

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYODİAGNOSTİK ANABİLİM DALI

OTOİMMÜN TİROİD HASTALIKLARINDA RENKLİ
DOPPLER ULTRASONOGRAFİNİN AYIRICI TANIDAKİ ETKİNLİĞİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Önder YENİÇERİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Enis İĞCİ

İZMİR-2002

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYODİAGNOSTİK ANABİLİM DALI

OTOİMMÜN TİROİD HASTALIKLARINDA RENKLİ
DOPPLER ULTRASONOGRAFİNİN AYIRICI TANIDAKİ ETKİNLİĞİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Önder YENİÇERİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Enis İĞCİ

İZMİR-2002

Tezimin hazırlanması aşamasındaki çok değerli katkıları için tez danışmanım sayın Doç. Dr. Enis İğci'ye, hem teze hazırlık hem de istatistiksel analiz aşamasında yardımları için Prof. Dr. Gazanfer Aksakoğlu'na, klinik ve laboratuvar verilerin yorumlanmasındaki katkıları için Yard. Doç. Dr. Abdurrahman Çömlekçi'ye ve asistanlık eğitimimde bilgileri ile yol gösteren tüm hocalarıma teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Önder Yeniçeri

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1-2
2. GENEL BİLGİLER.....	3-25
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	26-28
4. OLGU ÖRNEKLERİ.....	29-32
5. BULGULAR.....	33-36
6. TARTIŞMA.....	37-39
7. ÖZET.....	40
8. KAYNAKLAR.....	41-43

GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid bezinin anatomik değerlendirilmesinde ultrasonografi (US) uzun bir süredir kullanılmaktadır. US'un vücudun küçük bölümlerinde kullanımı 1955'li yıllarda başlamıştır (1). 1970'li yıllara gelindiğinde US'un tiroid bezi anatomik yapısını değerlendirmede duyarlı bir yöntem olduğu saptandı (2). Son yıllarda hızlı teknolojik gelişmelerin etkisi ile yüksek rezolüsyonlu US aygıtları kullanıma girdi ve tiroid bezi hastalıkları tanısında B-Mode US'un yeri daha da pekiştirildi. Tüm bu teknolojik ilerlemelerle, anatomik detay hakkında mükemmel veriler elde edilebilmesine karşın, tiroid bezi fonksiyonları hakkında B-Mode US ile bilgi edinilemez.

Rall ve ark. 1988'te, Graves'li olgularda tiroid bezi içerisinde artmış vaskülariteyi renkli Doppler US ile göstermişlerdir (3). Tiroid bezinin fonksiyonel durumuna bakılmaksızın diffüz otoimmün hastalıklarda, renkli Doppler US paterni, hastalığın başlangıcında ve pik döneminde diffüz hipervaskülarite gösterebilir (4,5). Renkli Doppler US paterni spesifik bir araç olmadığından, otoimmün tiroid hastalıklarında ayırıcı tanıda kullanılabilecek yeni parametreler araştırılmıştır.

Hipertiroidili hastalarda artmış kalp hızı ve kontraktabilite ve azalmış periferel direnç nedeni ile yüksek kardiyak output beklenen bir bulgudur (6,7). Ancak hipertiroidi sadece Graves olgularına özgü bir durum olmayıp, Hashimoto da dahil olmak üzere, diğer otoimmün hastalıklarda da görülebilir. Fakat tirotoksikoz durumlarında intratiroidal damarlarda hemodinamik değişiklikler izlenmez. Tiroid vaskülaritesi ve kan akımı temelde TSH reseptörlerinin, TSH ve tiroid reseptör antikoru (TRAB) ile uyarılmasına veya TSH reseptörlerindeki fonksiyonel mutasyonlara bağlıdır (8). Bu fizyopatolojik mekanizmalar gözönüne alınarak yakın zamanlarda yapılmış bazı çalışmalarda, a. tiroidea inferior'daki (İTA) pik sistolik hız (Vmax) ölçümlerinin, özellikle Graves'li olguların diğer otoimmün tiroiditli olgulardan ayırtedilmesinde kullanılabileceği ileri sürülmüştür (9,10). Caruso ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada, tüm Graves'li olgularda İTA'daki Vmax'ı 150 cm/sn'den daha yüksek olarak bulmuşlardır. Fakat tüm bu çalışmalarda İTA'daki hızlanmanın göreceli miktarı hesaplanmamıştır. Bu hipotiroidili olgularda önemsizdir. Fakat hipertiroidili olgularda genel bir akım hızlanması bekleneceğinden İTA'daki hızlanmanın göreceli miktarı önemlidir.

Castagnone ve ark. gerek Doppler US paterninin, gerekse İTA Vmax ölçümlerinin, Graves'li olgularda, tedavinin etkinliğini değerlendirmede ve tedavi kesildikten sonra nüksü saptamada oldukça yararlı parametreler olabileceğini bildirmişlerdir (11).

Prospektif olarak yaptığımız bu çalışmada, Graves'li olguları Hashimoto olgularından ayırdetmede, a. tiroidea inferior Vmax ölçümlerinin ve İTA/CCA oranlarının kullanılabilirliği test edilmiştir.

GENEL BİLGİLER

TİROİD BEZİ ANATOMİSİ

Tiroid bezi kahverengimsi kırmızı, oldukça vasküler bir organ olup, C5-T1 vertebra seviyesinde, boyun ön alt kesiminde yerleşmiştir. Derin servikal fasianın pretarekeal tabakası ile sarılmıştır. Sağ ve sol loblar dar bir median istmus ile bağlanmıştır. Ağırlığı yaklaşık 25 gr. kadardır, fakat bu ağırlık kadınlarda biraz daha fazladır. Menstrüasyon ve gebelik süresince boyutu artar. Tiroid bezi boyutunun belirlenmesi, tiroid bezi bozukluklarının değerlendirilmesinde klinik olarak önemlidir. Bu ölçüm tanısal ultrasonografi ile noninvazif olarak yapılabilmektedir (12).

Tiroid bezi lobları hemen hemen koniktir. Her bir lob uzun aksta yaklaşık 5 cm'dir. En büyük transvers ve anteroposterior boyutlar ise sırasıyla 3 cm ve 2 cm'dir. Posteromedial kesimde lateral tiroidal ligament ile krikoid kıkırdak kenarına yapışır. Medial yüz larinx ve trakeanın konveksitesine uyum göstermiştir. Lateral yüz konvektir ve sternotiroid kası ile örtülmüştür. Ön yüzü, özellikle lateral kesimde kısmen sternohyoid kası kapatır, fakat istmus anterior kesimi, fasial planlar dışında, kaslar tarafından örtülmez.

Tiroid Bezinin Fizyolojik Anatomisi

Tiroid bezi kolloid denilen bir salgı maddesi ile dolu olan çok sayıda, 100-300µm çapında kapalı folliküllerden oluşur. Bunlar, follikül içerisine salgı yapan kübik epitel benzeri hücreler ile çevrilidir. Kolloidin ana bileşeni, molekülü içerisinde tiroid hormonlarını kapsayan büyük bir glikoprotein olan tiroglobulindir.

Tiroid Bezinin Damarları ve Sinirleri

Tiroid bezinin kanlanması genellikle a.tiroidea inf. ve a.tiroidea sup. ile sağlanır. A.tiroidea superior, os hyoideum seviyesinde a.karotis ext.'dan kaynaklanır ve inferiora doğru yol alıp, bezin özellikle anteromedialinde dallanır. Posteriora doğru verdiği uç dallar a.tiroidea inf.'un uç dalları ile anastomozlar oluşturur. A.tiroidea inf., subklavian arterin dalı olan tiroservikal trunkustan kaynaklanır, mediale ve süperiora doğru uzanır, bezin kapsülünü, uç dalları ile değişik seviyelerde delerek bez içinde dallanır. Bu iki arter dışında bazı olgularda varyasyonel

olarak a.tiroidea ima'da bulunabilir. Eğer mevcut ise, ya brakiosefalik trunkustan, ya da aortik arkten kaynaklanır.

Tiroid bezinin venleri, bezin yzeyinde ve trakeanın önünde bir pleksus oluşturlar. Bu pleksus superior, middle ve inferior tiroidal venlere drene olur.

Lenf damarları sıklıkla arterlerin çevresindeki interlobuler konnektif dokuda ilerlerler. Kapsüler bir aç oluşturlar. Böylece kolloid içerebilirler. Bunlar torasik ve sağ lenfatik kanallarda sonlanırlar.

Tiroid bezinin sinirleri superior, middle ve inferior servikal sempatik ganglionlardan kaynaklanırlar

HİPOTALAMOHİPOFİZER AKS FİZYOLOJİSİ

Geçmişte endokrinolojideki merkezi bez hipofiz olarak bilinirdi. Fakat 1980'li yıllara gelindiğinde, ön hipofizin, hipotalamus tarafından hazırlanan hümoral maddeler ile etkilendiği saptandı. Nörosekretuar hücrelerin hem nöron, hem de hormon salgılayan hücre olarak işlev görebileceği kavramı yeni değildi. Hipotalamik supraoptik ve paraventriküler nöronların, aksonları ile, arka hipofize inen vazopressin ve oksitosini yaptıkları biliniyordu. Benzer nöronal bağlantılar hipofizin için de arandı, ancak bulunamadı. Günümüzde hipotalamus ile hipofiz arasında vasküler bağlantılar olduğu anlaşılmıştır (13). Hipotalamusun median çıkıntısında hipofizer portal venlere drene olan kapiller bir şebeke vardır. Bu sistem hipofize girer ve ikinci bir kapiller şebeke oluşturur.

1969'da bağımsız çalışan iki grup ilk hipotalamik faktör olan tiotropin salgılatıcı hormonun (TRH) niteliğini ortaya koydu. Bunu diğer salgılatıcı hormonlar izledi. TRH (piroglutamil histidilprolin amid) sentezi yapılmış olan ve insanlarda tiroid ve hipofizer hastalıklarının tanısında kullanılan bir tripeptiddir. TRH, anterior hipofizde bazofilik hücreleri uyarak tiotropinin (TSH) hem sentezini, hem de salgılanmasını artırır.

TSH, tiroidin morfolojik ve fonksiyonel durumunun ayarlanmasında önemli bir role sahiptir. TSH uyarısının kesilmesi bezde atrofi ve hipovaskülarizasyona neden olur. Buna hormon sentez ve sekresyonundaki azalma da eşlik eder.

TSH, α ve β olmak üzere iki zincirden oluşan glikoprotein bir hormondur. Hem α , hem de β subunit üretimi tiroid hormonlar tarafından baskılanabilir. TSH sekresyonu pulsatildir (circadian), fakat şiddetli hipotiroidizmde bu ritm kaybolabilir. TSH, in vitro olarak lipolizisi indüklemeye kapasitesine sahip olmasına karşın asıl etkisi tiroid bezi üzerinedir. İntratiroidal iyot metabolizmasındaki tüm süreçleri güçlendirip, hormon sentez ve sekresyonunu arttırmaktadır.

TİROİD BEZİ

Tiroid bezi, vücudun metabolik hızını arttırmada önemli etkileri olan ve genellikle tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) olarak isimlendirilen iki hormon salgılar. Tiroid bezi salgısının tam yokluğu, genellikle bazal metabolik hızın normalin %40-50'si kadar düşmesine ve tiroid bezi salgısının aşırı fazlalığı bazal metabolik hızın %60-100 kadar artmasına neden olur. Tiroid bezi salgısı temel olarak ön hipofiz bezi tarafından salgılanan TSH tarafından kontrol edilir.

İyot Gereksinimi ve İyodun Tutulumu

Tiroksinin normal oluşumu için iyodürler şeklinde her yıl yaklaşık 50 mg veya 1 mg/hafta iyot alınması gerekir. Ağız yoluyla alınan iyodürler sindirim kanalından hemen hemen klorürle aynı şekilde kana emilir. Normalde iyodürlerin çoğu böbreklerden hızla atılır, ancak beşte bir oranında tiroid bezi hücreleri tarafından dolaşan kandan alınıp, tiroid hormonlarının sentezinde kullanılır.

Tiroid hormonlarının oluşumundaki ilk aşama, iyodürlerin kandan tiroidin glandüler hücrelerine ve follikülerine taşınmasıdır. Tiroid hücreleri bazal membranının iyodu aktif olarak hücre içine pompalamak gibi özel bir yeteneği vardır. İyodür pompası normal bezde, iyodürü kandaki konsantrasyonunun yaklaşık 30 katına kadar konsantre eder. Tiroid bezi en aktif olduğu zaman konsantrasyon 250 kata kadar yükselebilir (13).

Tiroglobulin ve Tiroksin ile Triiyodotironin Oluşumunun Kimyası

Tiroid hücreleri protein salgılayan tipik glandüler hücrelerdir. Endoplazmik retikulum ve Golgi cismi, tiroglobulin denilen, 335.000 molekül ağırlığında, büyük bir glikoprotein

molekülünü sentezleyip, follikül içerisine salgılar. Her tiroglobulin molekülü 70 tirozin amino asiti içerir. Bunlar tiroglobulin molekülü içerisinde tiroid hormonlarını oluşturmak üzere iyotla birleşen ana maddelerdir. Yani tirozin amino asitinden oluşan tiroksin ve triiyodotironin hormonları, sentezleri sırasında ve hatta daha sonra, folliküler kolloidde depolanmış halde iken, tiroglobulin molekülünün parçası olarak kalırlar.

Tiroid hormonlarının oluşumunda gerekli ilk adım, daha sonra direkt olarak tirozin amino asiti ile birleşecek iyodür iyonlarının, ya yeni oluşan iyot (I^0) ya da $I3^-$ şeklinde okside iyoda dönüşümüdür. İyodinin bu oksidasyonu, hidrojen peroksit ile beraber iyod rleri okside edebilen güçlü bir sistem oluşturan peroksidaz enzimi ile sağlanır. Peroksidaz, hücrenin ya apikal membranında, ya da ona bitişik olarak bulunur ve oksitlenmiş iyodun hücrede tam olarak, tiroglobulin molekülünün Golgi cisminden çıkıp, membrandan geçerek depolanmış kolloide girdiği noktada bulunmasını sağlar. Peroksidaz sistemi bloke edilir veya hücrede kalıtsal yokluğu var ise, tiroid hormonlarının oluşum hızı sıfıra düşer.

İyod r n tiroglobulin molekülü ile bağlanması ‘‘tiroglobulinin organifikasyonu’’ olarak isimlendirilir. Okside iyot moleküler şekilde bile, direkt, fakat yavaş olarak tirozin amino asitine bağlanır. Tiroid hücrelerinde ise okside iyot, işlemin saniyeler veya dakikalar içerisinde gerçekleşmesini sağlayan iyodinaz ile ilişkidedir. Bu yüzden tiroglobulin molekülü hemen Golgi cisminden serbestleşirken, ya da apikal hücre membranından folliküle salgılanırken iyot, tiroglobulin molekülü içerisindeki tirozin amino asitlerinin yaklaşık altıda birine bağlanmış olur.

Tirozin, önce monoiyodotirozine (M T), sonra diiyodotirozine (D T) iyotlanır. Bundan sonraki birkaç dakika, saat, hatta günler içerisinde, giderek artan miktarlarda D T birbirine kenetlenir. Kenetlenme reaksiyonlarının ana hormonal ürünü tiroglobulin molekülünün bir parçası olarak kalan tiroksindir. Ayrıca bir molekül M T ile bir molekül D T birbirine kenetlenir ve depolanmış hormonun onbeşte biri kadar olan triiyodotironin oluşur.

Tiroid hormonlarının sentezi tamamlandıktan sonra her bir tiroglobulin molekülü, 1-3 tiroksin ve her 14 tiroksin molekülü için ortalama 1 triiyodotironin molekülünü kapsar. Bu şekilde tiroid hormonları, follikülde vücudun normal tiroid hormon gereksinimini 2-3 ay karşılayacak şekilde biriktirilir. Bu yüzden tiroid hormonu sentezi kesildiği z man, yetersizlik belirtileri birkaç ay gözlenmez.

Tiroksin ve Triiyodotironinin Tiroid Bezinden Serbestleşmesi

Tiroid hücrelerinin apikal yüzeyi, kolloidin ufak bir bölümünü içine alan “yalancı ayaklar” gönderir. Bunlar tiroid hücrelerinin apeksinden içeri giren “pinositik vezikülleri” oluşturur. Hemen sonra lizozomlar, bu veziküller ile birleşir ve kolloid ile karışmış şekilde lizozom sindirim enzimlerini kapsayan “sindirim vezikülleri”ni oluşturur. Bu enzimlerden proteinazlar, tiroglobulin molekülünü sindirir ve tiroksin ile triiyodotironini serbestleştirir. Bunlar daha sonra difüzyon ile, tiroid hücrelerinin tabanından, onu çevreleyen kapillerlere geçer. Böylece tiroid hormonları kana serbestleşmiş olur.

Tiroglobulindeki iyotlanmış tirozinin dörtte üçü hiçbir zaman tiroid hormonu haline gelmez. Bunlar MİT ve DİT şeklinde kalır. Tiroglobulin molekülünün tiroksin ve triiyodotironin serbestleştirmek üzere sindirimi sırasında, bu iyotlanmış tirozinler de tiroglobulin molekülünden serbestleşir, ancak bunlar kana salgılanmaz. Onun yerine bunların iyodu bir “deiyodinaz” ile kopartılır. Bu enzim hemen hemen bütün bu iyodun ilave tiroid hormonu oluşturmak üzere bezin içinde yeniden kullanıma girebilmesini sağlar. Deiyodinaz enziminin doğuştan yokluğunda yeniden kullanım işlemindeki başarısızlık nedeni ile birçok kişide iyot yetersizliği gelişir.

Tiroid bezinden serbestleşen tiroid hormonlarının yaklaşık %93’ü normalde tiroksindir ve yalnızca %7’si triiyodotironindir. Fakat birkaç gün sonra tiroksinin çoğu yavaşça ilave triiyodotironin oluşturmak üzere deiyodine olur. Bu yüzden dokuya ulaşan ve dokular tarafından asıl olarak kullanılan triiyodotironindir.

Tiroksin ve Triiyodotironinin Dokulara Taşınması

Kana girince tiroksin ve triiyodotironinin %1’lik bölümü hariç, hepsi hemen çeşitli plazma proteinleri ile birleşir. Esas olarak tiroksin bağlayıcı globulinle, çok daha az olarak da tiroksin bağlayıcı prealbumin ve albumine bağlanır.

Plazmadaki bağlayıcı proteinlerin tiroid hormonlarına ilgisi daha fazla olduğundan bu maddeler, dokulara yavaş yavaş serbestleşir. Doku hücrelerine giren tiroid hormonları hücre içinde de proteinlere bağlanır. Bu yüzden tiroid hormonları yeniden, fakat bu kez işlevsel

hücrelerin kendilerinde olmak üzere depolanır ve günler veya haftalar içinde yavaş yavaş kullanılır.

Tiroid Hormonların Etkisinin Gecikmesi ve Süresi

İnsana büyük miktarda tiroksin enjeksiyonundan sonra 1-3 güne kadar metabolik hızda hemen hiçbir değişiklik gözlenmez ve bu tiroksin aktivitesi başlamadan önce uzun bir latent dönem varlığını gösterir. Aktivite bir kere başladıktan sonra giderek artar ve 10-12 gün içerisinde en yüksek değere ulaşır. Bundan sonra yaklaşık 15 günlük bir yarı ömür ile azalır. Tiroksin aktivitesinin bir kısmı ise 6 haftadan 2 aya kadar devam eder. Triiyodotironinin etkileri tiroksininkilerden yaklaşık dört kat hızlıdır. En yüksek hücresel aktivite 2-3 gün içerisinde oluşur.

TİROİD HORMONLARININ DOKULARDAKİ İŞLEVLERİ

Tiroksinin hemen hemen tümü, genlere etki ile genetik transkripsiyonu arttırmadan önce, bir iyodür iyonu deiyodine edilir ve triiyodotironin oluşur. Triiyodotironinin hücre içi tiroid hormon reseptörlerine karşı yüksek bağlanma özelliği vardır. Sonuçta reseptörlere bağlanan tiroid hormon moleküllerinin %90'ı triiyodotironin ve yalnızca %10'u tiroksindir.

Tiroid Hormonları Çok Sayıda Genin Transkripsiyonunu Arttıırırlar

Tiroid hormonunun genel etkisi çok sayıda genin çekirdekte transkripsiyonunu sağlamaktır. Bu yüzden vücudun hemen tüm hücrelerinde, enzim proteinleri, yapısal proteinler, taşıyıcı proteinler ve diğer maddelerde büyük miktarlarda artışlar olur. Bütün bunların net etkisi, vücudun her tarafında işlevsel aktivitedeki genel artıştır.

Hücresel Metabolik Aktivite

Tiroid hormonları hemen hemen bütün vücut dokularının metabolik aktivitesini arttıırırlar. Büyük miktarlarda tiroid hormonu salgılandığında bazal metabolik hız normalin %60-100'ü oranında artabilir. Bu durumda besinlerin enerji için kullanım hızı da büyük oranda artar. Protein sentezindeki artış ile eşzamanlı olarak protein katabolizma hızında da artış gözlenir.

Tiroid hormonlarının yüksek konsantrasyonlarında hücrelerin mitokondri sayısının arttığı ve boyutunun büyüdüğü saptanmıştır. Fakat oksidatif fosforilasyon işleminde kenetlenme gerçekleşmez ve büyük miktarlarda ısı ve az miktarda ATP oluşur.

Tiroid Hormonlarının Büyümeye Etkisi

Tiroid hormonlarının büyümeye hem genel, hem de özel etkileri vardır. İnsanda tiroid hormonunun büyümeye etkisi, esas olarak büyüme dönemindeki çocuklarda belirgindir. Hipotiroid olanlarda büyüme hızı büyük oranda geri kalır. Hipertiroid olanlarda ise çocuğun daha erken yaşlarda uzun boylu olmasına yol açan aşırı iskelet gelişmesi gözlenir. Bunun yanında kemikler daha hızlı olgunlaşır ve epifizler erken yaşta kapanır. Bu nedenle büyüme süresi ve erişkinin sonunda ulaşacağı boy aslında kısalmır.

Tiroid hormonlarının önemli bir etkisi de fetal hayat sırasında ve doğumdan sonraki ilk bir yıl içerisinde beynin büyüme ve gelişmesini sağlamaktır. Eğer fetüs yeterli miktarda tiroid hormonu salgılamaz ise, hem doğumdan önce, hem de sonra beynin büyüme ve gelişmesi büyük oranda geri kalır ve normalden küçük olur. Eğer doğumdan sonraki günler veya haftalar içinde özel tiroid tedavisi yapılmaz ise tiroid bezi olmayan çocuk hayatı boyunca zihinsel olarak yetersiz kalır.

Tiroid Hormonlarının Özgül Vücut Metabolizmalarına Etkileri

Karbonhidrat metabolizmasına etkisi: Tiroid hormonu, karbonhidrat metabolizmasını hemen hemen her yönüyle uyarır. Bunlar glikozun hücreler tarafından tutulmasında artma, glikoneojenezde artma, sindirim sisteminde emilim hızının artması, hatta karbonhidrat metabolizmasında sekonder etkiler oluşturan insülin salgılanmasında artmadır. Bütün bu etkiler olasılıkla, tiroid hormonu tarafından hücrel metabolik enzimlerin hepsinde oluşturulan artışın sonucudur.

Yağ metabolizmasına etkisi: Yağ metabolizması hemen her yönüyle tiroid hormonu etkisi ile artırılır. Yağlar uzun süreli enerji desteğinin ana kaynağı olduğundan vücut yağ depoları, diğer doku elamanlarının çoğundan daha fazla oranda tüketilir. Özellikle yağlar, plazma serbest yağ asiti konsantrasyonunu yükseltecek şekilde, yağ dokusundan serbestleştirilir. Tiroid hormonu aynı zamanda hücrelerde serbest yağ asitinin oksidasyonunu da artırır.

Plazma ve karaciğer yağlarına etkisi: Tiroid hormonunun artışı, serbest yağ asitlerini arttırmasına rağmen, plazmadaki kolesterol, fosfolipid ve trigliseritlerin miktarını azaltır. Bunun aksine, tiroid salgısının azalması ,kolesterol, fosfolipit ve trigliseritlerin plazma konsantrasyonlarının büyük ölçüde artmasına ve hemen hemen daima karaciğerde aşırı yağ depolanmasına da yol açar. Uzun süreli hipotiroidizmde plazma kolesterol seviyelerindeki artış, ağır arterioskleroz ile birlikte görülür.

Tiroid hormonunun plazma kolesterol konsantrasyonunu azaltma yollarından birisi, safra ile kolesterol salgılanma hızını belirgin şekilde arttırması ve sonunda feçes ile kaybına yol açmasıdır. Tiroid hormonunun kolesterol salgılanmasını arttırmadaki olası mekanizma, karaciğer hücrelerindeki düşük dansiteli lipoprotein reseptörlerinin sayısını arttırması, bunun düşük dansiteli lipoproteinlerin plazmadan hızla uzaklaşmasına yol açması ve sonunda karaciğer hücreleri tarafından lipoprotein kolesterolün salgılanmasıdır.

Vitamin metabolizmasına etkisi: Tiroid hormonu birçok enzimin miktarını arttırır. Vitaminler birçok enzim ve koenzimlerin gerekli parçaları olduğundan, tiroid hormonu vitamin gereksiniminde artışa neden olur. Bu yüzden tiroid hormonları aşırı salgılandığında yeterli miktarda vitamin alınmaz ise, göreceli bir yetersizlik oluşabilir.

Vücut ağırlığına etkisi: Tiroid hormon düzeyinin çok artması hemen hemen daima vücut ağırlığını azaltır ve hormon düzeyinin çok azalması ise hemen hemen daima vücut ağırlığını arttırır. Bu etkiler her zaman oluşmaz. Çünkü tiroid hormonu iştahı arttırır; bu da metabolizma hızındaki değişiklikleri fazlası ile karşılar.

Kardiyovasküler Sisteme Etkisi

Kan akımı ve kalp debisi: Dokulardaki metabolizma artışı oksijenin normalden daha hızlı kullanımına ve dokulardan serbestleşen metabolik son ürünlerin daha fazla miktarda serbestleşmesine neden olur. Bu etkiler çoğu vücut dokusunda vasodilatasyona ve böylece kan akımında artışa neden olur. Derideki kan akım hızı, ısı kaybı gereksinimi nedeni ile özellikle artar. Kan akımı artışının bir sonucu olarak kalp debisi de artar. Aşırı tiroid hormonu varlığında bazen normalin %60 veya daha fazlasına çıkar. Şiddetli hipotiroidizmde ise normalin yalnızca %50'sine kadar düşer.

Kalp hızı: Tiroid hormonu etkisi ile kalp hızı, kalp debisindeki artışın beklenenden daha fazla artar. Bu nedenle tiroid hormonunun olasılıkla kalbin uyarılabilirliğine direkt etkisi vardır, bu da kalp hızını artırır. Bu etkinin özel bir önemi vardır. Çünkü kalp hızı klinisyenlerin, bir hastanın aşırı veya yetersiz tiroid hormonu oluşturup oluşturmadığını saptamak için kullandıkları duyarlı fiziksel bulgulardan birisidir.

Kalbin atım gücü: Tiroid hormonu oluşumundaki artışın yol açtığı enzimatik aktivite yükselmesi, salgılanan tiroid hormonu miktarı hafifçe yüksek olduğu zaman kalp gücünü artırır gibi görünmektedir. Bu, hafif ateş ve egzersiz sırasında oluşan kalbin atım gücündeki artışla benzerlik gösterir. Bununla beraber tiroid hormonu belirgin olarak arttığı zaman, aşırı protein katabolizması nedeni ile kalp kası gücü de azalır. Gerçekten de bazı ağır tirotoksik hastalar, kalp debisinin yükselmesi ile, kalp yükünün artması ve myokard yetmezliğine ikincil olarak oluşan kalp dekompanseasyonu sonucu ölürlür.

Kan hacmi: Tiroid hormonu kan hacminin hafifçe artmasına yol açar. Bu etki olasılıkla, kısmen çok miktarda kanın dolaşım sisteminde toplanmasını sağlayan vazodilatasyonun bir sonucudur.

Arteriyel basınç: Ortalama arteriyel basınç genellikle değişmez. Bununla birlikte, kalp atımları arasında dokulardan geçen kan akımının artması nedeni ile sistolik basıncın hipertiroidizmde 10-15 mmHg kadar artması ve diyastolik basıncın buna karşılık olarak düşmesi ile nabız basıncı sıklıkla artmıştır.

Solunuma Etkisi

Metabolizma hızının artması oksijen kullanımı ve karbondioksit oluşumunu artırır. Bütün bu etkiler solunumun derinliğini ve hızını arttıran mekanizmaları uyarır.

Sindirim Sistemine Etkisi

Daha önce de belirtildiği gibi, iştah ve besin alımındaki artışa ilave olarak tiroid hormonları hem sindirim sıvılarının salgılanma hızını, hem de mide barsak kanalının hareketlerini artırır. Sıklıkla ishal gözlenir. Tiroid hormonlarının eksikliği kabızlığa neden olabilir.

Kas İşlevine Etkisi

Tiroid hormonlarındaki hafif artış genellikle kasların güçlü bir şekilde cevap vermesini sağlar. Ancak hormon miktarı çok yüksek olduğu zaman, aşırı protein katabolizması nedeni ile kaslar güçsüzleşir. Diğer taraftan, tiroid hormonlarının eksikliği kasların tembelleşmesine yol açar ve kaslar kasıldıktan sonra yavaş gevşer.

Kas Tremoru: Hipertiroidizmin en tipik belirtilerinden birisi ince bir kas tremorudur. Bu Parkinson hastalığındaki gibi veya titremedeki gibi kaba bir tremor değildir, çünkü saniyede 10-15 kez kadar hızlı bir frekansta oluşur. Tremor uzatılan parmaklar üzerine bir tabaka kağıt koyup, kağıdın titreşim derecesi izlenerek görülebilir. Bu tremorun, kas tonusunu kontrol eden medulla spinalis alanlarındaki nöron sinapslarında işlevselliğin artmasına bağlı olduğuna inanılmaktadır. Tremor, merkezi sinir sistemi üzerinde tiroid hormonunun etki derecesini değerlendirmede önemli bir göstergedir.

Uykuya Etkisi

Tiroid hormonunun kas sistemi ve merkezi sinir sistemi üzerindeki aşırı yorucu etkisi nedeni ile hipertiroidili kişiler sıklıkla sürekli bir yorgunluk hissederler. Ancak tiroid hormonlarının sinapslardaki uyarıcı etkileri nedeni ile uyumakta güçlük çekerler. Diğer taraftan aşırı derecedeki uyku basması hissi (somnolans) hipotiroidizmin bir özelliğidir.

Diğer Endokrin Bezlere Etkisi

Tiroid hormonunun artması, diğer endokrin bezlerin çoğunda salgı hızını arttırmaktadır. Ancak tiroid hormonu aynı zamanda dokuların hormona olan gereksinimini de artırır. Tiroid hormonu kemik yapımı ile ilgili birçok metabolik aktiviteyi artırır ve sonuçta, paratiroid hormon gereksinimini de artırır. Tiroid hormonu, adrenal glikokortikoidlerin karaciğerde inaktivasyon hızını da artırır. Bu ön hipofizde adrenokortikotropik hormonun feedback kontrolünde ve bu yolla da adrenal bezlerden glikokortikoid salgı hızında artışa yol açar.

Tiroid Hormonlarının Seksüel İşlevlere Etkisi

Normal seksüel işlev için tiroid salgısının hemen hemen normal olması gerekir. Erkeklerde tiroid hormon eksikliğinin libido kaybına yol açması olasıdır. Diğer yandan hormonun çok fazlalığı impotansa neden olur. Kadınlarda tiroid hormon eksikliği sıklıkla menoraji ve polimenoreye neden olur. Ancak diğer yandan tiroid yetersizliği düzensiz siklusa, hatta amenoreye neden olabilir. Fakat hipertiroidili bir kadında da oligomenoreye sık rastlanması ve bazen bu durumun amenore ile sonuçlanması, durumu daha da karışık hale getirmektedir.

Tiroid hormonlarının gonadlara etkisi özel bir işleve odaklanamaz, ancak olasılıkla gonadlar üzerindeki direkt metabolik etkileri ve seksüel işlevleri kontrol eden ön hipofiz hormonları aracılığı ile çalışan uyarıcı ve inhibe edici etkilerin ortaklaşa çalışmasının bir sonucudur.

TİROID HORMON SENTEZ VE METABOLİZMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

1.Tirotropin (TSH):Tiroidin morfolojik ve fonksiyonel durumunun regülasyonunda önemli rolü vardır. TSH uyarısının kesilmesini takiben bezde hipovaskülarite ve atrofi gelişir, hormon sentez ve salgılanması azalır. Oysa bu etkilerin tersi uyarıcı dozda TSH ile oluşturulur (14). TSH verilimi ardından iyot transportu artar. Organik bağlanma reaksiyonları güçlendirilir ve çift oluşumu reaksiyonlarında hızlanma oluşur. Tiroglobulin proteolizisi ve glandüler iyot salınımı hızlandırılır. Sonuçta iyodotirozin dehalojenasyonu artırılır. Net etki serum T3 ve T4 konsantrasyonlarının artmasıdır. TSH, tiroid hormonlarının kana salınımını sağlamada ve sekresyonunu arttırmada, hücre içi glikojen ve glikoz kullanımı da dahil olmak üzere, birçok metabolik yolu doğrudan ve dolaylı yoldan uyarması yeteneğindedir.

2.İyot:İyodun tiroid hormonlarının sentez ve salınımına substrat olma özelliği yanısıra, oldukça önemli bir etkisi daha vardır. Bu, iyodun miktarına ve verilmiş süresine bağlıdır. İyodun düşük dozlarının hızlı verilimi, tiroid hormon sentezini kısa bir süre minimal düzeyde artırır. İyodun gittikçe artan dozlarda hızlı verilimi sonucunda öncelikle artan total organik iyot ve tiroksin, bir noktadan sonra düşmeye başlar. Giderek artan dozlarda iyot verilimi ile organik iyotta oluşan bu bifazik duruma Wolff-Chaikoff etkisi denir (15). Olaya hormon salınımı açısından bakılırsa, farmakolojik dozlarda verilen iyodun tiroide en önemli etkisi, hormon salgılanmasının hızla azaltılmasıdır. İyodun tiroid bezinde en önemli ve en anlaşılabilir etkilerinden birisi de Graves'li olgularda, bezdeki hipervaskülarite ve hiperplaziyi

azaltmasıdır. Bu etki, cerrahi tedavi planlanan olgulardaki yaklaşımı oldukça kolaylaştırır (16).

3.Adrenerjik sinir sistemi ve biyoaktif aminler:İnsanlarda tiroid içerisinde, hem arteriyoller, hem de follikül hücreleri ile ilişkili çok sayıda adrenerjik sinir lifi sonlanır. Farelerde katekolaminlerin tiroid bezinde iyot ve ara metabolizma üzerinde doğrudan uyarıcı etkileri gösterilmiştir. İnsanlarda bu etkiler daha az tanımlanmıştır. Bu, dozun büyüklüğüne ve zamanlamasına bağlıdır. Epinefrin verilimi radyoaktif iyot uptake'ni (RAIU) arttırabilir ve feokromositomalı çoğu olguda tiroid fonksiyonları normaldir. Olağan farmakolojik dozlarda adrenerjik bloke edici ajan verilen hastalarda tiroid fonksiyonlarında ve serum T4 konsantrasyonlarında anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. Bununla birlikte propranolol, ılımlı derecede periferel T4→T3 çevrimini bozabilir (14).

4.Antitiroid ilaçlar:Çok sayıda kimyasal ajan tiroid hormonu sentezi için gerekli bir veya daha çok reaksiyonu inhibe etme kapasitesine sahiptir. İyot metabolizmasını inhibe eden ajanlar iki grup içerisinde incelenir. Tiroid bezinde iyot transportunu inhibe edenler ve organik bağlanma ve çift oluşumunu inhibe edenler. İyot transportunu inhibe edenler monovalant anyonlardır. Bunlardan tiyosiyanat ve perklorat klinik olarak kullanılmaktadır. Organik bağlanma ve çift oluşumunu inhibe edenler de kendi içlerinde, kimyasal yapılarına göre, thionamidler, aminoheterosiklik bileşikler (para amino salisilik asit, sülfonilüreler) ve substituted fenoller olmak üzere üç grupta incelenir (17,18). Lityum bipolar affektif bozuklukta kullanılan bir ajandır, fakat aynı zamanda antitiroid özelliği vardır. Yüksek konsantrasyonları organik bağlanma reaksiyonlarını inhibe ederek tiroid hormon salınımını azaltır. Antitiroid ajanlar doğal olarak besinlerde de bulunur. Lahana, şalgam ve hardal bu açıdan ilk sayılacak besinlerdir (19).

5.Cins ve gonadal steroidler:Altta yatan fizyolojik mekanizmalar tam olarak bilinmemekle birlikte, tiroid ile ilgili bozuklukların, kadınlarda, erkeklerden daha sık görülmesi nedeni ile tiroid ile gonadlar arasında bir ilişki olabileceği ileri sürülmüştür (20). Fakat henüz ileri sürülen bu ilişkiye ışık tutacak somut kanıtlar bulunamamıştır.

6. Gebelik ve yenidoğan dönemi: Gerçekte gebelik tiroid hormon sentez ve metabolizmasını tüm yönleri ile etkiler. Tiroid bezi büyümüştür ve artmış kan akımı izlenebilir. RAIU tiroid iyot klirens hızı artmıştır. Serum T4 düzeyleri, gebe olmayan kişilerde saptanan seviyelerin iki katına kadar çıkabilir. T3 seviyelerinde de T4 seviyelerine benzer bir artış olur. Bu artışın

büyük bölümü gebeliğin ilk birkaç haftasındaki tiroid bağlayıcı globulin (TBG) konsantrasyonundaki artışa bağlıdır. Gebeliğin ilk üç ayı boyunca serbest T3 ve T4 düzeyleri de artar. Serbest hormon düzeyleri gebeliğin 20. haftasında normale döner. Bu patern insan koryonik gonodotropin (human chorionic gonadotropin-HCG) aktivitesi ile çakışır, serbest hormon düzeylerindeki değişikliklerin olası nedeni olabilir (21,22,23). Doğumu takiben serum TSH konsantrasyonu yenidoğanda hızla artar ve doğumu takiben 30. dakikada pik yapar. Başlangıç değerlerine 48 saat içinde döner. Bu değişimlerin doğumu takiben ekstrauterin çevresel faktörlere bağlı olduğu sanılmaktadır.

7.Yaş:Yenidoğan döneminde artan serum T4 konsantrasyonu ilk bir yılın sonuna doğru normal erişkin düzeylerine düşer. Serum T3 düzeyi erken adolesan dönemi boyunca, ileri dönemlerden daha yüksektir (24).

8.Glikokortikoidler:Hem kortikotropin (ACTH), hem de adrenal korteksten salınan glikokortikoidler tiroid fonksiyonlarını etkiler. Bu ajanların farmakolojik dozları tiroid RAİU, klirens hızlarını ve turnover oranlarını azaltır. Bu değişikliklerin dışardan TSH verilimi ile tersine çevrilebilmesi, bu ajanların, hipofizer TSH salınımını baskıladığını düşündürmektedir. Bu mekanizma farmakolojik dozlarda glikokortikoid verilimi ile hem normal, hem de hipotiroid olgularda serum TSH düzeylerinin düşmesi ile doğrulanmıştır(14).

9.Çevresel ısı:İnsanların soğuğa maruz kalmalarını takibeden birkaç gün içerisinde serum T4 düzeyi artar. Bu 24 saatte belirginleşir, 3 günde maksimum olur. RAİU ve klirens hızı da artar. Bu değişiklikler periferik dokuda artan T4 metabolizması sonucu periferik hormon havuzundaki azalmaya yanıtın göstergesi olabilir (14).

10.Beslenmenin etkisi:Starvasyon, kronik malnütrisyon ve anoreksiya nervoza gibi durumlarda serum T3 düzeyi düşer. Özellikle karbonhidrat ağırlıklı aşırı beslenme T3 üretimi ve serum T3 konsantrasyonunu artırır (25).

11.Tiroid dışı hastalıklar:Birçok hastalıkta serumda tiroid hormonlarının seviyeleri düşer ve TSH hafifçe yükselir. Aslında çoğu durumda tiroid hormonlarının periferik metabolizması ve transportu etkilenmiştir. Bu değişikliklerin fizyolojik anlamı açık değildir.

TİROİD HORMONLARININ SENTEZ VE METABOLİZMASININ ARAŞTIRILMASINDA KULLANILAN TESTLER

Vücutta tiroid bezinin ve tiroid hormonlarının durumunu araştırmak için çok sayıda testler klinik kullanıma girmiştir. Tiroid hormonlarının sentez ve metabolizmasının araştırılmasında kullanılan testler genellikle 5 grupta incelenebilir(Tablo 1).

- (a) Hormon sentez ve salınımı hakkında kalitatif ve kantitatif bilgi veren, tiroid fonksiyonlarının direkt testleri.
- (b) Kanda tiroid hormonlarının ve diğer iyotlu materyallerin konsantrasyonları ve bağlanmaları ile ilgili testler.
- (c) Tiroid hormonlarının dokulardaki etkilerini değerlendiren testler.
- (d) Tiroid hormon regülasyonundaki mekanizmaları değerlendiren testler ve
- (e) Diğer kategorilere yerleştirilememiş, sınıflandırılmayan testler.

Tiroid işlevini yansıtan spesifik tek bir test yoktur, bu nedenle pek çok test geliştirilmiştir. Bu testler hastanın klinik durumuda gözönüne alınarak değerlendirilmelidir. Serum total T4 ve T3, serbest T4 ve T3 ile beraber TSH ölçümleri, tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde uygulanması gereken ilk testlerdir. Ama özellikle total T4 ve T3 düzeyleri, taşıyıcı protein yoğunluğundan da etkilendiğinden, sadece serbest fraksiyonlar ile beraber TSH ölçümü genellikle daha fazla tercih edilmektedir. Primer hipotiroidi tanısında TSH ölçümü en değerli testtir. Bu durumda tiroid hormonlarının negatif feed-back etkisi olmadığından, TSH düzeyi daima yüksek bulunmaktadır.

RAIU, gerçekte iyodun tiroid tarafından klirensini gösteren bir yöntemdir. Yüksek değerler tiroidin aşırı çalıştığını gösterir, fakat bu her zaman hormonun aşırı üretildiğini ve tirotoksik bir durumu göstermez.

Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı gibi otoimmün tiroid hastalıklarında özel tiroid antijenlerine karşı (antimikrozomal, antiperoksidaz ve antitiroglobulin) antikorlar saptanabilmektedir. Graves hastalığının göstergesi olan tiroidi uyaran immünglobulinin (TRAB) biyolojik yöntem ile tayini, gerek tanı, gerekse de tedavinin takibinde yararlı olmaktadır

Tablo 1. Tiroid hormonlarının sentez ve metabolizmasında kullanılan testler

Tiroid fonksiyonlarının direkt testleri

- Tiroid radyoiod uptake

Kanda tiroid hormonlarının konsantrasyonları ve bağlanmaları ile ilgili testler

Hormon düzeylerinin ölçülmesi

- Serum total T4
- Serum total T3

Bağılı hormon miktarının ölçülmesi

T4 ve T3 serbest kısımları

İn vitro uptake testleri

Tiroid binding globulin

Tiroid hormonlarının metabolik etkilerini değerlendiren testler

- Bazal metabolik hız
- Serum kolesterol düzeyi
- Spesifik serum enzim düzeyleri
- Sistolik zaman intervalleri

Tiroid hormon regülasyonundaki mekanizmaları değerlendiren testler

- Serum TSH düzeyi
- TRH stimülasyon testi
- Tiroid süpresyon testi

Sınıflandırılmayan testler

- TSH stimülasyon testi
- Antitiroid antikorlar
- Serum tiroglobulin düzeyi
- Graves hastalığının immünglobulinleri
- Sintigrafi
- Ultrasonografi
- Tiroid biyopsisi

Normal bir tiroid sintigrafide homojen bir tutulum gösterirken, Hashimoto veya multinodüler guatr bulunduğu zaman heterojen bir aktivite tutulumu saptanır. Graves olgularında ise aktivite homojendir fakat tutulum artmıştır. Yine bu yöntemle işlev gören (sıcak veya

hiperaktif nodül) ve işlev görmeyen alanlar (soğuk veya hipoaktif nodül) birbirinden ayırdedilebilir.

Ultrasonografi ile tiroid bezinin morfolojik değerlendirilmesi yapılır. Tiroid bezinin boyutları, ekojenitesi, nodül varlığı oldukça duyarlı bir şekilde saptanır.

İnce iğne aspirasyon biyopsisi, özellikle solid nodüllerin değerlendirilmesinde özgüllüğü ve duyarlılığının yüksek olması nedeni ile sık kullanılan bir yöntemdir. Fakat yalancı negatif sonuçlar alınabileceği her zaman akılda tutulmalıdır.

TİROTOKSİKOZ (HİPERTİROIDİZM)

Tiroid hormon fazlalığına bağlı tirotoksikoz oldukça yaygın bir klinik durum olup, bir takım hastalıklar sonucu meydana gelmektedir. Her hastada uygun bir tedavi uygulanabilmesi için bu nedenlerinin ayırdedilmesi gerekir. Tirotoksikoz nedenleri:

- Graves hastalığı
- Toksik nodüler/multinodüler guatr
- Toksik adenom
- Tiroidit
- İyodun neden olduğu hipertiroidizm
- İatrojenik tirotoksikoz
- TSH fazlalığına bağlı tirotoksikoz
- Toksik tiroid kanseri
- Toksik struma ovarii

Graves Hastalığı

Bu otoimmün hastalıkta, toksik guatr, oftalmopati ve sık olmamakla beraber (%1'den daha az) dermatopati gözlenir. Bunlar birarada olabileceği gibi, ayrı ayrı da olabilir. Hipertiroididen sorumlu olan immünglobulin veya immünglobulinler (TSH reseptör antikorları, TRAB) biyoassay ile ölçülebilmektedir. Tiroidi uyaran immünglobulinler normal

tiroid bezi TSH reseptörlerine karşı oluşmuş antikorlardır. Kuvvetli agonist etkileri nedeni ile hipertiroidiye neden olurlar.

Klinik: Tirotoksik bir hastada başlangıç çok değişik olabilir. Bulgular, başlangıç yaşına, süresine ve hormon fazlalığının derecesine bağlıdır. Hastada, sıklıkla sinirlilik, sıcağa dayanamama, terleme, çarpıntı, tremor ve kilo kaybı vardır. Buna ek olarak yaka ölçüsünün değişimi (guatr oluşumu) ve göze ilişkin belirtiler (oftalmopati) olabilir. Daha uzun süre devam eden hastalarda kronik katabolizma belirtileri görülür. İskelet kası zayıflaması, özellikle ekstremitelerde proksimalinde miyopatiye neden olur. Kalp yetersizliği olmadığı halde nefes darlığı sık görülmesine karşın, özellikle yaşlılarda daha ağır durumlarda kardiyomyopati ve konjestif kalp yetmezliği oluşur. Mental ve emosyonel belirtiler ise anksiyete, irritabilite, konsantrasyon bozukluğu, huzursuzluk ve emosyonel labilitedir. Bunlara ek olarak uykusuzluk ve unutkanlık rahatsız edici belirtilerdir.

Fizik bulgular: Hipertiroidili genç hastaların çoğunda tiroid bezi büyümüştür. Tiroid bezinde diffüz ve simetrik büyüme Graves hastalığına özgüdür. Tiroid bezi üzerinde üfürüm duyulabilir. Bu damarlanmadaki artışa bağlıdır.

Proptozis (ekzoftalmus) retroorbital yağ dokusunda mukopolisakkarit birikimi ve lenfosit infiltrasyonu sonucu globun öne doğru çıkması olup, Graves oftalmopatisinin önemli bir özelliğidir. Ekstraoküler kas zayıflığına bağlı göz hareketleri kısıtlanabilir ve diplopi görülebilir.

Hipertiroidide deri düzgün, parlak ve sıcaktır. Saçlarda incelme ve dökülme izlenebilir. Onikolizis, ellerde ince tremor ve canlı refleksler hipertiroidinin sık görülen işaretleridir. Graves hastalarında bazen görülebilen diğer bulgu da pretibial miksödemdir.

Fizik muayenede kardiyovasküler anormallikler de saptanır. Nabız basıncı artışı ile birlikte olan sinüs taşikardisi atrial fibrilasyona dönüşebilir ve konjestif yetersizliğe neden olabilir. Sistolik akım üfürümleri ve kuvvetli apikal vurular (sol ventrikül aktivite artışı) sık görülen belirtilerdendir.

Tanı: Çoğu zaman tipik göz belirtileri minimaldir, guatr orta derecededir (özellikle yaşlılarda) ve sistemik belirtiler azdır. Serum tiroid hormonları yükselmiştir, TSH ileri derecede

baskılanmıştır. Tanıda anahtar testler tiroide yönelik oluşmuş otoantikorların, özellikle de TSH reseptörlerine karşı oluşmuş (TRAB) immünglobulinlerin tespit edilmesidir. Yukarıda sayılan klinik yapıya eşlik eden tipik tiroid hormon ve TSH düzeyleri ile birlikte, özellikle TRAB olmak üzere, tiroide yönelik oluşmuş otoantikorların saptanması ile tanı kolaylıkla konulur.

Toksik Noduler Guatr

Yaşlılarda görülen hipertiroidizmin en sık nedenidir. Bu hastalar genellikle serebrovasküler, kardiyovasküler, kas-iskelet veya sindirim sistemi ile ilişkili semptom ve belirtiler ile başvururlar. Hipertiroidizm, tiroid dışı belirtiler ile maskelendiği için, tanı genellikle geç konulur. Bu nedenle nodüler guatrly yaşlı hastalarda yeni bir hastalık belirtisi görüldüğünde tiroid işlevleri araştırılmalıdır. Çoğu olguda serum T4 ve T3 düzeyleri birlikte yükselmiştir, fakat T3 toksikozu denilen %10-15 olguda T4 düzeyleri normaldir.

Toksik Adenom

Hipertiroidizm, tiroid içerisinde bir veya daha fazla otonom nodül tarafından oluşturulur. Toksik adenomlar gerçek folliküler adenomlardır. Toksik nodüler guatrdan daha erken yaşlarda görülür. Sıklıkla boyunda yavaş büyüyen ve uzun zamandır mevcut olan bir şişlik hikayesi vardır. Nadiren 2.5-3 cm çapa ulaşmadan tirotoksikoz oluştururlar. Periferik semptomlardan ziyade kardiyovasküler sistemi ilgilendiren semptomotoloji ile başvururlar. Başlangıçta serum tiroid hormonu düzeyleri normaldir ve TSH hafifçe baskılanmıştır. Sonuçta adenom büyür ve aşikar hipertiroidizm oluşur. Bu dönemde serum tiroid hormon düzeyleri yükselmiş ve TSH baskılanmıştır. RAİU normaldir.

Tiroidit

Geçici tirotoksikoz subakut granümatöz ve lenfositik tiroidit olan olgulardaki bir özelliktir. Tiroiditi Graves hastalığından ayırdetmek önemlidir, çünkü I131 tedavisi ve cerrahi tedavi gerekmediği gibi, antitiroid ilaçlar (propiltiourasil ve metimazol) etkili değildir. Bu olgular remisyon oluşana dek β -bloker ile tedavi edilirler. Graves'ten ayırıcı tanısında RAİU değerinin ve TRAB titrelerinin düşük olması en önemli araçlardır.

HİPOTİROİDİZM

Tiroid hormonlarının yetersizliği tiroid hastalıklarına (primer hipotiroidizm) ya da daha seyrek olarak da hipotalamus veya hipofiz hastalıklarına (sekonder hipotiroidizm) bağlı olabilir. Primer hipotiroidizm yaygın bir hastalık olup, klinik belirtileri hafif hipotiroidizm ile ağır miksödem arasında dağılım gösterir. Miksödem, uzun süre devam eden ağır hipotiroidizmde görülür ve deri ile diğer dokularda mukopolisakkaritlerin birikimi sonucu oluşur. Hipotiroidizme nedenleri:

Primer

Otoimmün

- Hashimoto tiroiditi
- İdiopatik miksödem

İatrojenik

- I131 ile hipertiroidi tedavisi
- Subtotal tiroidektomi

İlaçlar

- İyot eksikliği veya fazlalığı
- Lityum, amiodarone
- Antitiroid ilaçlar

Doğumsal

- Sentetik enzim eksikliği
- Tiroid disgenezi veya agenezi

Sekonder

Hipotalamik işlev bozukluğu

- Işın tedavisi
- Granülomatöz hastalıklar
- Neoplazmlar

Hipofiz işlev bozukluğu

- Işın tedavisi
- Hipofiz cerrahisi
- Neoplazmlar
- Postpartum nekroz

Klinik Özellikler: Klinik görünümün yelpazesi, hipotiroidizmin derecesine ve başlama yaşına bağlıdır. Kretenizmin geri dönüşümsüz mental ve motor gelişme geriliği, hipotiroidisi olan çocuklarda doğumdan sonraki 6 ay içinde meydana gelir. Doğumsal hipotiroidizm yeni doğanlar arasında 5000'de 1 oranında görülmektedir. Çocuklarda gelişen hipotiroidizm, gelişme geriliği ve puberte gecikmesine neden olur. Kemik yaşı, kronolojik yaşa göre rölatif olarak geri kalır.

Erişkinlerde hipotiroidizmin sinsi özelliği, yıllarca tam konulamamasına neden olur. Semptomlar nonspesifiktir ve guatr olmadığı durumlarda primer tiroid defekti sıklıkla farkedilmez. İlk semptomlar yorgunluk, letarji, soğuğa tahammülsüzlük, myaljiler ve artraljilerdir. Deri kurudur ve saç dökülmesi sık görülür. Yüzde şişlik ve periorbital ödem karakteristik bulgulardandır. Ses kalınlaşması vardır.

Yaşlı hastalarda mental bozukluklar, konfüzyon, paranoya, depresyon ve demans gibi bulguların genellikle yaşlılıkla ilişkili olduğu sanılır. İşitme kaybı ve karpal tünel sendromu sonucu ellerde görülen pareteziler gibi sinir tutulması (basısı) belirtileri sık görülür.

Ağır hipotiroidide (miksödem) yukarıdaki belirtiler daha belirgindir. Derinin dökülmesi ve yaygın mukopolisakkarit infiltrasyonu sonucu deri oldukça kalındır. Hipoproteinemide olmadıkça ödem basmakla iz bırakmaz. Karoten birikimi deriye sarı portakal renginde bir görünüm verir. Sinüs bradikardisi değişik derecelerde kalp bloklarına neden olabilir. Perikard effüzyonu nedeni ile kalp büyümüş olarak görülür. Plevrada sıvı birikimi ve ascitte görülebilir.

Derin tendon refleksi karakteristik olarak gecikmiş relaksasyon fazını gösterir. Mental işlevlerde yavaşlama konfüzyon, oryantasyon bozukluğu ve komaya kadar değişen bulgulara neden olabilir. Hipotiroidizmin klinik özellikleri tabloda sunulmuştur.

Tablo 2: Hipotiroidizmin klinik özellikleri

Semptomlar	Bulgular
Güçsüzlük	Kuru, kaba ve soğuk deri
Bitkinlik ve yorulma	Periorbital ve periferik ödem
Bellek kusurları	Kaba, ince saç
Demans	Dilin kalınlaşması
Soğuğa tahammülsüzlük	Yavaş konuşma
Kilo artışı (anoreksiya)	Reflekslerin zayıf olması
Kabızlık	Hipertansiyon
Saç dökülmesi	Bradikardi
Ses kalınlaşması	Plevral ve perikardial effüzyon
Sağırılık	Assit
Nefes darlığı	Vitiligo
Myaljiler ve artraljiler	
Paresteziler	
Menstrüal düzensizlikler	

Tanı: Serumda T4 ve T3 düzeylerinin düşüklüğü ile birlikte TSH düzeylerinin yüksek olması ile primer tiroid yetersizliği tanısı kesin olarak konur. TSH değerlerinin sınırda olduğu olgularda TRH'ya aşırı TSH yanıtı, primer hipotiroidi tanısını destekler. Sekonder hipotiroidizmde TSH düzeyi düşüktür.

Ayrıcı Tanı: Klinik bulgular, tiroid hormon ve TSH düzeyleri, tiroide yönelik oluşmuş otoantikörlerin saptanması ve ultrasonografik incelemelerden elde edilen sonuçların değerlendirilmesi ile ayırıcı tanı genellikle kolaylıkla yapılabilmektedir.

Hashimoto Tiroiditi

Gerçek prevalansı bilinmemektedir, fakat sık görülen bir hastalıktır. Kadınlarda erkeklerden daha sıktır ve 30-50 yaş arasında görülme sıklığı en fazladır. Temelde, dolaşan kanda tiroide yönelik oluşmuş otoantikörler mevcuttur. Bu otoantikörler hücre aracılı immüniteye neden olduklarından hastalık otoimmün tiroidit olarak da bilinir. Otoimmün bir hastalık olduğu için, diğer otoimmün hastalıklar içinde artmış bir risk taşırlar. Histopatolojik bulguların dağılımı ve

tipi değişkendir, fakat genel olarak lenfositik infiltrasyon, tiroid foliküllerinde obliterasyon ve fibrozis izlenir. Labaratuvar testlerinde başlangışta aktif olarak tiroid hormonu üretimi olmaksızın tiroid hiperfonksiyonu izlenir. Bu dönemde tiroid hormonları normaldir, TSH ve TRAB hafifçe yükselir. Zamanla tiroid hormon değerleri normalin alt sınırına düşer ve TSH düzeyleri yükselir. Dolaşımdaki tiroide yönelik otoantikörler tespit edilmeden önce Hashimoto hastalığı tanısı ince iğne aspirasyon biyopsisi ile konmakta idi. Günümüzde bu otoantikörlerin saptanması biyopsi gereksinimini ortadan kaldırmıştır.

DOPPLER ULTRASONOGRAFİ

Doppler kayması,Johann Christian Doppler isimli Avusturyalı bir fizikçi tarafından 1842 yılında tanımlanan bir gözlemdir. Sabit frekanslı bir ses kaynağa yaklařtıķa daha tiz (artmış frekans) , uzaklařtıķa daha pes (azalmış frekans) olarak işitilir. Aynı olay, kaynak sabit, dedektör hareketli olduğunda da gözlenir .Ses frekansında harekete bağlı bu değişim elektronik teknolojisindeki büyük ilerlemeler sayesinde uygulamaya geçirilerek kan akımının nitel ve nicel incelenmesi sağlanabilmiştir. Doppler ultrasonografi ile kan akımını değerlendirilmesinde temel prensip, belirli bir aı ile gönderilen ses demetinin frekansının, akımın yönüne göre ve hızına göre değişmesini saptamaktır. Gönderilen ses demetinin frekansındaki değişim Doppler eşitliği ile gösterilir (27,28).

$$F_x=2F_o.V.Cos\theta/C$$

F_x :Doppler kayması

F_o :Transdüser frekansı

V :Akımın hızı

θ :Ses demeti açısı

C :Sesin dokudaki hızı (1540 m/sn)

Bu eşitlikte V (hız) dışındaki değişkenlerin hepsi önceden bilinmekte olup, formülden de hız bilgisine ulaşılır. Dopplerde kullanılan RI (rezistif indeks) değeri hız ile ilişkili bir parametre olup damarlardaki rezistans hakkında kantitatif bilgi edinmemize yardımcı olur (27,28).

$$RI: \frac{V_{max}-V_{min}}{V_{max}}$$

Vmax: Pik sistolik hız

Vmin: End-diyastolik hız

RI : Rezistif indeks

Prensipleri yaklaşık 100 yıl kadar önce bulunmuş olsada Doppler ultrasonografinin tıpta kullanımı oldukça yeni sayılır. Doppler ultrasonografi ile vasküler yapılar içerisindeki akımın yönü ve spekturumu incelenebilmektedir. Renkli incemede, vasküler yapı içerisindeki akım, proba doğru ise kırmızı renkli, probtan uzaklaşıyorsa mavi renkli görülmektedir. Fakat bunu belirlemek kullanıcının elindedir. Spektral incelemede ise örnekleme alanından gelen ekolar hız/zaman veya frekans/zaman grafiği şeklinde oluşturulur. Böylece, pik sistolik hız (Vmax), RI vb. Doppler parametreleri bu spektral inceleme grafiğinden elde edilmektedir. Spekturumun en tepe noktası Vmax'ı, en düşük değer Vmin'i ifade etmektedir.

Günümüzde Doppler US vasküler yatağın incelenmesinde yaygın olarak kullanılan ve kabul görmüş bir yöntemdir. Yöntem vasküler yatak dışında, solid organlara yerleşik fokal veya diffüz hastalıkların değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır. Son zamanlarda tiroid içi vaskülarizasyonun karakterizasyonu ile ve hastalıklar arasındaki pik sistolik hızların farklılıklarından yararlanılarak, hipotiroidi ile hipertiroidi ayrımının yapılabileceği bildirilmektedir. Daha da önemlisi pik sistolik hız ölçümlerinin, Graves ve TSHoma'lı olguların tanınmasında önemli bir araç olarak kullanılabileceği bildirilmektedir (9).

GEREÇ VE YÖNTEM

Nisan 2001 ile Kasım 2001 tarihleri arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Polikliniğine, hipotiroidi ve hipertiroidi semptomları ile başvuran, klinik ve laboratuvar incelemeleri sonucu Graves (n=6) ve Hashimoto hastalığı (n=18) tanıları alan 24 olgu bu çalışmaya dahil edildi (Tablo 3). Olguların ortalama yaşı 45.3 (24-67 yaş) olup 1 olgu erkek ve 23 olgu kadındı.

Tablo 3:Olguların dağılımı

	Hipertiroidi (n)	Hipotiroidi (n)	Toplam (n)
Graves (n)	6	0	6
Hashimoto (n)	4	14	18
Toplam (n)	10	14	24

Daha önceden bilinen bir tiroid hastalığı olan ve bu nedenle tiroid hormonu ve antitiroid ilaç kullanan olgularda, tiroid hormonlarının serum düzeyleri değişeceğinden ve bu ise, inceleme parametrelerinde anlamlı değişiklikler oluşturacağından, böyle olgular çalışma dışı bırakıldı. Hashimoto ya da Graves hastalığı ile birlikte bulunan nonfonksiyone nodüllere sahip olgular da çalışmaya dahil edilmiştir. Fakat fonksiyonel nodüller ve otonom nodüllerin eşlik ettiği olgular, incelemelerde karışıklık oluşturacaklarından çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma, ATL HDI 1500 (Advanced Technology Laboratories, Bothell,WA) marka cihazla, L12-5 MHz transdüser ile yapıldı. Renkli ve puls Doppler inceleme yapılmadan önce her olguya B-Mode US yapıldı ve tiroid bezinin boyutları, zemin ekojenitesi, psödonodüler görünüm ve nodül varlığı kaydedildi. Boyut ölçümünden elde edilen sonuçlar tiroid hacminin hesaplanmasında kullanıldı. Bu hesaplama, elipsoid hacim hesap yöntemi ile, “genişlik X uzunluk X kalınlık X 0,52” formülü kullanılarak yapıldı (5,9). Bu ölçüm her lob için ayrı ayrı yapıldı ve her iki lobun toplanması ile hacim hesaplandı.

B-Mode inceleme tamamlandıktan sonra cihazın gainleri renkli inceleme için ayarlandı ve her olguda standardize edildi (C gain=44, P gain=90 ve PRF=1 KHz). Color box (renk örnekleme aralığı) boyutları her olguda, tüm tiroid lobunu içerecek büyüklükte tutuldu. Renk örnekleme (gradeleme, derecelendirme) tüm olgularda aksiyel planda yapıldı. Derecelendirme, kaynaklar ile uyumlu olacak şekilde görsel olarak yapıldı (9). Bunun için şu bulgular kullanıldı:

Grade 0: İntraparankimal kodlanma yok veya minimal , spot tarzında (Resim 1)

Grade I: İntraparankimal kodlanma var ve yamalı tarzda (Resim 2)

Grade II: Parankimal kodlanma orta derecede artmış ve yamalı tarzda (Resim 3)

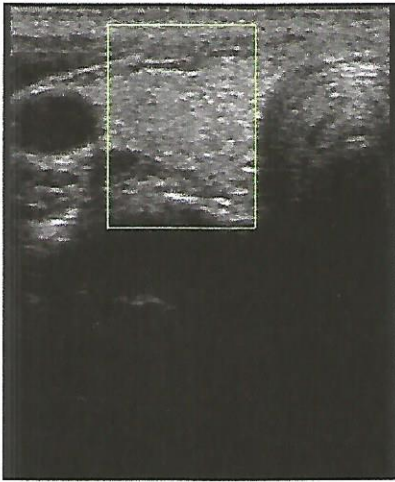
Grade III: İntraparankimal kodlanma ileri derecede ve diffüz olarak artmış (Resim 4)

Renkli inceleme, inferior tiroid arter (İTA) lokalizasyonu ve seyri saptanarak bitirildi. Daha sonra puls wave incelemeye geçildi. İTA akımının ölçümleri, arterin tiroid bezi alt polünü çaprazladığı yerde, a.karotis communis'in hemen medialinde yapıldı. Tüm ölçümlerde aç 60 derecede olarak ayarlandı. Her bir İTA'dan ölçüm üç kez yapıldı ve en yüksek ölçüm değeri kaydedildi. Pik sistolik hız (Vmax) değeri ile birlikte rezistif indeks (Rİ) ölçümü de yapıldı ve ortalama Rİ değeri kaydedildi. İTA ölçümünü ardından aynı seviyeden, a. karotis kommünis (CCA) Vmax ve Rİ değerleri ölçülüp kaydedildi. Ardından tiroid parankiminden Rİ ölçümleri yapıldı.

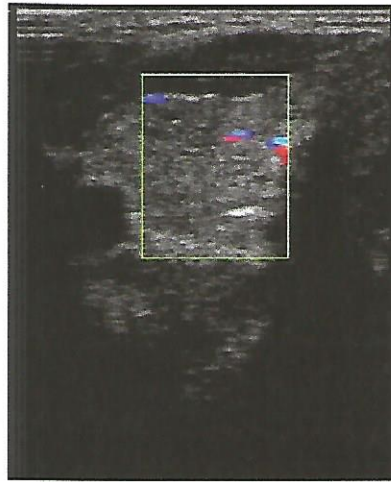
Çalışmaya dahil edilen İTA/CCA oranı, veriler tabloya kaydedilirken hesaplandı. Olgular arasında bu oranı test etmekteki amaç, özellikle Graves'li olgularda, İTA'da diğer olgulara oranla göreceli bir farkın varlığını araştırmaktır. Hipertiroidili olgularda kan akımının hızlanması normal koşullarda da beklenen bir bulgudur. Ancak yapılan çalışmalarda Graves'li olgularda, İTA'da akım hızının çok yüksek değerlere ulaşabileceği bildirilmekle birlikte, Hashimoto'lu olgularda böyle bir gözlem saptanamamıştır (10). Çalışmada test için a. karotis kommünis'in seçilmesi, İTA ile aynı seviyelerde olması ve incelemenin kolay ve hızlı yapılabilmesi nedeni ile dir.

Her olguya ait ultrasonosografik B-Mode bulguları, tiroid içi renk paterni, tiroid içi Rİ, İTA Vmax ve Rİ, a. karotis kommünis Vmax ve Rİ değerleri, istatistiksel analiz için kolaylık sağlaması amacıyla tablolaştırıldı (Tablo 4). İstatistiksel inceleme için tabloya yerleştirilen

veriler şu şekilde gruplandırıldı ve karşılaştırıldı. Önce olağan olarak hepsi hipertiroidi olan Graves'li olgular (n=6), hipertiroidili (n=4) ve hipotiroidili (n=14) tüm Hashimoto'lu olgular (n=18) ile, İTA Vmax, İTA/CCA oranları ve intratiroidal Rİ değerleri ağısından karşılaştırıldı. Daha sonra Graves (n=6) ve Hashimoto'lu (n=4) hipertiroidili olgular, hipotiroidili olgular (n=14) ile aynı parametreler ağısından karşılaştırıldı. Son olarak ta Graves olguları (n=6) hipertiroidili Hashimoto (n=4) olguları ile, yine aynı parametreler ağısından karşılaştırıldı. Bulguların istatistiksel karşılaştırılmasında Wilcoxon-Signed-Ranks Testi kullanıldı.



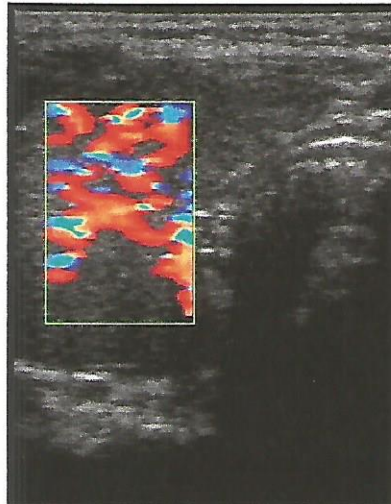
Resim 1: Grade 0 örneği



Resim 2: Grade I örneği

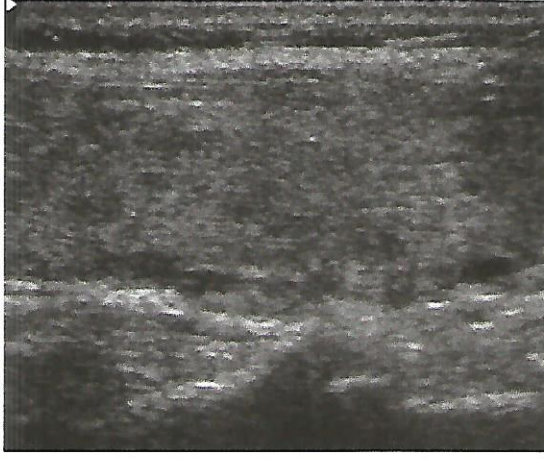


Resim 3: Grade II örneği

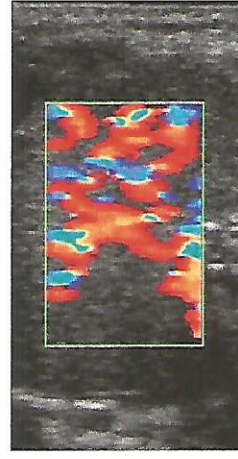


Resim 4: Grade III örneği

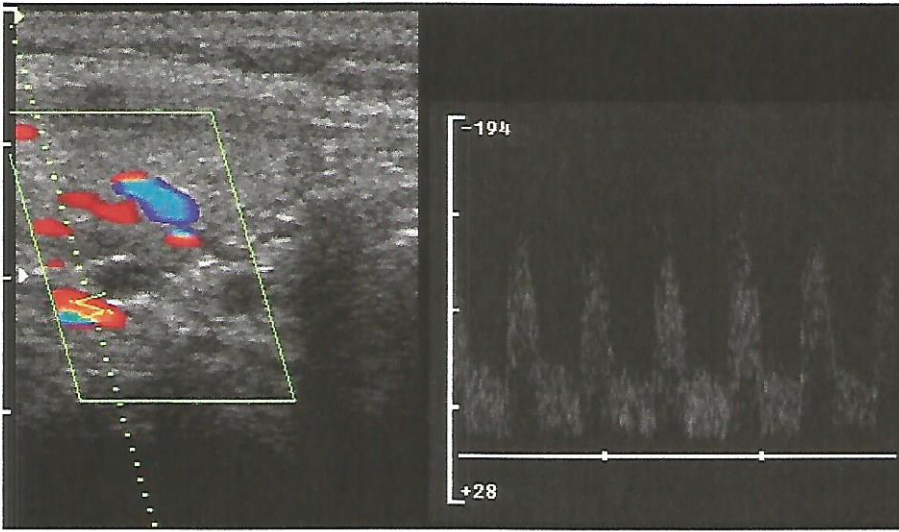
OLGU ÖRNEKLERİ



A.

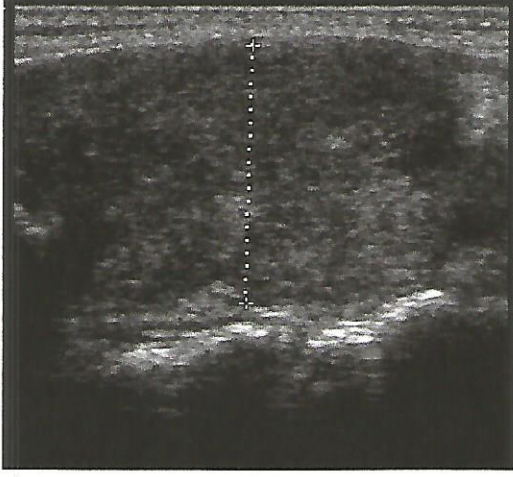


B.

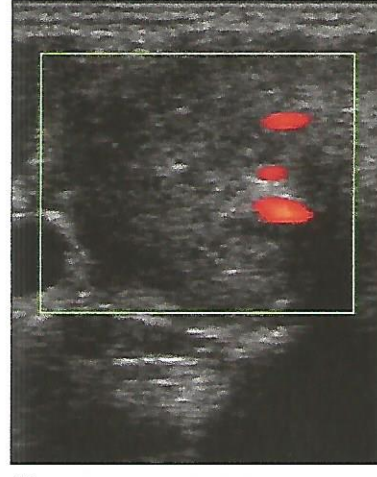


C.

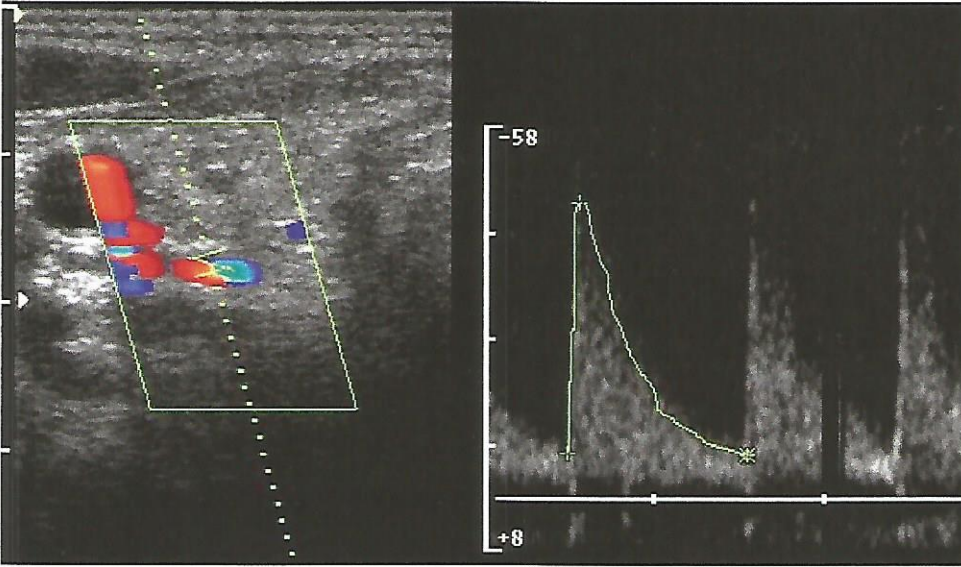
Resim 5: Sağ tiroid lobunun longitudinal olarak elde olunan B-Mode US tetkikinde (A), tiroid zemin parankim ekojenitesinin nisbeten normal olduğu, ancak psödonodüler görünümün hakim olduğu izlenmektedir. Olgunun aksiyel düzlemde elde olunan renkli Doppler US görüntüsünde (B), grade III renk kodlanması izlenmektedir. Aynı olgunun İTA'dan yapılan spektral analizinde (C), 144 cm/sn dek ulaşan sistolik akım hızları dikkati çekmektedir.



A.

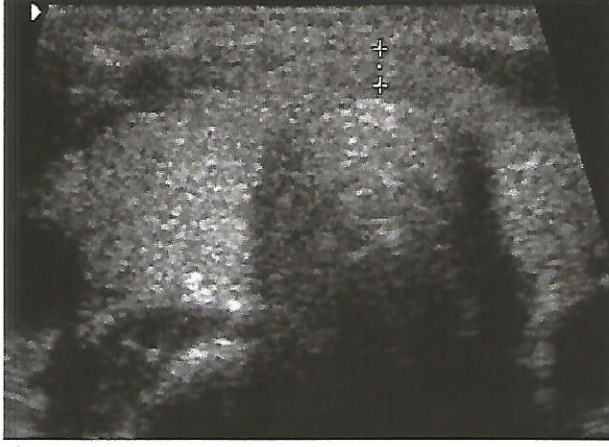


B.

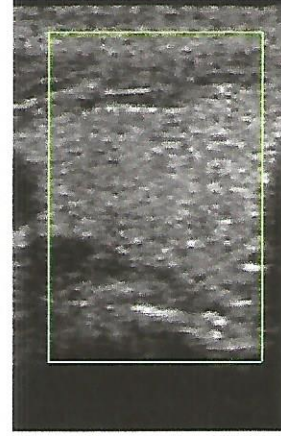


C.

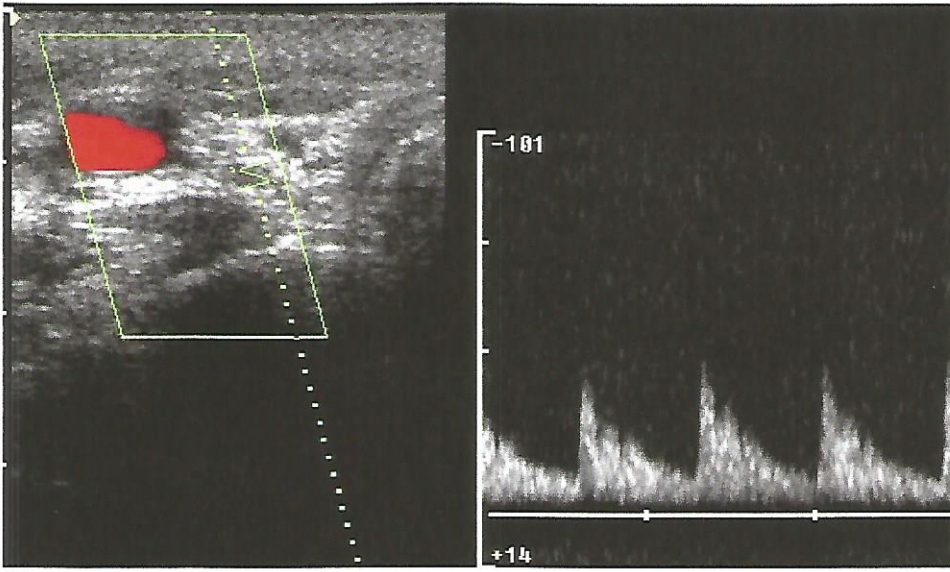
Resim 6: Klinik olarak hipertiroidisi bulunan Hashimoto olgusunun sağ lobuna yönelik yapılan longitudinal düzlendeki B-Mode US tetkikinde (A), glandın normalden bir miktar büyük olduğu, zemin parenkim ekojenitesinin normale göre bir miktar azaldığı ve inhomojen olduğu dikkati çekmektedir. Yine bu olguda psödonodüler patern tabloya eşlik etmektedir. Aynı olguda sağ loba yönelik aksiyel düzlemde elde olunan renkli Doppler US görüntüsünde (B), normalden az sayıdaki vasküler kodlanmanın varlığı dikkati çekmektedir. Aynı olgunun İTA'dan yapılan spektral analizinde (C), pik sistolik hız 45 cm/sn ölçülmüştür.



A.



B.



C.

Resim 7: Klinik olarak hipotiroidisi bulunan ve Hashimoto tanısı alan olgunun yapılan B_Mode US tetkikinde (A), tiroid glandının normal görünüm özelliklerine sahip olduğu dikkati çekmektedir. Olgunun sağ loba yönelik aksiyel düzlemde elde olunan renkli Doppler US görüntüsünde (B), örnekleme hacmi içerisinde hiç vasküler yapı kodlanmaması dikkat çekicidir. Olgunun spektral analizinde (C), İTA içerisinde renk kodlanması olmamakla birlikte, pik sistolik hızı oldukça düşük, arteriyel formda akım izlenmektedir. Pik sistolik hız 40 cm/sn olarak ölçülmüştür.

BULGULAR

Olgulara ait tüm veriler tablo 4 verilmiştir.

Tablo 4: Olgulara ait bulgular

	Tanı	Fonksiyonel durum	Hacim cm3	Derece	Tiroid içi Rİ	İTA Vmax cm/sn	CCA Vmax cm/sn	İTA/CCA
Olgu 1	Graves	Hipertiroidi	50	3	0.65	99	118	0.84
Olgu 2	Hashimato	Hipotiroidi	8	0	0.55	46	85	0.54
Olgu 3	Hashimato	Hipotiroidi	45	0	0.53	30	80	0.37
Olgu 4	Graves	Hipertiroidi	13	1	0.65	75	108	0.70
Olgu 5	Hashimato	Hipotiroidi	10.5	2	0.60	69	76	0.91
Olgu 6	Graves	Hipertiroidi	15	3	0.68	117	70	1.67
Olgu 7	Hashimato	Hipotiroidi	14	1	0.66	60	93	0.64
Olgu 8	Hashimato	Hipotiroidi	10	1	0.61	49	87	0.56
Olgu 9	Hashimato	Hipertiroidi	14	1	0.56	76	125	0.61
Olgu 10	Graves	Hipertiroidi	24	3	0.75	127	120	1.06
Olgu 11	Hashimato	Hipotiroidi	20	1	0.70	71	61	1.16
Olgu 12	Hashimato	Hipotiroidi	4.5	0	0.54	40	69	0.58
Olgu 13	Graves	Hipertiroidi	16	3	0.67	144	112	1.28
Olgu 14	Hashimato	Hipotiroidi	12.5	2	0.46	38	107	0.35
Olgu 15	Hashimato	Hipotiroidi	7.5	1	0.65	47	59	0.80
Olgu 16	Hashimato	Hipertiroidi	8.5	1	0.62	55	90	0.61
Olgu 17	Hashimato	Hipotiroidi	7.5	1	0.65	52	81	0.64
Olgu 18	Hashimato	Hipotiroidi	12	0	0.53	48	49	0.98
Olgu 19	Hashimato	Hipotiroidi	11.5	1	0.81	81	109	0.74
Olgu 20	Hashimato	Hipotiroidi	6	1	0.62	31	66	0.47
Olgu 21	Hashimato	Hipertiroidi	9.5	0	0.64	38	114	0.33
Olgu 22	Hashimato	Hipotiroidi	6.5	1	0.61	35	71	0.49
Olgu 23	Hashimato	Hipertiroidi	23	1	0.92	46	106	0.43
Olgu 24	Graves	Hipertiroidi	16	2	0.63	103	108	0.95

24 olgunun sadece 2'sinde bez ekojenitesi normal olarak değerlendirildi. Bu 2 olgu da Hashimoto idi. Diğer 22 olguda bez ekojenitesi heterojen olarak izlendi. Psödonodüler görünüm 18 Hashimoto olgusunun 13'ünde ve 6 Graves olgusunun ise 5'inde saptandı. İncelenen 24 Hashimoto ve Graves olgusunun 4'ünde nodül/nodüller saptandı. Graves'li bir olguda, sağ lobda 7 mm boyutlarında hipoekoik bir nodül izlendi (Olgu 24). Hashimoto'lu olguların birisinde (Olgu 7) her iki tiroid lobunda multiple nodüller, diğer bir Hashimoto olgusunda (Olgu 21) sağ lobta 19 mm boyutlarında, heterojen-hiperekojen bir nodül ve son olarak yine bir Hashimoto olgusunda (Olgu 23) sağ lobta 8 ve 12 mm boyutlarında iki adet hipoekoik nodül belirlendi.

Tiroid bezinin toplam hacmi, Graves olgularında 22.3 cm³ (13-50 cm³), hipertiroidik Hashimoto olgularında 13.5 cm³ (8.5-23 cm³) ve hipotiroidik Hashimoto olgularında 9.6 cm³ (4.5-20.cm³) olarak bulundu (Tablo 5).

Tablo 5: Tiroid bezi toplam hacmi

	Tiroid hacmi (cm ³)
Graves	22.3 (13-50)
Hashimoto	
Hipertiroidi	13.5 (8.5-23)
Hipotiroidi	9.6 (4.5-20)

Olguların renkli doppler US paterni incelendiğinde, Graves hastalığı bulunan 6 olgunun 4'ünde derece III, birinde derece II ve diğerinde de derece I patern saptandı. Hipertiroidili 4 Hashimoto olgusunun ise 3'ünde derece I ve diğerinde de derece 0 patern izlendi. Hipotiroidili 14 Hashimoto olgusunun 2'sinde derece II, 8'inde derece I ve 4'ünde derece 0 patern belirlendi (tablo 6).

Tablo 6: Olguların renkli doppler paternleri

	Grade			
	0	I	II	III
Graves		1	1	4
Hashimoto				
Hipertiroidi	1	3		
Hipotiroidi	4	8	2	

Graves'li ve tüm Hashimato'lu olgular İTA pik sistolik hızlar açısından karşılaştırıldıklarında: Graves'li olguların İTA Vmax ortalama değerleri 116.3 cm/sn (75-144 cm/sn), Hashimato'lu tüm olguların ise İTA V max ortalama değerleri 51.2 cm/sn (38-81 cm/sn) olarak saptandı. Böylece Hashimato'lu olgularda İTA V max ölçüm değerleri, Graves'li olgulardan anlamlı derecede düşük olarak bulundu (p:0.028, z:2.201). İTA V max, hipertiroidili Hashimato olgularında ortalama 53.7 cm/sn (38-76 cm/sn) olarak ölçüldü. Graves'li olguların, sadece hipertiroidili Hashimato olguları ile İTA V max açısından karşılaştırılmasında ise, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p:0.068, z:1.826) (Tablo 7).

Tablo 7: İTA V max ortalamaları

	İTA V max (cm/sn)
Graves	116.3 (75-144)
Hashimato	
Hipertiroidi	53.7 (38-76)
Hipotiroidi	50.5 (30-81)

Tüm hipertiroidililer ile hipotiroidililerin İTA Vmax açısından karşılaştırılmasında ise, hipotiroidililerde akım hızının (Vmax) anlamlı ölçüde düşük olduğu saptandı (p:0.028, Z:2.201).

İTA/CCA oranı Graves olgularında ortalama 1.08, hipertiroidili Hashimato olgularında 0.49 ve hipotiroidili Hashimato olgularında ise 0.60 olarak hesaplandı (Tablo 8). Bu oran tüm Hashimato'lu olgular gözönüne alındığında (0.57), Graves'li olgulara göre anlamlı olarak düşüktü (p:0.028, z:2.201). Fakat yine aynı oran açısından Graves'li olgular ile hipertiroidili Hashimato olguları arasında anlamlı bir fark bulunamadı (p:0.068, z:1.826).

Tablo 8: İTA/CCA oranları

	İTA/CCA oranı
Graves	1.08
Hashimato	
Hipertiroidi	0.49
Hipotiroidi	0.60

Rİ değerleri incelendiğinde, Graves olgularında Rİ 0.67, hipertiroidili Hashimoto olgularında 0.68 ve hipotiroidili Hashimoto olgularında ise 0.60 olarak ölçüldü (Tablo 9). Böylece Graves'li ve hipertiroidili Hashimoto olgularının Rİ değerleri birbirine çok yakın olarak belirlendi. İstatistiksel incelemede de bu iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (p:0.715, z:0.365). Fakat tüm hipotiroidili olguların hipertiroidili olgular ile karşılaştırılmasında, Rİ değerleri, daha düşük olarak bulundu (p:0.028, z:2.201).

Tablo 9: Rİ ortalamaları

	Ortalama Rİ
Graves	0.67
Hashimoto	
Hipertiroidi	0.68
Hipotiroidi	0.60

TARTIŞMA

Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi gibi antiteler çoğu zaman benzer B-Mode ultrasonografik bulgular gösterirler. Bu nedenle sadece B-Mode US ile bu grup hastalıkları birbirinden ayırtmak hemen hemen olanaksızdır. Bununla birlikte bez boyutlarının göreceli büyüklüğü, klinik hipertiroidi ile birlikte Graves hastalığını düşündürebilir. Fakat Hashimoto olgularının da benzer bulgular ile karşımıza çıkabileceği unutulmamalıdır. Graves'li olguların Hashimoto'lulardan ayırdedilmesi, tedavilerindeki farklılık nedeni ile önemlidir. Graves'li olgulara antitiroid ajanlardan, radyoiyot ve hatta cerrahiye kadar uzanan bir tedavi spektrumu uygulanırken, Hashimoto'lu olgular hipertiroidik dönemlerinde β -blokör ile izlenmektedirler. Çünkü hastalık süresinde bu olgular hep hipertiroidi dönemlerinde kalmazlar ve sonuçta hipotiroidiye doğru progresyon gösterirler (14).

Hem Graves hastalığı, hem de Hashimoto tiroiditi otoimmün hastalıklar olmalarına rağmen, fizyopatolojik süreçleri farklılıklar göstermektedir. Hashimoto olgularında antitiroglobulin ve antimikrozomal antikorlar ile hücre aracılı bir inflamatuvar süreç gelişirken, Graves olgularında TSH reseptörlerine karşı gelişmiş uyarıcı antikorlar nedeni ile bezde büyüme, vaskülaritede artma ve hiperplazik bir süreç gelişir (13).

US tiroid bezinin anatomik yapısını göstermede oldukça duyarlıdır. Fakat bu görüntüleme yöntemi ile tiroid bezi fonksiyonları hakkında bilgi edinilemez. Sintigrafik incelemeler ile tiroid bezi fonksiyonları hakkında bilgi edinilirken, anatomik detay hakkındaki bilgiler sınırlıdır (2). Doppler ve B-Mode US'un birlikte kullanılması ile, hem tiroid bezinin anatomik yapısı, hem de bezin fonksiyonel durumu hakkında nitel ve nicel bilgiler edinilebilir (2,9,10,11,26).

Tiroid bezindeki artmış vaskülarizasyon Doppler US ile rahatlıkla gösterilebilir. Graves'li olguların Doppler ile incelenmesi sırasında renk örnekleme hacmi, yaygın vaskülarizasyon artımı nedeniyle neredeyse tamamen dolmaktadır. Vaskülarizasyondaki bu ileri derece artış Tiroid İnferno (3) olarak adlandırılmakta olup, bu Graves Hastalığına özgü bir durumdur. Tiroid inferno durumu her Graves olgusunda gözlenmese de, orta ya da ileri derecede vaskülarizasyon artımı, hemen her olguda izlenmektedir (9).

Bu çalışmada, renk kodlama ile yapılan değerlendirmede, Graves'li 6 olgunun 4'ünde derece III ve 2'sinde derece II patern izlenirken, Hashimoto'lu olgularda derece 0 ile II arası paternler saptandı. Tiroid bezindeki renk kodlama paternine bakarak Graves olgularının güvenilir olarak tanınması olası görünmemektedir. Ancak bunu destekleyebilecek başkaca bulgular mevcut ise, renkli Doppler ultrasonografi paterni derece III olan olgularda Graves düşünülmelidir.

Castagnone ve arkadaşları, Graves'li 56 olgu ile yaptıkları bir araştırmada, antitiroid tedavi ardından tiroid içi vaskülaritede azalma olduğunu gözlemlemişlerdir. Tedavi kesilip relaps geliştiğinde, vaskülarite tekrar artmıştır (11). Çalışmada vaskülarizasyon santimetrekaredeki damar sayısı saptanarak objektif olarak yapılmıştır. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar renkli Doppler US'un sadece tanı aşamasında değil, tedaviye cevap ve hatta relaps değerlendirilmesinde bile etkin bir şekilde kullanılabileceğini göstermiştir.

Literatürde İTA pik sistolik hız ölçümlerinin, özellikle Graves'li olguların, diğer otoimmün tiroiditli olgulardan ayırdilmesinde önemli bir araç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (9,10). Caruso ve ark. 31 olgu ile yaptıkları bir çalışmada, Graves'li olgulardaki pik sistolik hız ölçümlerinin daima 150 cm/sn'den yüksek olduğunu, subklinik hipotiroidili otoimmün tiroidit olgularında ise bu değer asla 65 cm/sn hızı aşmadığını ileri sürmüşlerdir (10). İTA'daki pik sistolik hız ölçümlerinin Graves'li olgularda, diğer otoimmün tiroidit olgularından daha yüksek olmasının nedeni ise, TSH reseptörlerine karşı oluşan antikörler olarak kabul edilmiştir. TSHoma gibi yüksek TSH düzeylerine bağlı hipertiroidi durumlarında da İTA pik sistolik hız ölçümleri, Graves olgularına benzer şekilde yüksektir (9).

Bizim çalışmamızda da Gravesli olgularda, İTA'dan ölçülen ortalama pik sistolik hız değerleri (116.3 cm/sn), tüm Hashimoto'lu olgularda ölçülenlerden (51.2 cm/sn) anlamlı ölçüde yüksek bulundu. Graves'li olgularda İTA pik sistolik hızı, hipertiroidili Hashimoto olgularından (53.7 cm/sn) yaklaşık 2 kat daha yüksekti. Ancak bunlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunun, "p" değerinin 0.05'e yakın olması da gözönüne alındığında, hipertiroidili olgu sayısının yetersizliğine (n:4) bağlı olduğu düşünüldü. Graves'li olgulardaki İTA pik sistolik hız ölçümleri, bir olgu dışında, 100 cm/sn veya daha yüksek bulunurken, hipertiroidililer dahil olmak üzere Hashimoto olgularında, İTA'da ölçülen en yüksek pik sistolik hız 81 cm/sn oldu.

Rİ değerleri incelendiğinde, Graves'li olgular ile hipertiroidili Hashimoto olguları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak Graves'li olguların, tüm Hashimoto'lu olgular ile karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. Fakat, gruplar arasında anlamlı fark olmasına rağmen, ölçüm değerlerinin birbirine yakın bulunması nedeniyle bu parametrenin güvenilirliği için geniş olgu serilerine gereksinim olduğu sonucuna varıldı.

Bu çalışmadaki amaçlardan biri de, İTA'daki akım hızı artışının miktarını ölçmektir. Bu parametre daha önce literatürde tanımlanmamıştı. Bu amaçla her olgudaki İTA pik sistolik hızı, ile aynı seviyedeki a. karotis kommünis'deki pik sistolik hıza oranlandı. Çalışmamızda Graves'li olgularda bu oran ortalama 1.08 bulundu. Aynı oran Hashimoto'lu olgularda ortalama 0.57 olarak saptandı ve bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Fakat Graves olguları ile hipertiroidili Hashimoto olgularının karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunmadı. Bu da yine "p" değerinin 0.05'e yakın olması nedeni ile olgu sayısının yetersizliğine bağlandı. İTA/CCA oranının 1.00 veya daha yüksek olmasının Graves hastalığını güçlü bir şekilde düşündürmesi gerektiği sonucuna varıldı.

Sonuç olarak; hem renkli Doppler ultrasonografi paterni ile nicel değerlendirme, hem de İTA pik sistolik hız ölçümü ile nitel değerlendirme, Graves'li olguların, Hashimoto olgularından ayırılmasında oldukça başarılı görünmektedir. Non-invazif olması, sık tekrarlanabilirliği, radyasyon ve/veya radyonüklid gerektirmemesi yöntemin üstünlükleridir. İncelemenin 20 dakika gibi kısa bir sürede bitirilmesi, olguların daha hızlı tanı almasına ve tedavisine daha hızlı başlanmasına olanak tanımaktadır.

ÖZET

Amaç: Graves'li olguları Hashimoto olgularından ayırtetmede, a. tiroidea inferior Vmax ölçümlerinin ve İTA/CCA oranlarının kullanılabilirliği test etmek.

Gereç ve yöntem: Klinik ve laboratuvar bulguları ile Graves (n=6) ve Hashimoto (n=18) tanısı alan toplam 24 olguya puls ve renkli Doppler US tetkikleri yapıldı. Her olgunun İTA ve CCA pik sistolik hızları ölçüldü ve bu ölçümlerden İTA/CCA oranı hesaplandı. Ayrıca her olgunun tiroid parankiminden renk örnekleme yapıldı.

Bulgular: Graves'li olgularda en sık izlenen renk paterni grade III iken, Hashimoto'lu olgularda bu patern grade 0 ve I idi. Hashimoto'lu olgularda İTA Vmax ölçüm değeri (ortalama 51.2 cm/sn) Graves'li olgulara göre (ortalama 116.3 cm/sn) anlamlı derecede düşüktü. Yine İTA/CCA oranı Hashimoto'lu olgularda (0.57) Graves'li olgulardan (1.08) anlamlı derecede düşük olarak saptandı.

Tartışma: B-Mode US'a ek olarak yapılacak, renkli Doppler ultrasonografi paterni ve İTA pik sistolik hız ölçümleri, Graves'li olguların, Hashimoto olgularından ayırdedilmesinde oldukça başarılı görünmektedir. İTA/CCA oranları arasında iki grup arasında istatistiksel fark vardır. Fakat hipertiroidili Hashimoto olguları ile Graves olguları arasında arada büyük bir oran farkı bulunsada istatistiksel fark saptanmamıştır. Bunun geniş seriler ile çalışılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ingbar SH, Braverman LE: Werner's: Thyroid: A Fundamental and Clinical Text (ed 5). Philadelphia, JB Lippincott, 1986: 576
2. Clark KJ, Cronan JJ ve Scola FH: Color Doppler sonography: Anatomic and physiologic assesment of the thyroid. J Clin Ultrasound 1995; 23:215-223
3. Ralls PW, Mayakawa DS, Lee KP ve ark: Color-flow Doppler in Graves disease: "thyroid inferno." AJR 1988; 150:781-784
4. Lagalla R, Caruso G, Novara V ve ark: Eco color Doppler nella patologia tiroidea. Radiol Med 1993; 85:109-113
5. Fobbe F, Finche R, Reichenstein E ve ark: Appearance of thyroid disease using colour coded duplex sonography. Eur J Radiol 1989; 9:29-31
6. Heart Journal DeGroot Wj & Leonard JJ. Hiperthyroidism as a high cardiac output state. American 1970; 79:265-272
7. Ladenson PW. Recognition and management of cardiovascular disease related to thyroid disfunction. American Journal of Medicine 1990; 88:638-641
8. Tonacchera M, Van Sande J, Parma J ve ark. TSH receptor and disease. Clinical Endocrinology 1996; 44:621-633
9. Bogazzi F, BartalenaL, Brogioni S ve ark. Thyroid vascularity and blood flow are not dependent on serum thyroid hormone levels: studies in vivo by color flow Doppler sonography. Eur J Endocrinol 1999; 140:452-456
10. Caruso G, Attard M, Caronia A ve ark. Color Doppler measurement of the blood flow in the inferior thyroid artery in patient with autoimmune thyroid disease. Eur J Radiol 2000 Oct; 36(1):5-10

11. Castagnone D, Rivolta R, Rescalli S ve ark: Color Doppler sonography in Graves disease: Value in assessing activity of disease and predicting outcome. *AJR* 1996; 166:203-207
12. Williams PL: *Gray's Anatomy*. 39. ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1995:1891-7
13. Guyton AC: *Textbook of Medical Physiology*. 9. ed. Saunders: Phyladelphia, 1996:945-956
14. Wilson JD, Foster DW: *Williams Textbook of Endocrinology*. 8. ed. Saunders: Phyladelphia, 1992:374-480
15. Wollf J: Physiological aspect of iodine excess in relation to radiation protection. *J Mol Med* 1980; 4:151-165
16. Michalkiewicz M, Huffman LJ, Connors JM: Alteration in thyroid blood flow induced by varying levels of iodine intake in the rat. *Endocrinology* 1989; 125:44-60
17. Larsen PR: Salicylate-induced increases in free triiodothyronin (T3) in human serum: evidence of inhibition of T3 binding to thyroxine-binding globulin and thyroxine binding prealbumine. *J Clin Invest* 1972; 51:1125-1134
18. Drucker D, Eggo MC, Salit IE ve ark: Ethionamide-induced goitrous hypothyroidism. *Ann Intern Med*, 1984; 100-837-839
19. Ermans AM: Goitrogens of vegetable origin as possible aetiological factors in endemic goiter. *Ann Endocrinol*, 1981; 42:435-438
20. Morlev JE: Endocrine control of thyrotropin secretion. *Endocr Rev*, 1981; 2:396-436
21. Pekonen F, Alftan H, Stenman U ve ark: Human chorionic gonadotropin (HCG) and thyroid function in early human pregnancy: circadian variation and evidence for intrinsic thyrotropic activity in HCG. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988; 66:853-856

22. Hershman JM , Lee H, Sugawara M ve ark: Human chorionic gonadotropin stimulates iodide uptake, adenylate cyclase and DNA synthesis in cultured rat thyroid cells. J Clin Endocrinol Metab, 1988; 67:74-79
23. Yoshikawa N, Nishikawa M, Horimoto M ve ark: Thyroid-stimulating activity in sera of normal pregnant women. J Clin Endocrinol Metab, 1989; 69:891-895
24. Ingbar SH: The influence of aging on human thyroid hormone economy. In: Greenblatt R, ed Geriatric Endocrinology. New York: Raven, 1978:13-32
25. Danforth E Jr, Horton ES, O'Connell M ve ark: Dietary induced alteration in thyroid hormone metabolism during overnutrition. J Clin Invest, 1979; 64:1336-1347
26. Hiromatsu Y, Ishibashi M, Miyake I ve ark: Color Doppler ultrasonography in patients with subacute thyroiditis. Thyroid, 1999; 9(12):1189-93
27. Tuncel E, Adapınar B: Doppler US fiziği. V. Ulusal Ultrasonografi Kongresi Doppler kurs kitabı, Bursa 1995;1-13
28. Aytaçlar S: Doppler: Temel fizik prensipler, teknik gelişmeler, artefaktlar. XVII. Türk Radyoloji Kongresi Renkli Doppler US Kitabı, İstanbul 2000; 5-20