Dliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S (eds). Günes Kitabevi, Ankara. 2003;2193-2210.

17. Prabhakar BS, Bahn RS, Smith TJ. Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy. *Endocr Rev.* 2003;24:802-835.
18. Davies TF. The pathogenesis of Graves' Disease. Werner and Ingbar's *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text* 9th edition. Braverman LE, Utiger RU (eds). Lippincott-Williams & Wilkins, Philadelphia. 2004;457-473.
19. Collins J, Gough S. Autoimmunity in thyroid disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002;29:417-424.
20. Ginsberg J. Diagnosis and management of Graves' disease. *CMAJ.* 2003;168:575-585.
21. Prummel MF, Strieder T, Wiersinga WM. The environment and autoimmune thyroid diseases. *Eur J Endocrinol.* 2004;150:605-618.
22. Weetman AP. Autoimmune thyroid disease: propagation and progression. *Eur J Endocrinol.* 2003;148:1-9.
23. Perros P, Dickinson AJ. Ophthalmopathy. Werner and Ingbar's *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text* 9th edition. Braverman LE, Utiger RU (eds). Lippincott-Williams & Wilkins, Philadelphia. 2004;474-487.
24. Fatourechi V. Localized myxedema and thyroid acropachy. Werner and Ingbar's *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text* 9th edition. Braverman LE, Utiger RU (eds). Lippincott-Williams & Wilkins, Philadelphia. 2004;488-499.
25. Streetman DD, Khanderia U. Diagnosis and treatment of Graves disease. *Ann Pharmacother.* 2003;37:1100-1109.
26. Cooper DS. Hyperthyroidism. *Lancet.* 2003;362:459-468.
27. Ladenson PW. Diagnosis of thyrotoxicosis. Werner and Ingbar's *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text* 9th edition. Braverman LE, Utiger RU (eds). Lippincott-Williams & Wilkins, Philadelphia. 2004;659-664.
28. Miehle K, Paschke R. Therapy of hyperthyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2003;111:305-318.
29. Cooper DS. Treatment of thyrotoxicosis. Werner and Ingbar's *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text* 9th edition. Braverman LE, Utiger RU (eds). Lippincott-Williams & Wilkins, Philadelphia. 2004;665-694.
30. Nayak B, Burman K. Thyrotoxicosis and thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006;35:663-686.
31. Tonacchera M, Agretti P, Chiovato L, et al. Activating thyrotropin receptor mutations are present in nonadenomatous hyperfunctioning nodules of toxic or autonomous multinodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2270-4.

32. Tonacchera M, VanSande J, Cetani F, et al. Functional characteristics of three new germline mutations of the thyrotropin receptor gene causing autosomal dominant toxic thyroid hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:547–54.
33. Larsen PR, Davies TF, et al. Thyrotoxicosis. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, et al, editors. *Williams' textbook of endocrinology*. 10th edition. Philadelphia: WB Saunders Co; 2002. p. 374–421.
34. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 335: 99–107, 1996.
35. Gerstein HC, How common is postpartum thyroiditis? A methodologic overview of the literature, *Arch Intern Med* 150: 1397-1400, 1990
36. LiVolsi VA: The thyroid and parathyroid. In: Sternberg SS, et al ed. *Diagnostic surgical pathology* Vol 1 2nd ed. New York, Lipincott-Raven publishers. 1996; 526-527.
37. Amino N, Tada H. Autoimmune Thyroid Disease/Thyroiditis. In: *Endocrinology* Edited by DeGroot LJ. WB Saunders co 1995, 726-741.
38. Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further development in our understanding. *Endocr Rev* 15: 788-830, 1994.
39. Del Prete GF, Vercelli D, Tiri A. In vivo activated cytotoxic T Cell in thyroid infiltrate of patients with Hashimoto's thyroiditis. *Clin Exp Immunol* 65: 140-147, 1986.
40. Endo T, Kaneshige M, Nakazato M, Kogai T, Saito T, Onaya T. Autoantibody against thyroid iodide transporter In the sera from patients with Hashimoto's thyroiditis possesses iodide transport inhibitory activity. *Biochem Biophys Res Commun* 228: 199-202.
41. Singer PA. Thyroiditis. In: *Manual of Endocrinology and Metabolism*. Edited by Lavin N. 2nd Edition A little Brown Co, Boston, 1994, 357-366.
42. Singer PA Thyroiditis *Med Clin North Am* 75: 61-77, 1991.
43. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM. The incidence of thyroid disorders in community: a twenty year follow up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol* 43:55-68, 1995.
44. Weetman AP, Smallridge RC, Nutman TB, et al. Persistent thyroid autoimmunity after subacute thyroiditis. *J Clin Lab Immunol* 1987;23:1–6.
45. Stancek D, Stancekova-Gressnerova M, Janotka M, et al. Isolation and some serological and epidemiological data on the viruses recovered from patients with subacute thyroiditis de Quervain. *Med Microbiol Immunol* 1975;161:133–44.
46. Martino E, Buratti L, Bartalena L, et al. High prevalence of subacute thyroiditis during summer season in Italy. *J Endocrinol Invest* 1987;10:321–3.

47. Farwell AP. Subacute thyroiditis and acute infectious thyroiditis. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner's and Ingbar's the thyroid*. 9th edition. Philadelphia: Lipincott, Williams, Wilkins; 2005. p. 536–47.
48. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003;348(26):2646–55.
49. Lio S, Pontecorvi A, Caruso M, et al. Transitory subclinical and permanent hypothyroidism in the course of subacute thyroiditis (de Quervain). *Acta Endocrinol* 1984;106:67–70.
50. Fatourechi V, Aniszewski JP, Jacobsen SJ, et al. Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmstead County, Minnesota, study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(5):2100–5.
51. Nikolai TF, Coombs GJ, McKenzie AK, et al. Lymphocytic thyroiditis with spontaneously resolving hyperthyroidism (silent thyroiditis) and subacute thyroiditis: long-term followup. *Arch Intern Med* 1982;142:2281–3.
52. Lazarus JH. Sporadic and postpartum thyroiditis. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner's and Ingbar's the thyroid*. 9th edition. Philadelphia: Lipincott, Williams, Wilkins; 2005. p. 524–35.
53. Stagnaro-Green A. Postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(9):4042–7.
54. Marqusee E, Hill J, Mandel S. Thyroiditis after pregnancy loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(8):2455–7.
55. Walfish PG, Meyerson J, Papsin F, et al. Prevalence and characteristics of post-partum thyroid dysfunction: results of a survey from Toronto, Canada. *J Endocrinol Invest* 1992;15: 265–72.
56. Lucas A, Pizarro E, Granada ML, et al. Postpartum thyroiditis: long-term follow-up. *Thyroid* 2005;15(10):1177–81.
57. Lazarus JH, Ammari F, Oretti R, et al. Clinical aspects of recurrent postpartum thyroiditis. *Br J Gen Pract* 1997;47(418):305–8.
58. Miller KK, Daniels GH. Association between lithium use and thyrotoxicosis caused by silent thyroiditis. *Clin Endocrinol* (O Ronnblom LE, Alm GV, Oberg KE. Autoimmunity after alpha-interferon therapy for malignant carcinoid tumors. *Ann Intern Med* 1991;115:178–83.
59. Wong V, Fu AX, George J, et al. Thyrotoxicosis induced by alpha-interferon therapy in chronic viral hepatitis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56:793–8.xf) 2001;55:501–8.
60. Conn JJ, Sebastian MJ, Deam D, et al. A prospective study of the effect of non-ionic contrast media on thyroid function. *Thyroid* 1996; 6:107-110.

61. Martin FIR, Tress BW, Colman PG, Deam DR. Iodine-induced hyperthyroidism due to nonionic contrast radiography in the elderly. *Am J Med* 1993; 95:78-82.
62. Hehrman R, Klein D, Mayer D, Ploner O. Risk of hyperthyroidism from X-ray contrast media. *Aktuelle Radiol* 1996; 6:243-248.
63. Schurholz T, Schulze H. Iodine induced hyperthyroidism in urology caused by using roentgen contrast media. Risk and Prevention. *Urologe A* 1993; 2:300-307.
64. Fradkin JE, Wolff J. Iodine induced thyrotoxicosis. *Medicine* 1983; 62:1-20.
65. Mille JM, Block M. Functioning autonomy in multinodular goitre. *JAMA* 1970; 214:535-539.
66. Martin FI, Deam DR. Hyperthyroidism in elderly hospitalised patients. Clinical features and treatment outcomes. *Med J Aust* 1996; 164:200-203.
67. Loberboym M, Mechanick JI. Accelerated thrototoxicosis induced by iodinated contrast media in metastatic differentiated thyroid carcinom. *J Nucl Med* 1999; 37:1532-1535.
68. Breadmore R, McKenzie A, Arkles LB, Hicks RJ. Hyperthyroidism after radiographic contrast in a patient with separate cervical and intrathoracic multinodular goitres. *Clin Nucl Med* 1995; 20:413-415.
69. Parravicini E, Fontana C, Paterlini GL, et al. Iodine, thyroid function and very low birth weight infants. *Pediatrics* 1996; 98:730-734.
70. Baflekim C. Ç. ve ark. İyotlu kontrast maddelerin tiroid bez hacmi ve fonksiyonlarına etkisi. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* (2002) 8:304-307
71. Reiffel JA, Estes NA, Waldo AL, Prystowsky EN, Di Bianco R. consensus report on antiarrythmic drug use. *Clin Cardiol* 1994; 17:103-16.
72. Anonymous. Amiodarone and the thyroid: the Janus response. *Lancet* 1987; 2:24-5.
73. Wiersinga WM. Amiodarone and the thyroid. In: Weetman AP, Grossman A (eds). *Pharmacotherapeutics of the thyroid gland*. Berlin: Springer Verlag, 1997; 225-87.
74. Holt DW, Tucker GT, Jackson PR, Storey GCA. Amiodarone pharmacokinetics. *Am Heart J* 1983; 106:843-7.
75. Lombardi A, Martino E, Braverman LE. Amiodarone and the thyroid. *Thyroid Today* 1990; 13:1-7.
76. Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S, Bartalena L, Braverman LE, Pinchera A. Amiodarone: a common source of iodine induced thyrotoxicosis. *Horm Res* 1987; 26:158-71.
77. Newnham HH, Topliss DJ, Legrand BA, Chosich N, Harper RW, Stockigt JR. Amiodarone induced hyperthyroidism assessment of the predictive value of biochemical testing and

- response to combined therapy with propylthiouracil and perchlorate. *Aust NZ J Med* 1988; 18:37-44.
78. Albert SG, Alves LE, Rose EP. Thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9:175-83.
79. Martino E, Bartalena L, Mariotti S, et al. Radioactive iodine uptake in patients with amiodarone iodine induced thyroid dysfunction. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1988; 19:167-73.
80. Bartalena L, Grasso L, Brogioni S, Aghini-Lombardi F, Braverman LE, Martino E. Serum IL-6 in amiodarone induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:423-7.
81. Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S, et al. Color flow Doppler sonography rapidly differentiates type 1 and type 2 amiodarone induced thyrotoxicosis. *Thyroid* 1997; 7:541-5.
82. Ünal N, Gürlek A. Amiodaron ve tiroid. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2005;36(3):152-156
83. Refetoff S. Resistance to thyroid hormone. In: Braverman LE, Utiger RE, editors. *Werner's and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*. 9th edition. Philadelphia: Lippincott, Williams, and Wilkins; 2005. p. 1109–29.
84. Olateju T, Vanderpump M. Thyroid hormone resistance. *Ann Clin Biochem* 2006;43: 431–40.
85. Hedberg CW, Fishbein DB, Janssen RS, et al. An outbreak of thyrotoxicosis caused by the consumption of bovine thyroid gland in ground beef. *N Engl J Med* 1987;316:993–8.
86. Shakir KM, Michaels RD, Hays JH. The use of bile acid sequestrants to lower serum thyroid hormones in iatrogenic hyperthyroidism. *Ann Intern Med* 1993;118(2):112–3.
87. Ayhan A, Yanik F, Tuncer R, et al. Struma ovarii. *Int J Gynecol Obstet* 1993;42(2):143–6.
88. Grandet PJ, Remi MH. Struma ovarii with hyperthyroidism. *Clin Nucl Med* 2000;25(10): 763–5.
89. Dardik RB, Dardik M, Westra W, et al. Malignant struma ovarii: two case reports and a review of the literature. *Gynecol Oncol* 1999;73:447–51.
90. Joja I, Asakawa T, Mitsumori A, et al. I-123 uptake in nonfunctional struma ovarii. *Clin Nucl Med* 1998;23:10–2.
91. Nahn PA, Robinson E, Strassman M. Conservative therapy for malignant struma ovarii: a case report. *J Reprod Med* 2002;47:943–5.
92. Pearce EN. Thyrotoxicosis of extrathyroid origin. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner's and Ingbar's the thyroid*. 9th edition. Philadelphia: Lippincott, Williams, Wilkins; 2005. p. 548–51.

93. Hershman JM. Trophoblastic tumors. In: Braverman LE, Utiger RD, ed. The thyroid. 9th edition. Philadelphia, Lippincott-Raven, 2004;519-23.
94. Increased in vitro thyrotropic activity of partially sialated human chorionic gonadotropin extracted from hydatidiform moles of patients with hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:70-4.
95. Vasart G., Dumont JE. Throtropin receptor and regulation of thyrocyte function and growth. *Endocrine Rev* 1992; 13:596-611.
96. Nausea and vomiting in early pregnancy. *Am Fam Physician* 2003;68:143-4.
97. Hyperthyroidism due to secretion of human chorionic gonadotropin in a patient with metastatic choriocarcinoma. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005;49:319-22.
98. Ojamaa K, Klemperer JD, Klein I. Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. *Thyroid* 1996;6(5):505–12.
99. Klein I, Ojama K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001; 344(7):501–8.
100. Klein I, Ojamaa K. Thyrotoxicosis and the heart. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27(1):51–61.
101. Nayak B, Hodak SP. Hyperthyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007 Sep;36(3):617-56
102. Dabon-Almirante CL, Surks M. Clinical and laboratory diagnosis of thyrotoxicosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27(1):25–35.
103. Ladenson P. Diagnosis of thyrotoxicosis. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner's and Ingbar's the thyroid*. 9th edition. Philadelphia: Lipincott, Williams & Wilkins; 2005. p. 660–4.
104. Baloch Z, Caryon P, Conte-Devolx B, et al. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003;13(1): 3–126.
105. Pimental L, Hansen K. Thyroid disease in the emergency department: a clinical and laboratory review. *J Emerg Med* 2005;28:201–9.
106. Costagliola S, Morgenthaler NG, Hoermann R, et al. Second generation assay for thyrotropin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(1):90–7.

107. Quadbeck B, Hoermann R, Hahn S, et al. Binding, stimulating and blocking TSH receptor antibodies to the thyrotropin receptor as predictors of relapse of Graves' disease after withdrawal of antithyroid treatment. *Horm Metab Res* 2005;37:745–50.
108. Schott M, Minich WB, Willenberg HS, et al. Relevance of TSH receptor stimulating and blocking autoantibody measurement for the prediction of relapse in Graves' disease. *Horm Metab Res* 2005;37:741–4.
109. Hidaka Y, Tamaki H, Iwatani Y, et al. Prediction of post-partum Graves' thyrotoxicosis by measurement of thyroid stimulating antibody in early pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41:15–20.
110. Tamaki H, Amino N, Aozasa M, et al. Universal predictive criteria for neonatal overt thyrotoxicosis requiring treatment. *Am J Perinatol* 1988;5(2):152–8.
111. Mortimer RH, Tyack SA, Galligan JP, et al. Graves' disease in pregnancy: TSH receptor binding inhibiting immunoglobulins and maternal and neonatal thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990;32(2):141–52.
112. Caplan RH, Pagliara AS, Wickis G. Thyroxine toxicosis: a common variant of hyperthyroidism. *JAMA* 1980;244:1934–8.
113. Amino N, Yabu Y, Miyai K, et al. Serum ratio of triiodothyronine to thyroxine, and thyroxine-binding globulin and calcitonin concentrations in Graves' disease and destruction-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53:113–6.
114. Yanagisawa T, Sato K, Takano K. Rapid differential diagnosis of Graves' disease and painless thyroiditis using T3/T4 ratio, TSH, and total alkaline phosphatase activity. *Endocr J* 2005;52(1):29–36.
115. Burman KD, Monchik JM, Earll JM, et al. Ionized and total serum calcium and parathyroid hormone in hyperthyroidism. *Ann Intern Med* 1976;84:668–71.
116. Sarlis NJ, Gourgiotis L. Thyroid emergencies. *Rev Endocr Metab Disord* 2003;4:129–36.
117. Britto JM, Fenton AJ, Nicholson GC, et al. Osteoclasts mediate thyroid hormone stimulation of osteoclastic bone resorption. *Endocrinology* 1994;134:169–76.
118. Intenzo CM, dePapp AE. Scintigraphic manifestations of thyrotoxicosis. *Radiographics* 2003;23(4):857–69.
119. Meier DA, Kaplan MM. Radioactive iodine uptake and thyroid scintiscanning. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30(2):291–313.
120. Cakir M. Marine-Lenhart syndrome. *J Natl Med Assoc* 2005;97(7):1036–8.

121. Cavalieri RR. In vivo isotopic tests and imaging. In: Braverman LE, Utiger R, editors. *Werner's and Ingbar's the thyroid*. 6th edition. Philadelphia: Lipincott-Ranen; 1991. p. 437–45.
122. Seçil M. Doppler ultrasonografi fiziği, TRD temel radyoloji fiziği 189-191
123. Mitchell DG: Color Doppler Imaging; Principles, Limitations, Artifacts. *Radiology* 177:1-10, 1990
124. Nelson TR, Pretorius H: The Doppler signal: Where does it come from and what does it mean? *AJR* 151: 439-447,1988
125. Rubin JM, Bude RO, Carson PL, Bree RL, Adler RS:Power Doppler USG: A Potentially Useful Alternative to mean Frequency-based Color Doppler US. *Radiology* 190:853-856, 1994
126. Pinkley N: A Review of the Concepts of Ultrasound Physics and Instrumentation p.20, Sconicor, Inc. 1997
127. Tuncel E, Adapınar B: Doppler Ultrasonografi Fizigi. 5. Ultrasonografi Kongresi, Uludag 1995
128. Taylor KJW, Holland S: Doppler US Part 1. Basic Principles, Instrumentation and Pitfalls. *Radiology* 174:297-307, 1990
129. Espinasse P. L'échographie thyroïdienne dans les thyroïdites lymphocytaires chroniques autoimmunes. *Journal of Radiology* 1983 64 537–544.
130. Gutekunst R, Hafermann W, Mansky T, Scriba PC. Ultrasonography related to clinical and laboratory findings in lymphocytic thyroiditis. *Acta Endocrinol* 1989;121:129 -135
131. Marcocci C, Vitti P, Cetani F, Catalano F, Concetti R, Pinchera A. Thyroid ultrasonography helps to identify patients with diffuse lymphocytic thyroiditis who are prone to develop hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:209 -213[Abstract]
132. Hayashi N. et al. Sonography of Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Ultrasound*. 1986 Feb;14(2):123-6
133. Saleh A, Cohnen M, Fürst G, Godehardt E, Mödder U, Feldkamp J. Differential diagnosis of hyperthyroidism: Doppler sonographic quantification of thyroid blood flow distinguishes between Graves' disease and diffuse toxic goiter. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2002 Jan;110(1):32-6.
134. Muller H W, Schroder S, Schneider C & Seiffert G. Sonographic tissue characterisation in thyroid gland diagnosis. *Klinische Wochenschrift* 1986 63 706–710

135. Ralls PW, Mayekawa DS, Lee KP, Colletti PM, Radin DR, Boswell WD, Halls JM 1988 Color-flow Doppler sonography in Graves' disease: "thyroid inferno". *AJR Am J Roentgenol* 150:781–784
136. Vitti P, Rago T, Mazzeo S, Brogioni S, Lampis M, De Liperi A, Bartolozzi C, Pinchera A, Martino E 1995 Thyroid blood flow evaluation by color-flow Doppler sonography distinguishes Graves' disease from Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 18:857–861.
137. Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S, Burelli L, Manetti L, Tanda ML, Gasperi M, Martino E 1999 Thyroid vascularity and blood flow are not dependent on serum thyroid hormone levels: studies in vivo by color flow Doppler sonography. *Eur J Endocrinol* 140:452–456.
138. Erdoğan MF, Anil C, Cesur M, Başkal N, Erdoğan G. Color flow Doppler sonography for the etiologic diagnosis of hyperthyroidism. *Thyroid*. 2007 Mar;17(3):223-8.
139. Ueda M. et al. The significance of thyroid blood flow at the inferior thyroid artery as a predictor for early Graves' disease relapse *Clinical Endocrinology* (2005) 63, 657–662
140. Caruso G, Attard M, Caronia A, Lagalla R 2000 Color Doppler measurement of blood flow in the inferior thyroid artery in patients with autoimmune thyroid diseases. *Eur J Radiol* 36:5–10.
141. Varsamidis, K., Varsamidou, E. & Mavropoulos, G. (2000) Doppler ultrasonography in predicting relapse of hyperthyroidism in Graves' disease. *Acta Radiologica*, 41, 45–48.

7. EKLER

Ek 01: Etik kurul onay formu

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK VE LABORATUVAR ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU**

Tarih ve Sayı: 02.05.2008/ 181

Etik Kurul Üyeleri

Prof.Dr.Taner ÇAMSARI
Prof.Dr.Tunç ALKIN
Prof.Dr.Mustafa SEÇİL
Prof.Dr.Ayça Arzu SAYINER
Doç.Dr.M.Hakan ÖZDEMİR
Doç.Dr.Vesile ÖZTÜRK
Doç.Dr.Murat DUMAN
Doç.Dr.Güven ASLAN
Yard.Doç.Dr.Murat ÖRMEN
Öğr.Gör.Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN
Yunus KARSLI

Etik Kurul Başkanı

Prof.Dr.Taner ÇAMSARI

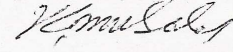
Etik Kurul Sekreteri
Hatice İĞCI

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Etik Kurulumuzun 01 Mayıs 2008 tarih ve 16/10/2008 no.lu toplantısında; 167/2008 Protokol numaralı Radyodiagnostik Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinde Prof.Dr.Enis İĞCI'nin proje yöneticisi, Dr.Ömer KARAKAŞ'ın sorumlusu olduğu "Tirotoksikoziste troid kan akım parametrelerinin tripleks doppler sonografi ile değerlendirilmesi" isimli projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca yoktur.

Katılanların oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.



**Prof. Dr.Taner ÇAMSARI
Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları
Etik Kurul Başkanı**

Tel: 0232 412 22 54

Ek 02: Bilgilendirilmiş onam formu örneği:

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

Tiroid bezi, normalde her sağlıklı insanda bulunması gereken bir hormon bezesinin adıdır. Tiroid bezi, boğazımızda gırtlığın hemen önünde her iki şah damarımızın arasında bulunan "at nalı" veya "U harfi" şeklinde bir organdır. Bu organımızın en önemli, hatta tek görevi, tiroksin isimli tiroid hormonu salgılamaktır. T3 ve T4, tiroid bezinin, tiroksin isimli hormonunun kanda bulunan şeklidir. Bazı tiroid hastalıklarında bu hormon düzeyleri kanda yükselir ve bu durum tirotoksikozis olarak adlandırılır ve halk arasında zehirli guatr olarak bilinir. Tedavilerindeki farklılıklardan dolayı, tiritoksikozise neden olan durumların, birbirlerinden ayırt edilmesi gereklidir. Bu amaçla tirotoksikozis yakınmaları bulunan olgulara bazı kan tetkiklerine ek olarak, tiroid ultrasonografisi ve tiroid sintigrafisini içeren bir dizi tıbbi görüntüleme tetkikleri yapılmaktadır.

Bu çalışmada, tirotoksikozis nedenlerini ayırt etmede etkinliğini değerlendirmek amacı ile tiroid bezine yönelik tripleks Doppler sonografi tetkiki uygulanacaktır. Tripleks Doppler sonografi tetkiki rutin ultrasonografik değerlendirme yanında eş zamanlı renkli akım Doppler sonografi tetkikini içermektedir. Bu tetkik ile tiroid bezinin boyutları, yapısı ve içeriği yanında tiroid bezinin kanlanma şekilleri ve tiroid bezini besleyen damarların kan akımları ayrıntıları ile değerlendirilmektedir.

Bu inceleme ses dalgaları kullanılarak gerçekleştirilen bir tetkik olup, hastaya radyasyon veya başka bir zarar vermez. Ayrıca tiroid bezi boyunda cilde yakın yerleşimi dolayısıyla ultrasonografi ile kolayca tetkik edilir.

Bu çalışma sırasında uygulanacak testlerin ve araştırma ile ilgili gerçekleştirilecek diğer işlemlerin masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Gönüllü bu çalışmaya katılmayı red etme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahiptir. Bu çalışmaya katılmanız veya başladıktan sonra herhangi bir safhasında ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Araştırmacı da gönüllünün kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilir.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve

raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Hastanın:

Adı :

Soyadı :

Tarih :

İmza :

Olur Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı :

Soyadı :

Telefon Numarası :

Tarih :

İmza :

Araştırma Yapan Araştırmacının

Adı :

Soyadı :

Telefon Numarası :

Tarih :

İmza :

