



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ NÜKLEER TIP ANA BİLİM DALI

**OTOİMMÜN TİROİD HASTALIKLARINDA TİROİD
SİNTEGRAFİK BULGULARI İLE ARFI-ELASTOGRAFİK
BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. İlhan SEZGİN
UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2016



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ NÜKLEER TIP ANA BİLİM DALI

**OTOİMMÜN TİROİD HASTALIKLARINDA TİROİD
SİNTEZ GRAFİK BULGULARI İLE ARFI-ELASTOGRAFİK
BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. İlhan SEZGİN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Bekir TALDEMİR

DİYARBAKIR-2016

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim sürecinde destek, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, başta Anabilim Dalı Başkanı hocam Prof. Dr. Halil KAYA'ya

Benden destek ve bilgilerini esirgemeyen bölüm hocalarım Doç. Dr. Zeki DOSTBİL, Yrd. Doç. Dr. Ayten GEZİK ve tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Bekir TALDEMİR'e

Ayrıca tezime katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Cihad HAMİDİ, Yrd. Doç. Dr. Faruk KILINÇ, Ast. Dr. Mahmut ÇORAPLI ve istatistik hesaplamalarında yardımcı olan Prof. Dr. Ömer SATICI'ya öya canı gönülden teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük emeği geçen aileme sabır ve desteklerinden dolayı sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Diyarbakır-2016

Dr. İlhan SEZGİN

ÖZET

Otoimmün tiroid hastalıkları toplumda sık görülmekte ve çoğunlukla benzer klinik ve laboratuvar tablolarla ortaya çıkmaktadır. Otoimmün tiroid hastalıklarının tanesi ve takibinde tiroid sintigrafisi sık kullanılan bir görüntüleme yöntemi olup, kantitatif değerlendirmeye de olanak sağlamaktadır. ARFI (Acoustic radiation force impulse) elastografi ise ses dalgasının dokuda yayılma hızının göz önüne alarak doku sertliğinin kantitatif olarak ölçülebilesine olanak sağlayan yeni bir USG (ultrasonografi) modalitesidir.

Bu çalışmada amaçımız; tiroid bezinden elde edilen ARFI elastografik ve sintigrafik kantitatif verileri karşılaştırmak ve ARFI elastografik ölçümlerin otoimmün tiroid hastalıklarının tanesindeki diagnostik etkinliğini değerlendirmektir.

Çalışmaya 24 Graves hastası, 15 Hashimoto hastası ve 22 kontrol vakası olmak üzere toplam 61 (41 kadın; 20 erkek) kişi dahil ettik. Hastaların yaşı ortalaması 33.9 ± 10.9 yaş idi. Tiroid bezlerinde nodül bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tc 99m Perketat ile tiroid uptake yapıldı ve ARFI elastografi ile tiroid bezinin ortalama elastografi skoru belirlendi. Her iki hasta grubunun bulguları kontrol grubu ve birbirleri ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Tiroid uptake testi için; iki hasta grubu arasında ($p < 0.001$) ve her iki hasta grubu ile kontrol grubu arasında (Hashimoto grubu için $p < 0.001$; Graves için $p < 0.001$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Ancak ARFI yöntemi için; iki hasta grubu arasında ($p: 0.336$) ve her iki hasta grubu ile kontrol grubu arasında (Hashimoto grubu için $p: 0.14$, Graves için $p: 0.08$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Tc 99m Perketat uptake değerleri ve ARFI değerleri arasında zayıf düzeyli korelasyon saptandı ($p: 0.048$, $r: 0.255$).

Sonuç olarak, otoimmün tiroid hastalıklarının tanesinde; tiroid sintigrafisi ve tiroid uptake verileri oldukça değerli olup, ARFI-elastosonografik ölçümlerin bu sintigrafik verilerin yerini alması pek mümkün görünmemektedir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Tiroid sintigrafisi, Tiroid uptake, ARFI, Graves hastalığı, Hashimoto hastalığı

ABSTRACT:

Autoimmune thyroid diseases are common in the population and are often present with similar clinical and laboratory findings. Thyroid scintigraphy is an imaging technique commonly used in the diagnosis and follow of autoimmune thyroid diseases and it allows the quantitative evaluation. ARFI (Acoustic radiation force impulse) elastography is a new ultrasound modality, which can measure and allows the quantification of tissue stiffness considering the speed of sound wave propagation in the tissue.

In this study, our aim is to compare the ARFI elastographic and scintigraphic quantitative data obtained from the thyroid gland and to evaluate the diagnostic value of ARFI elastographic measurements in the autoimmune thyroid diseases.

We included in the study a total of 61 patients (41 women, 20 men) including 24 Graves disease, 15 Hashimoto disease and 22 control subjects. The mean age of patients was 33.9 ± 10.9 years. Patients with thyroid nodules were not included in the study. Thyroid uptake was performed with Tc 99m pertechnetate and the elastosonography score of the thyroid gland was determined with ARFI elastosonography. The findings of both disease groups were statistically compared with each other and the findings of the control group.

For thyroid uptake test; a statistically significant difference was found between the two disease groups ($p < 0.001$) and between the each disease and the control group ($p < 0.001$ for Hashimoto group, $p < 0.001$ for Graves group). However, for ARFI method; a statistically significant difference was not found between the two disease groups ($p: 0.336$) and between each disease and the control group ($p: 0.14$ for Hashimoto group, $p: 0.08$ for Graves group). A weak correlation was found between the thyroid uptake values and ARFI scores ($p: 0.048$, $r: 0.255$).

As a result, the thyroid scan and thyroid uptake measurements are extremely valuable in the diagnosis of the autoimmune thyroid diseases and ARFI elastosonographic measurements do not seem to replace the scintigraphic data.

KEYWORDS: Thyroid scintigraphy, thyroid uptake, ARFI, Graves' disease, Hashimoto disease

KİÇİK İÇERİKLER

Sayfalar

Önsöz	1
Özet	2
Abstract	3
İçindekiler	4
Kısaltmalar	5
Tablo Dizini	6
Şekiller Dizini	7
1. Giriş ve Amaç	8
2. Genel Bilgiler	9
2.1. Tiroid Bezinin Genel Değerlendirilmesi	10
2.1.1. Embriyoloji	11
2.1.2. Anatomi	12
2.1.3. Histoloji	13
2.2. Fizyoloji ve İyot Metabolizması	14
2.2.1. Genel bakış	15
2.2.2. İyot alımı	16
2.2.3. Tiroid hücrelerindeki iyot metabolizması	17
2.2.4. İyodun oksidasyon ve organifikasyonu	18
2.2.5. İyodotironin sentezi	19
2.2.6. Tiroid hormonlarının depolanması ve salgılanması	20
2.2.7. TSH'nin rolü ve mekanizması	21
2.3. Tiroid Hormonlarının Periferik Dokulardaki Etkisi	22
2.3.1. Tiroid hormonlarının plazmada taşınması	23
2.3.2. Serbest tiroid hormonlarının metabolizması	24
2.4. Tiroid fonksiyonlarının regülasyonu	25
2.4.1. Hipotalamus hipofiz tiroid eksen	26
2.5. Tiroid Bezinin Fizik Muayenesi	27
2.6. Tiroid Hastalıklarında Laboratuvar	28
2.7. Tiroid Hastalıklarında Sintigrafik ve Ultrasonografik Görüntüleme	29

2.7.1. Tiroid Sintigrafisi	...19
2.7.2. Tiroid Uptake Çalışması	..23
2.7.3. Tiroid Ultrasonografisi	...24
2.7.4. ARFI-Elastografi	..25
2.8. Tiroiditler	26
2.8.1. Akut Tiroidit	...26
2.8.2. Subakut Tiroidit	..26
2.8.3. Sessiz Tiroidit	..27
2.8.4. Hashimoto Hastalığı	27
2.8.5. Graves Hastalığı	..29
3. Materyal ve Metot	...31
4. Bulgular	..35
5. Tartışma ve Sonuç	..39
6. Kaynaklar	...44

KISALTMALAR

RAIU	: Radyoaktif İyot Uptake
USG	: Ultrasonografi
ARFI	: Acoustic Radiation Force Impulse
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
NIS	: Sodium-iodine symporter
TPO	: Tiroid Peroksidaz
Tg	: Tiroglobulin
MIT	: Monoiyodotirozin
DIT	: Diiodotirozin
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
TTF	: Tiroid Transkripsiyon Faktör
TSHR	: TSH reseptörleri
TSAb	: Tiroid Stimulan Antikor
TBAb	: Tiroid Blokan Antikor
TBG	: Tiroksin Bağlayıcı Globulin
LH	: Lüteinleştirici Hormon
FHS	: Folliküler Stimulan Hormon
hCG	: Human Koryonik Gonadotropin
TRH	: Tirotropin Salgılatıcı Hormon
HLA	: Human Lökosit Antijen
ROI	: Region Of Interest: İlgili Alan

TABLO DİKİKİ

Sayfalar

Tablo 1: Bazı Durumlarda Tiroid Otoantikorlarının Görülme Yüzdeleri 18

Tablo 2: Graves, Hashimoto ve Kontrol Grubunun Ortalama Yaşı, ARFI ve Tc 99m Uptake Değerleri... 35



İLEKİLLER DİZİNİ

Sayfalar

- İlekil 1:** Tiroid Uptake Çalışmasında Her İki Tiroid Lobu ve Geriplan Aktivite için İlgili Alan Çizimi. 32
- İlekil 2:** Tiroid parankimine konulan ROI ve ARFI değerlerinin elde edilmesi. 33
- İlekil 3:** Kontrol, Graves ve Hashimoto Grubunun Tc 99m Uptake Dağılımı Grafiği.....36
- İlekil 4.** Kontrol, Graves ve Hashimoto Grubunun ARFI Değerlerinin Dağılımı Grafiği. 37
- İlekil-5:** Tc 99m Perteknetat Uptake Değeri ve ARFI Elastografi Değerleri Arasındaki Korelasyonun Grafiği. 38

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Otoimmün tiroid hastalıkları popülasyonda sık görülmektedir ve bu hastalıkların ayırtıcı tanısında tiroid sintigrafisi ve tiroid uptake testi rutinde başvurulan en önemli tanı yöntemlerindendir.

I-131 ve I-123 ile yapılan tiroid uptake çalışmalarında otoimmün tiroiditlerin ayırtıcı tanısındaki başarı ile literatürdeki yerini almıştır (1-6). Tc 99m Perteknetat ile yapılan tiroid uptake çalışmaları ve radyoaktif iyot ile yapılan çalışmalar arasında yüksek derecede korelasyon izlenmiştir (7-9). Tc 99m Perteknetatın ucuz, kolay elde edilebilir ve kolay uygulanabilir olması radyasyon dozunun düşük olması ve • (beta) ışınlarının olmaması onu radyoaktif iyottan daha cazip hale getirmektedir (9).

Ultrasonografi ise doppler gibi ek modalitelerle birlikte otoimmün tiroid hastalıklarının ayırtıcı tanısına katkıda sunmaktadır. Elastografi, ultrason teknolojisindeki son gelişmelerden olup, doku sertliğini ses dalgaları yöntemi ile kantitatif ve kalitatif olarak ölçmektedir (10). ARFI ise ses dalgasının dokuda yayılma hızı göz önüne alınarak doku sertliğinin kantitatif olarak ölçüldüğü yeni bir USG modalitesidir (11-12).

Literatürde ARFI elastografinin otoimmün tiroiditlere katkısının tanımlayan az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalarda Hashimoto ve Graves hastalıklarında ARFI elastografi skorlarının normal hastalara göre arttığı ancak her iki tiroiditi birbirinden ayırt edemediği izlenmiştir (13-14). Bizim amacımız Hashimoto hastalığı ve Graves hastalığı tanımlamak için hastaların Tc 99m ile tiroid uptake değerlerini ve ARFI elastografi skorlarını normal hasta grupları ve birbirleri ile karşılaştırmak ve bu hastalıkların her iki metotla görüntüleme bulgularını sunmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. TİROİD BEZİ GENEL DEĞERLENDİRME

2.1.1 Embriyoloji

Tiroid bezi embriyolojik olarak primitif mide barsak sisteminin bir uzantıdır. Tiroid bezi 24. günde, orta hatta, primitif farinksin tabanında belirmeye başlar. Bir divertikül şeklinde 1. ve 2. faringeal poğlar arından öne doğru gelişir. Bu divertikül dil köküne açılarak açılır ve foramen çekumu meydana getirir. Divertikülün distal kesimi buradaki hücrelerin çoğalmasyla kapandıktan sonra ventrale ve her iki laterale doğru büyümeye başlar. Tiroid bezinin her iki lobu bu şekilde meydana getirilir. Daha sonra orta hatta alakeya doğru inerek hiyoid kemik ve larinksi oluşturan yapıların önünde pozisyonunu alır (15).

3. faringeal poğun ventral kesimleri timusu dorsal kesimleri inferior paratiroid bezlerini 6. haftadan sonra oluşturmaya başlar. Süperior paratiroid bezleri ise 4. faringeal poğun dorsal kısmından meydana gelir. 4. faringeal poğun ventral kısmı nöral kristadan kökenli hücrelerin katılmasıyla ultimobrankial cisim oluşturur. Ultimobrankial cisim kökenli kalsitonin salgılayan C hücreleri tiroid bezinin alake inili sırasında bezin yapısına katılır (15-17). Eğer medyan tiroid primordiumu kaudale inilini gerçekleştirmezse, dilin posteriorunda tiroid dokusu kalır. Lingual tiroid ad verilen bu durum konjenital hipotiroidi nedenlerindendir.

Tiroid bezinin alake inili 7. haftada olur. Bu evrede tiroid divertikülünün açık kalan kısmından tiroglossal kanal oluşur. Tiroglossal kanal genelde spontan regresyona uğrar. 7. hafta sonunda tiroid bezi son halini almaya başlar. Tiroid bezinin anomalilerinin çoğu bu kritik haftada meydana gelir (15-19).

En sık görülen konjenital tiroid anomalisi tiroglossal duktus kisti olup, orta hatta çokunlukla supra veya infrahiyoid bölgededir ve %1 oranında görülür. Dilin öne doğru çıkarılması ile orta hatta hareket eden kitle görünür. Nadiren tiroglossal duktus kistinden tiroid kanseri de gelişebilir. %80 oranı ile papiller kanser en sık görülen kanser tipidir (20).

Tiroglossal duktus regrese olurken insanların %50'inde piramidal lob olarak kalır. Graves hastalığında, diffüz guatrda ve Hashimoto hastalığında piramidal lob hiperplaziye uğrarsa palpe edilebilir (21).

Embriyolojik gelişim sırasında tiroid bezini geçip alıak inen dokular veya mediastendeki perikard, kalp veya diyafram gibi organlar ektopik tiroid dokusu talyabilir. Nadiren de olsa bu ektopik tiroid dokularından tümör veya kistler meydana gelebilir (22-25).

Tiroid bezi intrauterin hayatta hipotalamus ve hipofizden bağımsız olarak embriyolojik gelişimini tamamlar. Hipotalamus-hipofiz-tiroid aksının olgunlaşması intrauterin dönemde başlayıp, doğumdan sonra 2. ayda tamamlanır (26).

2.1.2 Anatomi

Tiroid bezi krikoid kıkırdakın alt kesiminde, beinci ve altıncı trakea halkaları önünde kelebek İeklinde konumlanır (27). İki lobu bulunur ve insanların yaklaşık % 90'ında bulunan isthmus sağ ve sol lobları birleştirir. Ayrıca insanların % 50-80'inde isthmustan yukarıya doğru uzanan ve tiroglossal kanalın kalıtış piramidal lob bulunur (28). Loblar yaklaşık 40- 45 mm boyunda, 18- 23 mm genişliğinde ve 15- 20 mm kalınlığındadır. Tiroid bezi endokrin bezlerin en büyüğüdür.

Sternokleidomastoid kas ve karotid kıl tü tiroid bezini lateralden sınırlar. Tiroid bezinin yüzeysel ve derin fasyaları vardır. Deri, yüzeysel fasya, derin boyun fasyasının yüzeysel tabakası ve bu tabakanın örttüğü sternokleidomastoid, omohyoid, sternohyoid ve sternothyroid kasları tarafından yüzeyselden derine doğru örtülür. Bezin arka medialinde trakea ve özefagus vardır (29). Tiroid bezinin bağ dokusundan oluşan, bezi saran ve organın stromasına yapan septalar oluşturan gerçek kapsülü vardır. Pretrakeal fasyanın devamı olan bağ dokusu ise yalancı veya cerrahi kapsülünü oluşturur. Cerrahi girişimlerde bu gerçek ve yalancı kapsüller arasından disseksiyon yapılır.

Tiroid bezi, trakeaya Berry Ligamenti (Ligamentum suspensoryum posterior) ile bağlanır. Bu ligament fibröz bir bant olup, yutkunma sırasında tiroid bezinin tiroid kartilajı ile birlikte hareket etmesini sağlar.

Arteria thyroidea superior ve arteria thyroidea inferior, tiroid bezinin başlıca arterleridir. Ayrıca nadir olarak (%1-4) arkus aortadan çıkan ve tiroid bezinin alt

kısmına giren arteria tiroidea ima da bulunur. Bezin ortalama kan akın hızı 5-6 ml/dk'dır. Arteria thyroidea süperior, eksternal karotis arterin dalıdır. Tiroid bezine üst taraftan girerken, nervus laringeus süperiora paralel seyreder. A. thyroidea inferior ise;  ok nlukla trunkus tiroservikalisin dalıdır. Bazen de subklavyan arterden çıkar. Bu arter tiroid bezinin posterolateralinden giriş yaparken iki dalı ile nervus laringeus inferioru çaprazlar.

Tiroid bezinin venleri vena thyroidea süperior, vena thyroidea media ve vena thyroidea inferiorudur. Bezin  st kesiminin drenajını vena thyroidea süperior, lateral kesimlerinin drenajını vena thyroidea media ve alt kesimlerinin drenajını vena thyroidea inferior yapar. Bu venler bezin kapsülü altında zengin bir venöz a  oluşturur. Vena thyroidea süperior, vena thyroidea media internal jugüler vene d k l rl r. Vena thyroidea inferior ise direkt brakiosefalik vene dökülür (30).

Tiroid bezinin lenfatik drenajı tüm yönlere da   r. Kapiller lenfatikler derin anterior boyun lenf d   mlerine (Santral lenf nodları) ve derin lateral boyun lenf zincirlerine ( nternal jugüler grup ve transvers servikal grup) drene olurlar (30). Kapiller lenfatikler bu lenf d   mlerine drene olmadan önce isthmus ve karşı loblar arasında bağlantı yapabilir. Bu nedenle tiroid malignitelerinde tüm lenf nodlarına potansiyel metastazlar olabileceği için teknik olarak tüm lenf nodu metastazları ortadan kald  damaz (31).

Süperior ve orta servikal sempatik gangliyondan çıkan nöronlar tiroid bezinin sempatik innervasyonunu yapar. Nervus vagusun dalları olan süperior laringeal sinir ve inferior laringeal sinirler de parasempatik innervasyonunu yapar. Tiroidektomi sırasında bezin üst kutup damarları ba lan rken nervus laringeus süperiora zarar verilebilir. Bu sinir zarar görürse hastada sıvı gıdaları yutmakta güçlük ve ses modülasyonunda bozulma meydana gelir. Rekürrens sinir ise inferior tiroid arter ba lan rken yaralanabilir. Bu durumda vokal kordlarda paralizi oluşur. Vokal kordlarda bilateral paralizi oluşursa acil trakeostomi yapmak gerekebilir (31). Cerrahi operasyonda tiroid bezinin sinirlerinin dikkatlice ekarte edilmesi bu komplikasyonların önüne geçecektir.

2.1.3 Histoloji

Tiroid dokusu bez içerisinde septalar göndererek lobülasyonlar yapan fibröz bir kapsül ile çevrilidir. Bu lobülasyonlardan her birinde tiroid dokusunun temel yapışını oluşturan folliküller bulunur. Folliküllerde üç tip hücre vardır. A hücreleri (folliküler hücreler) kolloid lümeni ile ilişkili olan hücrelerdir. Normal follikül hücresi olan A hücrelerinin fonksiyonu tiroid stimulan hormon (TSH) etkisiyle tiroid hormonlarının (T3, T4) yapış ve salışınıdır. B hücreleri (Hurthle hücreleri) follikül yapışında az sayıda görülen ikinci grup hücrelerdir ve fonksiyonları bilinmemektedir. B hücresinin en önemli özelliklerinden birisi sitoplazmalarında yüksek miktarda serotonin içermeleridir. TSH reseptörü içeren bu hücre Tg (Tiroglobulin) sentezi de yapabilir. Tiroid bezinin Hurthle hücreli neoplazileri bu gruptan gelir (15). Son olarak bazal membranla ilişkide olan C hücreleri bulunur. C hücreleri bezin üst ve orta kısmının posteriorunda ve lateralinde yer alır. C hücresi TSH'dan bağımsız olarak kalsitonin hormonunun yapış ve salışından sorumludur (15).

A hücreleri histolojik olarak soluk asidofilik boyanır. Ultrastrüktürel olarak fazla miktarda granüler endoplazmik retikulum bulundurur. Sekretuar dönemde, sitoplazmalarında iyi gelişmiş golgi aygıtları ve apikal yüze yakın yerleşmiş bol miktarda lizozom vardır. B hücreleri, A hücrelerine göre yoğun granüler asidofilik sitoplazma içerdiğinden oksifilik hücre adını alır. Bu hücreye Askanazy hücresi veya onkosit adlarıyla verilmektedir. Bu hücre ultrastrüktürel olarak daha büyüktür ve çok sayıda mitokondri içerir. C hücrelerinde amiloid fibriller bulunur.

2.2. FİZYOLOJİK VE İYOT METABOLİZMASI

2.2.1. Genel Bakış

Periferik dokuların ihtiyacını karşılamak için gerekli tiroid hormon miktarının sentezi için iyot gereklidir. NIS (Sodium- İyodine Symporter) sistemi ile iyot, aktif olarak tiroid hücresine alınır. TPO (Tiroid Peroksidaz) enzimi iyodun hücre içinde oksidasyonunu ve kolloid sıvıya alınmasını sağlar. Tg molekülü, tirozil kalıntıları ile iyodu bağlayarak hücrenin kolloide bakan kısmında MIT (Monoiyodotirozin) ve DIT (Diiyodotirozin) yapışını meydana getirir. Bu yapışın oluşumu için H₂O₂ (Hidrojen Peroksit), Duox 1, Duox 2 ve TPO enzimlerine ihtiyaç vardır. TPO; DIT

ve MIT bağlanmalarını katalize ederek T3 veya T4 oluşumunda da görev alır. Kolloid içinde depolanacak tiroid hormonları hücre içine pinositoz yolu ile alınırlar. Hücre içinde spesifik proteazlar ile parçalanarak açığa çıkan T3, T4, DIT ve MIT hücrenin bazal kısmına doğru taşıılırlar. T3 ve T4 kapiller damarlara salınırken, DIT ve MIT halojenazlar ile deiodinize edilirler. Böylece iyodun tekrar kullanıma olanak tanınır. Ayrıca birçok transkripsiyon faktörleri, hormonogenik enzimlerin sentezi için gereklidir. Bunlar TSH yanı sıra NkX2-1 (Ttf-1), Pax8, Foxel (Ttf-2), Foxe2 (HNF-3) molekülleridir (32). Tiroid transkripsiyon faktör 1-2 ve PAX8 gibi tiroid hücrelerine spesifik proteinler, Tg ve TPO genlerini uyarırlar.

2.2.2. İyot Alınması

Yeterli hormon sentezi için gerekli günlük ekzojen iyodun yaklaşık 60-75 mikrogram tiroid dokusuna tutulur. İyot eksikliğinin olmaması için günlük en azından 100 mikrogram iyot alınması gerekir. İyot organizmaya daha çok gastrointestinal sistemle alınmaktadır. Bu miktar günlük 100-500 mcg kadardır. Kandaki iyot havuzunda ortalama 500 mcg iyot bulunur. Bunun 12 mcg örnekleme ile 488 mcg örnekleme ile idrarla atılır. İyodun tiroid bezindeki miktarı ise, 8000 mcg kadar yüksek düzeydedir. Bu durum enerji harcanarak aktif transportla yapılmaktadır. Diğer önemli bir konu da, idrarda atılan iyot miktarının ölçülmesi ile kişilerin son 24 saat içerisinde aldıkları iyodun saptanabilmesidir.

2.2.3. Tiroid Hücrelerindeki İyot Metabolizması

Tiroid hücrendeki iyot konsantrasyonunu, plazma iyot konsantrasyonundan 30- 40 kat kadar oldukça yüksek düzeyde tutan sistem, hücrenin bazolateral kısmında bulunan NIS sistemidir (33). NIS sistemi iyodu, Na/K ATPaz pompasıyla intersitisyel sıvıdan tiroid hücresi içine taşıır. İyot transportu tiroid hücresi bazal membranındaki sodyum gradiente bağlıdır. 2 Na iyonu ile birlikte 1 iyot iyonu hücrenin bazal kısmından içeri girer. Ek olarak iyot transport sistemi TcO₄, ClO₄ ve SCN taşımasını sağlar. Bu maddelerle iyot arasında NIS sistemine taşıma bağlamında yarışır olur. İlk tercih sırası yine iyot moleküllerininidir. Diğerleri ancak fazla miktarlarda bulunduklarında iyotla yarışabilecek şekilde kazanırlar ve iyot bağlanmasını inhibe edebilirler. Örneğin potasyum klorürün iyot tutulumunu inhibe

etmesi gibi (34). Diğer taraftan iyodun NIS sistemine olan affinitesi klorür, bromid ve radyoaktif maddelerden daha yüksektir. Seçicilik sırası ClO_4 , TcO_4 , SCN , I^- , NO_3 ve Brom şeklindedir. NIS geninin transkripsiyonu ve hücre üzerindeki hedef proteinlerin yarıdanma ömrü TSH tarafından arttırılır. NIS genindeki bazı mutasyonların konjenital hipotiroidi ve iyot transport defektleri ile sonuçlandığı birkaç aile tanımlanmıştır. Ayrıca tiroid adenomları ve karsinomlarında NIS ekspresyonunun azaldığı gösteren ve neoplastik hücrelerin düşük iyot tutulumuyla ilişkili olarak soğuk nodül şeklinde görüldüğü çalışmalar mevcuttur (35).

Pendrin; tiroid hücrelerinin kolloide bakan apikal membranında bulunan ikinci bir iyot taşıyıcı proteindir. Iyodu, tiroid hormon sentezi için membran kolloid ara yüzüne taşıyarak. Pendrin gen mutasyonuna sahip ailelerde iyot taşınması ve organifikasyonunda eksiklik nedeniyle Pendred Sendromu denilen konjenital sensorinöral işitme kaybı orta düzeyde tiroid fonksiyon bozukluğu ve belirgin guatr ile karakterize sendrom görülür. İç kulakta kohlear aparata sinyal transferi için de pendrin proteinine ihtiyaç vardır. Bu sistemin bozulması endolenfatik sistemde büyümeye neden olur. Ayrıca DIT ve MIT'den iyot üretimi sağlayabilen dehalojenaz enzimleri ile iyodun tekrar kullanılması sağlanır. Tiyoüre gurubu ilaçlar bu enzimlerle birlikte TPO inhibisyonu yaparak hormon sentezini engellerler.

2.2.4. Iyodun Oksidasyonu ve Organifikasyonu

Iyot, normal şartlarda tiroid bezinde hızla okside edilir. Tiroglobülin içinde kombine halde olan iyodu hem halkası içeren TPO ve kalsiyum (Ca) bağımlı Duox1 ve 2 enzimleri ile aktive olan H_2O_2 okside eder. H_2O_2 de TPO gibi oksidan bir enzimdir. Bunların tiroid bezindeki birlikteliği önemlidir. Çünkü bu iki enzim iyot organifikasyonunda da birbirini tamamlayıcı etkiye sahiptirler. Yüksek iyot konsantrasyonu veya tiroglobülinin iyotla aşırı saturasyonu, H_2O_2 oluşumunu inhibe eder. Bu etki Wolf-Chaikoff etkisinin patofizyolojik hipotezlerinden birisidir (36). Organik iyodinasyon hızı TSH stimülasyonuna bağlıdır. Bu mekanizmalardaki defektler konjenital hipotiroidik guatra, eğer defekt fazla şiddetli değilse hipotiroidi olmaksızın guatra neden olabilir.

2.2.5. İyodotironin Sentezi

Oksidasyon yoluyla oluşturulan DIT ve MIT, hormon olarak inaktif olup T3 ve T4 için prekürsördürler. T4 sentezi, iki DIT molekülünün TPO katalizörlüğünde bir eter köprü aracılığıyla bağlanması sonucu oluşturulur; buna coupling yani birleştirme reaksiyonu denir. DIT ile MIT aynı reaksiyonla bir araya gelerek T3 hormonunu oluştururlar. Tiroglobulin molekülü bu işlemlerde merkezi rol alır. Tiroid hücresinde sentez edilerek follikül kolloid lümenine sekrete edilen tiroglobulin, 660 kd ağırlığında ve %10 oranında karbonhidrat içeren glikoprotein yapısında bir moleküldür. Genelde dimer yapıda olmak üzere, monomer veya tetramer yapıda da olabilir. Sentezinde TTF1, TTF2 ve Pax8 gibi transkripsiyon faktörleri rol alır. TSH, tiroglobulin sentezini artırıcı rol oynar. Katlanabilme özelliğinden dolayı hormon sentezinde DIT ve MIT karlı karlıya gelebilmektedir. Tiroglobulin molekülü iyot bağlayabilen 134 kadar tirozil kökü içerir. Plazmada iyot konsantrasyonu arttıkça tirozil köklerinin iyodinize olma oranı artar. Ancak genel koşullarda iyodinize oranları %20- 30 civarındadır.

2.2.6. Tiroid Hormonunun Depolanması ve Salınması

Tiroid bezi düşük hızda hormon dönüşümü (günde %1 kadar) sağlamasına rağmen yüksek düzeyde hormon depolar. Bu durum tiroid hormon sentezinin azaldığı vakalarda, uzun süreli depo tiroid hormonunun ekonomik kullanılarak homeostazisin devamı sağlanır. Antitiroid tedavi alan insanlarda yaklaşık 2 hafta süresince düşük düzeyde de olsa T4 etkisi devam eder. Tiroid dokusunda gram başına 250 mikrogram, totalde 5000 mikrogram T4 bulunur (37). Bu miktar ötiroid durumun devamı için en az 50 gün yeter. Subakut tiroidit veya sessiz tiroiditte tirotoksikoz tablosunun nedeni bu deponun kana hızlı salınmasıdır.

Tiroid hormon salınımında ilk adım, membran tarafından oluşturulan psödopotlarla makropinositoz, ikinci adım ise, apikal membran kaplı veziküllerle oluşturulan mikropinositoz şeklindedir. İnsanlarda mikropinositoz daha önemlidir. Her ikisi de TSH tarafından kontrol edilir. Endositozun devamında veziküller lizozomlarla füzyone olurlar. Lizozomda katepsin D ve diğer proteazlarla asidik pH yaratılarak parçalanan veziküllerden hormonlar salınır (38). Tiroglobulindeki iyodotirozinler (MIT ve DIT) NADPH bağımlı iyodotirozin deiyodinazlar tarafından

h  l  ce deiyodinize edilir. Açığa     an iyot tekrar kullanılmak üzere döngü devam eder. T3 ve T4, lizozomda tiroglobulinden ayrılarak sitoplazmaya sitoplazmadan da plazmaya tal     lar.

Tiroid hücresinde tiroidal tip deiyodinazlar D1 ve D2, bazal veya TSH ba    nl   olarak T4  ten T3 d  n  l  m  n   sa  klarlar. Bu ilk defa köpeklerde g  sterilm  t  r (39). D1 tarafından katalizlenen bu d  n  l  m propiltiourasil tarafından inhibe edilir. Tiroglobülin molekülünde T4/T3 oranı 15/1 iken tiroid bezinden sekrete edilen T4/T3 oranı 10/1  dir. Graves hastalığında bu yol uyarılarak T3/T4 oranını artması söz konusudur. Tedavide propiltiourasil kullan  n   bu oranı azaltacaktır (40). Başka birçok ajan T4 sal  n  n   inhibe eder.   yot bunların en önemlisidir.   yodun bu etkisini uyarımı adenilat siklazı inhibe etmekle yaptığı d  l  n  lse de mekanizma halen belirsizdir. Aynı   ekilde lityum da tiroid hormon sal  n  n   inhibe eder. Bunda da mekanizma çok iyi anla  damam   ve iyodun etkisinden farklı     (41).

2.2.7. TSH Rolü ve Mekanizması

Tiroid hormonu sentezi, sal  n  n   ve bütün aşamalarında hipotalamustan (supraoptik ve supraventriküler çekirdekten) sentezlenen tirotropin salg  lat     hormon (TRH) ve hipofizden salınan TSH  n rolü ile olur. Tiroid hücreleri G protein ba    nl   reseptör ailesine ait TSH reseptörlerini (TSHR) eksprese ederler. TSHR büyük ekstraselüler NH₂ terminal kışın, 7 transmembran kışın ve G protein subüniti üzerinden GDP  den GTP oluşumunu tel  vik eden intraselüler k    ndan olu  r (42). TRH ve TSH dola    ndaki T3 ve T4  n feedback etkisi ile pulsatil olarak sal  n  .

TSHR  derine ayrıca Tiroid Stimülan Antikorlar (TSAb), Tiroid Blokan Antikorlar (TBAb) ve Nötral antikorlar ba  lan  . Ayrıca lüteinleştirici hormon (LH) folliküler uyar     hormon (FSH) ve koryonik gonadotropin (hCG) yap   benzerliği nedeniyle TSHR  yi aktive edebilir. hCG uyar    erken gebelik döneminde fizyolojik hipertiroidi oluşumunu a    lar. Osteoklastlarda, fibroplastlarda, retroorbital adipositlerde de TSHR bulunur. Daha önce bahsedildiği gibi belli aktive edici veya inhibe edici mutasyonlar, somatik veya germline, membran k    m   veya intras  l  ler k    nlarda olu  rsa diffüz veya nodüler hiperfonksiyon veya konjenital hipofonksiyona neden olabilir (43).

2.3. TİROİD HORMONLARININ PERİFERİK DOKULARDAKİ ETKİSİ

Periferal dokulardaki tiroid hormonlarının metabolik değişimleri onların biyolojik potenslerini ve biyolojik etkilerini belirler. T₄, tiroid dokusundan yüksek konsantrasyonda salgılanır. T₃'ün yaklaşık %80 kadarı 5 α iyodinazlar tarafından periferik dokularda T₄'ten türetilir (44). Geriye kalan iyodotiroininler ve onların deriveleri olan reverse T₃ (3,3' α 5 α triiyodotironin) ve diiyodotironin (3,3') periferik dokularda T₃ ve T₄'ten oluşurlar.

2.3.1. Tiroid Hormonlarının Plazmada Taşıması

Tiroid hormonlarının suda çözünürlükleri iyi değildir, bu nedenle plazma proteinlerine bağlanarak taşınır. Tiroksin bağlayıcı globülin, eski adıyla T₄ bağlayıcı prealbumin olan transtiretin ve albumin en önemli taşıyıcı proteinlerdir. Ayrıca plazma tiroid hormonlarının %3-6 kadarı da lipoproteinlere bağlı olarak taşınır.

Tiroksin Bağlayıcı Globülin (TBG): İyodotironinlerin yaklaşık %70'ini TBG bağlar. Hormon bağlama affinitesi diğer taşıyıcı proteinlerden çok üstündür. T₄ bağlama affinitesi T₃ bağlama affinitesine göre 20 kat daha fazladır. Bağlanan hormonların serbest hale geçmeleri daha uzun sürer. Buna göre TBG tiroid hormonları için öncelikle depo görevi yapar. 5 gün yarıdanma ömrü vardır. TBG kan beyin bariyerini geçemez, transtiretin kan beyin bariyerini geçerek T₄'ün beyne taşınmasına olanak tanır.

Kan tiroid hormon düzeyleriyle orantılı olarak TBG düzeyindeki artış veya azalma olur. Serbest tiroid hormonları buna karşın genelde değişmez. Dokuların gereksinimi olan tiroid hormonları serbest hormonlardan saklanır. Aynı zamanda hipotalamus-hipofiz-tiroid eksenin kontrolü serbest hormon düzeyleriyle yapılır.

Bazı konjenital, fizyolojik durumlar ve ilaçlar tarafından TBG düzeyi ve tiroid hormon bağlanması değiştirilebilir. 1500 canlı doğumda 1 görülen konjenital TBG eksikliği X'e bağlı resesif kalırdır. Etkilenen erkeklerde total T₃ ve T₄ düzeyleri düşük olmasına rağmen, serbest hormon düzeyleri normaldir. Bu hastalar ötiroid kalırlar. Diğer taraftan çok nadir görülen konjenital TBG fazlalığında da aynı durum söz konusudur. Gebelik, östrojen kullanımı ve östrojen üreten tümörleri

TBG'ün sialik asit içeriğini arttırarak metabolik klirensinin yavaşlamasına neden olurlar. Bu da artmış TBG düzeyi ile sonuçlanır. TBG düzeyi major sistemik hastalıklarda düşebilir. Androjenik steroidler, glukokortikoidler, danazol ve L-asparaginaz gibi bazı ilaçlar TBG düzeyini düşürürler. Salisilatlar, yüksek dozda fenitoin, fenilbutazon ve iv. furasemid türü bazı ilaçlar TBG'ye bağlanarak T3 ve T4'ün serbest bırakılmasına neden olurlar. Bu durumda hipofizer uyarı baskılanarak artan serbest hormon düzeyleri normale getirilir. Benzer şekilde heparin; lipoprotein lipaz aktivasyonu ile serbest yağ asitleri salınımını arttırır. Bu durum tiroid hormonlarının TBG'den ayrılmasına neden olur. Kanda ölçülen serbest T3 ve T4 düzeyleri yüksek saptanır (45, 46).

Tiroksin Bağlayan Prealbumin (Transtiretin): Transtiretin retinol (A Vitamini) bağlayıcı protein ile bir kompleks halinde bulunduğu için bu ad verilmiştir. T4 bağlama affinitesi TBG gibi T3'ten daha yüksektir. Dolandığı T4'ün %10'unu bağlar. T3 ve T4'ün transtiretinden ayrılmaları hızlıdır. Böylece albuminle birlikte, transtiretin hazır kullanılabilir T3 ve T4 kaynağıdır. Plazma yarıdanma ömrü yaklaşık 2 gün kadardır. Hastalık sırasında azalır (negatif akut faz reaktanı). Beyin omurilik sıvısındaki major tiroid taşıyıcı protein transtiretindir.

Albumin: Albuminin T3 ve T4 bağlama affinitesi transtiretin ve TBG'den daha azdır. Plazma tiroid hormonlarının %10-20 sini bağlar. Ayrıca bu hormonlar albuminden hızlı ayrılırlar. Bundan dolayı albumin dokular için yalnızca serbest hormon kaynağı durumundadır. Nefrotik sendrom veya siroz gibi hipalbuminemik durumlarda total tiroid hormon düzeyleri azalır, ancak yine de serbest hormon düzeyleri normal düzeylerde kalır. Otozomal dominant kalıtılan, familial disalbuminemik hipertiroksinemide albumin normalden %25 daha fazla T4 hormonu bağlar. Sonuçta total T4 artar. Normal serbest T4, normal serbest T3 ve ötiroidizm görülür (47).

2.3.2. Serbest Tiroid Hormonlarının Metabolizması deiyodinazlar, selenodeiyodinazlar

Tiroid hormonları metabolizmasında en önemli yol T4'ün de halojen (5) koparılması ile aktif hormon T3 oluşumudur. Bu dönüşüm Tip 1 ve Tip 2 deiyodinazlarla sağlanır. T3'ün %80'den fazlasının kaynağı bu yolla sağlanır. Kç

halkanın (5ö) koparılmasında Tip 3 deiyodinazlarla saklanır. T3 ve T4 bu yolla inaktif T3 ve reverse T4'e dönüştürülerek inaktive edilir. Bu üç tip deiyodinaz enzimlerinin yapıları birbirine benzerdir. Aktif katalitik merkezlerinde aminoasit selenosistein içerirler. Selenosisteinlerin ideal kataliz, oksidoredüksiyon, deiyodinasyon yapmak için nükleofilik özellikleri vardır. Selenyum, deiyodinasyon reaksiyonu esnasında iyot alıcı konumundadır. Tip 1 deiyodinazdaki sistein mutasyonunda bu enzimin aktivitesi yaklaşık 100 kat azalır (48). Deiyodinazların tiroid hormonu etkilerinin lokal doku ve hücresel kontrolü, iyot eksikliği veya hastalık durumlarında adaptasyonun sağlanması ve canlıların erken gelişiminde önemli görevleri vardır. T4'ün yaklaşık %80'i deiyodinasyon ile %35'i T3'e ve %45'i reverse T3'e metabolize olur. Kalan karaciğerde glukuronidasyon, bilyer ekskresyon ve daha az oranda böbrekte sülfasyon yoluyla metabolize olur.

Tip 1 deiyodinaz balta karaciğer olmak üzere böbrek, tiroid, hipofiz, beyaz yağ dokusu ve kaslarda bulunur. Temel görevi dolaylı T3 saklamaktır. Hem 5ö hem de 5 deiyodinasyonunu katalizleyebilir, sırasıyla T3 ve reverse T3 oluşumunu sağlar. Daha çok reverse T3 oluşumunu katalizler. Akut strese ve açlık durumlarında sentez ve aktivitesi azalır. Amaç T3 oluşumunun azaltılması ile organizmayı korumak olabilir. Hipertiroidi ile aktivitesi artar. Hipertiroidili hastaların yüksek T3 düzeylerinden kısmen sorumludur. Ayrıca bu enzim propiltiourasil, amiodaron ve sodyum ipodat tarafından bloke edilir. Metimazolun bu enzime etkisi yoktur.

Tip 2 deiyodinaz ağırlıklı olarak beyin ve hipofiz bezinde sentezlenir. Görevi santral sinir sisteminde sabit düzeyde hücre içi T3 hormonu düzeyi saklamaktır. Dolaylıdaki T4 düzeylerine çok duyarlıdır. Dolayısıyla T4 düştüğünde hızla konsantrasyonu artırarak beyin ve hipofiz bezinde T3 oluşumunu normal düzeyde tutmaya çalışır. Ters olarak T4 düzeyi arttığında düzeyi azalarak beyin hücrelerini alıcı T3'ten korur. Bir diğer etkisi reverse T3'ten T2 oluşturmaktır. Reverse T3'e beyin ve hipofizer dokularda bu enzimin aktivitesini düzenleyebilir. Ayrıca kahverengi yağ dokusunda tip 2 deiyodinazın oluşabilmesi için gerekli T3 miktarını düzenler. Bu enzim propiltiourasilden etkilenmezken; organik iyot bileşikleri tarafından bloke edilir (49).

Tip 3 deiyodinaz en çok plasentada ve santral sinir sisteminde bulunur. Görevi T4'ten reverse T3 ve T3'ten T2 dönüşümünü saklamaktır. Hipertiroidi

durumlarında aktivitesi artarak beyin ve fetüsün korunmasını sağlar. Ayrıca akut hastalıklarda, malnutrisyonda, kalp yetmezliğinde T3'ün azaltılıp organların korunması için kullanıldığı bilinmektedir. (50).

2.4. TİROİD FONKSİYONLARININ REGÜLASYONU

2.4.1. Hipotalamik Hipofiz Tiroid Aksı

Tiroid bezinin büyümesi ve fonksiyonu aksı ve otoregülasyon mekanizmaları sayesinde iyot tarafından kontrol edilir. Hipotalamik tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), anterior hipofizin tirotropik hücrelerini uyarır. Bunun etkisi ile tiroid hücreleri uyarılarak hücrelerin büyümesi ve hormon salgılanması sağlanır. Periferik dokularda ve hipofiz deiyodinazlar, T4'ün T3'e dönüşümünü sağlayarak tiroid hormonlarının etkilerini ayarlarlar.

TRH sentezi ve sekresyonu: TRH, hipotalamusun supraoptik ve supraventriküler çekirdek hücrelerinden sentezlenen Piroglutamil Histidil Prolinamid isimli bir tripeptittir. Buradaki sinir hücrelerinden salınan katekolaminler, leptin, nöropeptid-Y gibi moleküller tarafından uyarılır. Hipotalamusun eminensia medialisinde depolanır. Anterior hipofize portal venöz sistem ile hipofizer sap üzerinden taşınır. TRH ile aktive edilen TSH sekresyonu pulsatildir. Her 2 saatte 0.6 mU/L ortalama salınan amplitüdü vardır. Aynı zamanda sirkadiyen bir ritim de söz konusu olup, gece yarısı ile sabah 4 arasında en yüksek seviyeye ulaşır. TRH salınımını inhibe eden asıl etki ise tiroid hormonlarıdır. Tiroid hormonları hipofizer tirotroplar üzerindeki TRH reseptörlerinin sayısını azaltırlar. Bu nedenle hipertiroidi halinde TSH pulsatil salınır ve gece ani salınım belirgin azalır. Hipotiroidi halinde pulsatil salınım ve gece ani salınım artmıştır. Bununla birlikte T3 prepro TRH mRNA düzeyini hipotalamik düzeyde baskılar. Aslında bunun için T3 ve T4 kombine etki ederler (51). Vazopressin, alfa adrenerjik agonistler ve soğuk maruziyeti TRH salınımını arttırlar.

TSH sentezi ve sekresyonu: TSH hipofizin anteromedial kısmından sentezlenen, non kovalent bağlı alfa ve beta alt birimlerinden oluşan 28 kd ağırlığında glikoproteindir. 92 aminoasit içeren alfa subünit, hipofizer LH, FSH ve hCG ile benzer moleküler yapıdadır. Spesifik olan beta subünit 112 aminoasitten

oluşur. Normal ve tümöral tirotroplar alfa subünit salgıdarken beta subünitin salgılanması belli sınırlarda olur. Alfa subünitin normal aralığı 0.5- 5mcg/L'dir, fakat hipofizer tümörlerde ve postmenopozal kadınlarda salınım artar.

Normal plazma TSH düzeyi 0.4-4.2 mU/L arasındadır. Hipertiroidide azalırken, hipotiroidide artar. Plazma yarıdanma ömrü yaklaşık 30 dakika, üretim hızı günde 40- 150 mU/L kadardır. TSH; hem pulsatil (1-2 saatlik intervallerle) hem de sirkadiyen (uykudan önce baları, kortizolden bağımsız, serum T3 ve T4 düzeyleri ile ilişkili olarak dalgalanma şeklinde) salgılanır (52). TSH düzeyi ile serbest T4 arasında lineer bir ilişki vardır. Serbest T4 azaldığında TSH logaritmik artarken; serbest T4 arttığında TSH logaritmik azalır. Dolayısıyla hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı sağlam olan bir şekilde tiroid bezinin durumunu belirlemede TSH çok hassastır.

2.5. TİROİD BEZİNİN FİZİK MUYENESİ

İyi bir fizik muayene gününde, hasta oturur pozisyonda ve boynu rahat bir pozisyonda iken yapılır. İnspeksiyon ile eski cerrahi skar, çevre dokulara yapıldıkları, kızarıklık, venöz şişkinlik ve trakeanın durumuna bakılmalıdır. Eğer kitle varsa yutma ile hareketli olup olmadığının değerlendirilmelidir. Bezin üst kesiminde orta hatta boyun kitlesi varsa hastanın dilini çıkararak kontrol ile yükselir. Yutkunma ile hareket eden kitle tiroglossal kist veya kalın doku için tipiktir. Nedeni pretrakeal fasyanın çekilmesidir. Bu manevra diğer boyun kitlelerinin aydınlanması için önemlidir. Eğer tiroid bezi çok büyükse boyundaki bütün boşluğu kapatacağı için yutma ile hareketi kaybolacaktır. Hastaya bir bardak su içirmek yutkunmayı kolaylaştıracaktır. Doktor hastanın ağzını açarak dilin arka tarafını kontrol etmelidir.

Nazik bir şekilde her iki bılparmak isthmusun oturduğu krikoid kartilajın yan tarafına konarak palpasyona bıllanır. Bezin bir lobu muayene edilirken öbür taraftaki bılparmak sabit tutulur. Muayene edilen lob trakea ve bılparmak arasında sıkıştırılarak, sertlik, kitle vb. saptanır. Eğer nodül tespit edilirse şekli, büyüklüğü, pozisyonu, çevrelediği doku not edilmelidir. Tiroid bezinin şekli, büyüklüğü, kıvamı (yağ dokusundan daha sert ancak kas dokusundan daha yumuşaktır) kaydedilmelidir. Normal tiroid boyutu yaklaşık olarak bılparmağın son falanksi büyüklüğündedir. Graves hastalığında tiroid bezi, büyük ve normalden yumuşaktır. Hashimoto

hastalığında ise, sert ve düzensizdir. Aynı zamanda tiroid kartilajı iki yanında, piramidal lob aranmalıdır. Hipertrofik piramidal lob paratrakeal lenf nodları karsinom veya tiroditlerle karıştırılabilir. Bunların birbirlerine elik edebileceği gözden kaçmamalıdır. Hipertiroidizmde palpasyon sırasında trill alınabilir. Son palpasyon bölgesel lenf nodlarına, jugüler vene, posterior sternokleidomastoid kas ve supraklavikuler bölgeye yapılmalıdır. Diğer bir palpasyon şekli, oturan hastanın arkasına geçerek tüm el parmak uçlarıyla yapılır.

Oskültasyon ile Graves hastalığında vasküler büyümeyi gösterilebilir. Retrosternal guatr düşünülen hastalarda el kaldırma testi yapılmalıdır (pemperton belirtisi). Ses kısıklığı, malign tiroidal kitleye bağlı rekürren sinir yaralanmasına bağlı olabilir. Laringoskopi ile bakılmalıdır. Trakeanın kayması büyük bir nodüle, stridor varsa kompresif bir nodüle işaret edebilir.

2.6. TIROID HASTALIKLARINDA LABARATUVAR

TSH

Tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde en duyarlı markardır. Plazmadaki serbest hormon düzeylerine hassastır. İmmünoimetrik yöntemle ölçüldüğünde, laboratuvarlar arasında hafif farklılıklar olmakla birlikte TSH düzeyi 0.4-4.2 mU/L arasındadır. Üst sınırın daha düşük olması gerektiğini düşünenler olmasına rağmen bu aralık hastalık ve riskli popülasyonun %96'sını temsil etmektedir (53, 54). hCG'ye bağlı hipertiroidi olasılığı nedeniyle gebelerde alt sınır yüksektir. TSH salınımının diurnal olduğu, akşamın erken saatlerinde pik yaptığı ve öğleden sonra en alt düzeye indiği unutulmamalıdır. Sınırdan anormal değer ortalama bir hafta içinde tekrarlanmalıdır. Ölçümün duyarlı olduğunu söyleyebilmek için saptamanın alt sınırı 0.02 mU/L den küçük olmalıdır. Tiroid hormonu alması sentezine bağlı hipertiroidizmde ve/veya herhangi bir nedenden dolayı alması tiroid hormonu olan tirotoksikozda TSH düzeyi normalin altına düşer. Düşüklük; alt limitle 0.1 mU/L arasındaysa subklinik hipertiroidi, 0.1 mU/L'in daha altındaysa semptomatik hipertiroidi ve artmış serbest T4 düzeylerini gösterir. Primer hipotiroidide TSH düzeyi çok yüksek değerlere ulaşabilir. Klinik bulgular ile TSH düzeyi arasında

doğrusal ilişki vardır. TSH düzeyi 5-15 mU/L arasında saptanan hastalarda serum serbest T4 tipik olarak düşük-normal, serbest T3 düzeyi normaldir (55). Hem TSH, hem de serbest T4 hormonları birlikte yüksekse; TSH üreten adenom, otonom TSH salgılayan tiroid hormon direnci veya hipertiroidi gibi görünen ölçüm yanlışlığı olabilir. Hipofiz adenomu ayırtıcı tanısı için MRG ile görüntüleme yapılır.

Serbest alfa subünit TSH, FSH, LH ve hCG'de ortak ve LH, FSH üretim artışı (postmenopozal kadınlarda) veya TSH üretim artışı (primer hipotiroidi) durumlarında serbest alfa subünit düzeyi artar. Aynı zamanda anterior hipofizde glikoprotein üreten tümörlerde alfa subünit artar. Alfa subünit ölçümü bu durumları göstermek için gerekirse kullanılabilir. Normal aralık genellikle 1-5 mcg/L olarak ölçülür.

Total T3 ve T4

Sensitif ve spesifik radyoimmünoasseylerle ölçülebilir. Ancak tiroid hormon bağlayıcı proteinlerin plazma konsantrasyonları veya bağlanma affinitelerine bağlı olduğundan güvenilir olmayan sonuçlar elde edilebilir. Hamile bir kadında östrojen artışına bağlı tiroksin bağlayıcı globülin artışı, total T4 yüksek saptanır ve laboratuvar bulguları hipertiroidi gibi görünebilir. Rutin çalışmalarda total T3 ve T4 düzeyine ihtiyaç duyulmaz.

Serbest T3 ve T4

Serbest hormon düzeyi, hücrelere giren ve etkin olan esas hormondur. İmmünessey ve equilibrium diyalizi yöntemleri kullanılarak serbest T3 ve T4 hormon ölçümleri yapılır (56). İmmünessey yöntemi ucuz ve kullanışlı olan yöntemdir. Serum T3 ölçümü; T3'ün yükseldiği ve T4'ün normal kaldığı T3 tirotoksikozunda, hipertiroidizmin ciddiyetini tanımlamak ve tedaviye cevapla monitorize etmek açısından önemlidir. Graves hastalarında T3/T4 oranının T3 lehine artar. Hipotiroidizmi, tiroid dışı hastalıkların tiroidi etkilediği durumlardan ayırtmak için Reverse T3 ölçümleri yararlıdır. T3'ün yaklaşık %0.3'ü ve T4'ün %0.02'si serbest haldedir. Serumdaki normal değerleri; serbest T3 için 0.2-0.5 ng/dL (3-8 pmol/L), serbest T4 için 0.7-2.5 ng/dL (9-30 pmol/L) kadardır. Hipertiroidili hastalarda serbest hormon düzeyleri artarken, hipotiroidili hastalarda azalır. Bazı

hastalıklara bakıldığında tiroid bağlayıcı globülin deki ilimlerinde ötiroidinin saklanması için bağlanma oranları deki lı ecektir. Gebelik, östrojen kullanılması enfeksiyon, hepatitler ve bilyer siroz gibi hastalıklarda bağlanma oranı artar, androjen kullanılması yüksek doz glukokortikoid kullanılması aktif akromegali vb. durumlarda bağlanma oranı azalır (57).

Tiroglobulin

Tiroid bezinde sentez edilerek lümene salınan ve kolloid içinde depolanan Tiroglobulin, 660 kd ağırlık ve 5496 aminoasit içeren glikoprotein yapıda bir moleküldür. %10 oranında karbonhidrat içerir. Hormon sentezinde iyodotironinlerin yan yana gelmesi, iyot bağlanması ve tiroid hormonlarının depolanmasında görev alır. Tiroide özgü bir molekül olduğu için hipertiroidi, gland destrüksiyonu (tiroiditler) ve differansiye tiroid kanserlerinde sentezi artar (58). TSH baskılamada tedavisi, sekonder hipotiroidi ve primer hipotiroidilerin bazılarında (tiroid atrofisi, blokan antikörlara bakıldığında hipotiroidiler, genetik sentez kusurları total tiroidektomi sonrası ve radyoaktif iyot tedavisi sonrası) sentezi azalır (59). Tiroglobulin, 0.1 ng/mL ye kadar düşük düzeylerde bile ölçülebilmektedir. Anti tiroglobulin antikörları varlığında serum düzeyi yanlış olarak düşük saptanabilir. Normal serum konsantrasyonu 20-50 ng/mL arasındadır. Tiroglobulin ölçümü için iki ana endikasyon bulunur. Birincisi; differansiye tiroid kanserlerinde total tiroidektomi sonrası nüksün belirlenmesi; ikincisi tiroglobulin düzeylerinin baskılanmış bulunduğu ekzojen tiroid hormonu almasına bakıldığında tirotoksikozun, tiroglobulin düzeyinin normal veya yüksek olduğu endojen tiroitiksikozisten ayrılmasıdır. Tiroglobulin 1 ng/mL altında ise nüksün olmadığa kolayca söylenebilir.

Tiroid Antikörları (anti Tg, anti TPO, TSH rAb)

Graves hastalığı veya Hashimoto hastalığı gibi otoimmün tiroid hastalıklarının tanısını koymada tiroid antikörlarının tespiti yardımcıdır (Tablo 1). Tiroid hücre antijenlerinin bir veya daha fazlasına karşı olurlar.

Anti Tg, tiroglobuline karşı olulan antikördür. Tiroglobulin molekülünün büyüklüğü ve dekilkenlikinden dolayı bu antikörlar anti TPOya oranla daha sık yükselir. Ancak daha az spesifiktir. Anti TPO ise; tiroit harabiyetine sebep olan

sitotoksik antikordur. Mikrozomların hepsine karşı olursa anti mikrozomal antikor, sadece tiroid peroksidaz enzimine karşı olursa anti TPO olarak adlandırılır. Anti Tg ve anti TPO normal popülasyonun %10 kadarında yüksek saptanır. Subakut tiroidit, sessiz tiroidit ve postpartum tiroiditlerde düşük titrede pozitif saptanabilirler. Yapılan çalışmalarda anti TPO yüksekliğinin pozitifliği ileride gelişebilecek tiroid hastalığı ile ilişkiliyken; sadece anti Tg yüksekliği bu açıdan önemsizdir. Bunun dışında tanışal önemi olan bazı hastalıklarda yüksek oranda pozitif saptanmalar (Tablo 8). Tiroid hasarına sekonder gelişirler. Genellikle poliklonal ve immünglobülin G yapışındadırlar. Bu yapıların patogenezdaki önemi belirsizdir (60).

Tablo 1: Bazı Durumlarda Tiroid Otoantikorlarının Görülme Yüzdeleri

Gurup	Anti Tg	Anti TPO	TSH rAb
Genel popülasyon	% 5- 20	% 8- 27	% 0
Graves hastaları	% 50- 70	% 50- 80	% 85- 95
Hashimoto tiroiditi	% 80- 90	% 90- 100	% 10- 20
Hasta yakınları	% 40- 50	% 40- 50	% 0
insülin bağımlı DM	% 40	% 40	%0
Hamile kadınlar	% 14	% 14	% 0

TSH reseptör antikorları TSH reseptörünün membranındaki bazı aminoasit dizinlerine karşı oluşan antikordur. Bunlar stimulan ya da blokan olabilirler. Graves hastalarının % 80-95'inde, Hashimoto hastalarının % 10-20'sinde, pozitifdir. Normal kişilerde bu antikor saptanmaz. Gebelerde fetal riskin belirlenmesinde, postpartum tiroiditin Graves hastalığıyla ayırtılma tanışının yapılmasında, oftalmopati varlığı olan ötiroid hastalarda Graves tanışının konulmasında ve Graves hastalığında antitiroid tedavinin kesilmesi veya remisyon riskinin saptanmasında anti TSH antikorlarının varlığı yararlıdır.

Kalsitonin

32 aminoasitlik tek bir polipeptid zincirden oluşan bir hormon olup, Tiroidin parafoliküler C hücreleri tarafından salgılanır. Medüller tiroid kanserlerinin tanı ve takibinde kullanılan markardır. Normal serum düzeyleri 10-15 pg/mL iken; medüller tiroid kanserlerinde 100 pg/mL nin üzerine çıkar. Pentagastrin testi ile medüller tiroid kanserli hastalarda 150 pg/mL nin üzerine çıkar. Tiroid nodülü olan hastalarda bakılmasında öneren çalışmalar olsa da rutinde bakılması hala tartışmalıdır. Ancak yanlış pozitiflik oranı yüksek olması ve sürekli kullanılan proton pompa inhibitörü ilaçların düzeyini yükseltmesi akılda tutulmalıdır (61).

2.7. TİROİD HASTALIKLARINDA SİNTİGRAFİK VE ULTRASONOGRAFİK GÖRÜNTÜLEME

2.7.1. Tiroid Sintigrafisi

Tiroid sintigrafisi ile tiroid bezinin genel morfolojik yapısı tiroid anomalileri, ektopik veya rezidü tiroid dokuları belirlenir. Muayenede veya USG'de izlenen tiroid nodüllerinin natürü (hiperaktif, hipoaktif veya normoaktif oldukları) saptanır. Uptake testleri ve bez içerisindeki aktivite dağları ile otoimmün tiroiditlerin tanısına katkı sağlar.

Genel endikasyonları aşağıda belirtilmiştir (62-64).

- A. Nodüler veya diffüz guatr
- B. Tiroidit tanı ve takibi
- C. Tiroid nodüllerinin fonksiyonel durumunun değerlendirilmesi
- D. Agenezi, hemiagenezi
- E. Cerrahi sonrası bakiye tiroid dokusunun değerlendirilmesi
- F. Boyun ve üst mediasten kitlelerinin incelenmesi
- G. Retrosternal guatr
- H. Tirotoksikoz ayırtma (diffüz veya nodüler toksik guatr, tiroidit ve ekzojen tiroid hormon alımı)
- I. Ektopik tiroid dokusu
- J. Hipotiroidi (doğumsal veya edinsel)

K. Tiroid malignitesi riski taşıyan hastaların değerlendirilmesi (ör: boyun bölgesine radyoterapi sonrası)

L. Paratiroid sintigrafisinde tiroid dokusunu saptamak

M. T3 supresyon testi sırasında

I-131, I-123 ve Tc 99m Perteknetat tiroid sintigrafisi için kullanılan radyofarmasötiklerdir. Bu radyofarmasötikler trappingö dediğimiz aktif transport yöntemi ile tiroid hücresi içine alırlar. Tyot analogları olan I-123 ve I-131, TPO tarafından okside edilerek organifikasyonö dediğimiz işlemle MIT ve DITlerin yapışına katılırlar. Tc 99m Perteknetat ise organifikasyona katılmaz, trappingöe uğradıktan sonra yavaşça tiroid hücrelerinden dışarı atılır (3, 65).

I-131: Yarı ömrü 8.04 gündür. Gamma bozunmanın yanında beta bozunma da yapar. Radyasyon dozu görece yüksektir. Gamma enerjisi 364 keV olup, gamma kameralar için yüksek bir enerjidir. Maksimum beta enerjisi 607 keV olup, ortalama beta enerjisi 192 keV'dir. Dokularda beta enerjisi 2.2 mm'de absorbe edilir. Elde etme ve hazırlama kolaylığı tiroid dokusu background oranının yüksek olması avantajlarıdır. Rutinde tiroid sintigrafisi için kullanılmaz. Gamma ışınları Tiroid uptake testi ve Differansiye Tiroid Kanserlerinin tanısında; beta ışınları ise Differansiye Tiroid Kanserlerinin ve seçilmiş toksik guatrın tedavisinde kullanılır.

I-123: 13 saatlik yarı ömrü, 159 keV'dik gamma enerjisi, tiroid dokusu background oranının yüksek olması ve I-131 gibi ideal fizyolojik dağılımı bu radyonüklidi tiroid sintigrafisi için mükemmel bir radyonüklid yapmaktadır. Bir siklotron ürünüdür. Ancak pahalıdır ve dağılımı zordur. Rutinde sık kullanılan bir radyonüklid değildir. Retrosternal guatrda kullanılır çünkü bu alandaki kan havuzundan dolayı Tc 99m Perteknetat ile optimal görüntüleme yapılamaz.

Tc 99m Perteknetat: 6 saatlik kısa yarı ömrü ve 140 keV'dik gamma enerjisi ile gamma kameralar için ideal radyofarmasötiktir. Background aktivitesi yüksektir. Verilen dozun ancak % 1-5'i tiroid bezi tarafından tutulur. Kolay elde edilir ve ucuzdur. Rutinde en çok kullanılan radyofarmasötiktir (3). Anne sütüne geçtiğinden uygulamadan sonraki 48 saatlik süre içerisinde emzirme önerilmez.

Tiroid sintigrafisi submandibuler tükürük bezleri ve jugüler çentik görüntüleme alanına girecek şekilde pinhol kolimatör ile çekilir. Anterior pozisyonda

yapılan çekimlere gerekirse oblik ve lateral görüntüleme de ilave edilir (66). Çekim öncesi anti-tiroid ilaçlar, T3 ve T4 preparatları iyot içeren ilaçlar ve kontrast ajanlar yeterli süre için kesilmelidir.

Tiroid sintigrafisinin değerlendirilmesi

Normal görüntü: Normalde verilen aktivite her iki loba simetrik ve homojen olarak dağılır. Her iki lob arasında boyut olarak hafif fark görülebilir, dominant lob genelde sağ lobdur. Her iki lobu inferiordan isthmus birbirine bağlar. Isthmustaki aktivite tutulum düzeyi loblarınkinden daha düşüktür ve bazen görülmeyebilir. Küçük bir grup hastada isthmustan veya lobların medial kesiminden kaynaklanıp süperiora uzanan piramidal lob izlenir. Piramidal lob parsiyel tiroidektomi sonrası Graves ve Hashimoto gibi diffüz hastalıklarda belirginleşebilir (3). Daha az rastlanan varyasyonlar ise; tek tiroid lobunun varlığı sublingual ektopik fonksiyonel tiroid dokusunun olması ve retrosternal bölgeye uzanan tiroid bezidir.

En sık rastlanan görüntü artefakti de özefagus aktivitesidir. Tükürük bezlerindeki aktivitenin yutulması ile meydana gelir. Piramidal lob ile ayırt edebilmek için hastaya bir bardak su içirildikten sonra çekim tekrarlanmalıdır.

Ektopik tiroid dokusu: Dil kökünde, pelviste (struma ovarii) ve retrosternal bölgede ektopik tiroid dokuları olabilir. Ektopik tiroid dokusu retrosternal alan gibi derin bölgelerde aranıyorsa I-131 veya I-123 tercih edilmelidir (3). Retrosternal tiroid dokusu genelde mediastenin solunda izlenir. Ancak tüm mediastendeki tiroid kitleleri fonksiyonel olmayabilir. Tiroid sintigrafisinin negatif olması bu kitlelerin tiroid kaynaklı olmadığı her zaman ekarte ettirmez.

Konjenital organifikasyon defekti: İyot tiroid bezine alınmaz ancak organifiye edilemez. Tc 99m Perteknetat ile tutulum vardır, ancak radyoiyot ile yapılan 24. saatteki görüntülemeye tutulum görülmez.

Tiroid nodülleri: Suprese TSH durumunda bezde nodül varsa Tiroid Sintigrafisi endikasyonu doğurur. Hipoaktif nodülde aktivite kaybı hiperaktif nodülde ise normal tiroid parankimine göre artmış fokal aktivite tutulumu izlenir.

Hipoaktif (soğuk) nodüller genellikle kolloid kistler şeklindedir ve benignidir. Ancak bunların % 20'sinde malign karakter izlenir. Genç yaşta tek hipoaktif nodül

varlığı nodülle birlikte lenfadenopati izlenmesi, balı boyun bölgesine radyasyon gibi etmenlerin varlığı bu oranı % 40'a çıkarır (3).

Hiperaktif (sıcak) nodüllerde malignite oranı % 1'in altındadır. Genelde hiperfonksiyone bir tiroid adenomudur ve yarı otonom nodüldür. Otonom nodül evresine geçtiğinde TSH feedback etkisinden çıkar. Otonom nodül kendi dıındaki tiroid dokularını suprese edebilir.

Normoaktif (dınl) nodüller genelde derin yerleimli bir hipoaktif nodülün görünümü íeklinde ortaya çıkar, Bu derin yerleimli hipoaktif nodül için oblik ve lateral görüntüleme yapılmalıdır. Eğer hipoaktif nodül görülmediyse; normoaktif nodül, hipoaktif nodül gibi kabul edilip, ileri incelemeye gidilmelidir.

Diskordant nodül ise; Tc 99m Perteknetat ile hiperaktif, Radyoiodot ile hipoaktif olarak izlenen nodüldür. Bu nodüllerin bir kısmında malignite potansiyeli bulunur ve ileri inceleme gerektirir.

Multinodüler Guatr: Tipik olarak büyümöl bir bez içerisinde Multiple hiperaktif ve Multiple hipoaktif nodül görünümü mevcuttur. Genelde erilkin hasta grubunda izlenir. Nodüller hiperfonksiyone bir adenomdan kistik dejeneratif değililiklere kadar bir spektrum aralığında yer alır. Multinodüler yapıdaki hipoaktif nodüllerin soliter tek hipoaktif nodüle göre malignite oranı dölüktür. Ancak hipoaktif nodüllerin en büyükünden biyopsi yapılmalıdır. Bazen multifokal tiroiditler, multinodüler guatrı taklit edebilir (3).

Graves hastalığı Diffüz uniform artmış aktivite tutulumu ve çokunlukla hiperplazik piramidal lob ile görüntölenen otoimmün bir hastalıktır. Kınajlarda tükruk bezi seçilemeyebilir. Radyoaktif iydut Uptake Testi (RAIU) ile 24 saatteki aktivite değeri %40-70'i bulabilir. Diffüz toksik guatr ile birlikte izlenen hipoaktif nodüllerin malignite riski önemli derecede mevcuttur. İhtiyatlı davranış bu nodüller için ileri inceleme yapılmalıdır.

Hashimoto hastalığı Hastalığın evresine göre tiroid sintigrafisindeki görünüm değilir. Graves hastalığından (erken dönemde), multinodüler guatra (geç dönemde) kadar birçok hastalığı taklit edebilir.

Subakut Tiroidit: Akut bir beze tiroid hormonlarının kanda artmışlık eder. Bezde Tc 99m Perteknetat tutulumu hiç görülmez veya iyice azalmıştır.

2.7.2. Tiroid uptake alđmasđ

I-131, I-123 veya Tc-99m Perteknetat gibi radyonüklidler kullanđarak tiroid bezinin aktivitesi kantitatif olarak hesaplanđ. En sđk tiroiditlerin ayđđđ tanđđda olmak üzere, radyoaktif iyot tedavisi öncesi doz belirlemede, operasyon sonrasđ rezidü tiroid dokusunun miktarđđ hesaplamak için kullanđđ.

RAIU testi tek kanallđ bir gamma sayacđ olan tiroid uptake cihazđ ile yapđđ. Hasta hazđlđđđdan sonra bir bardak içerisinde 5-10 ⁻ Ci radyoaktif iyot, uptake probu ile bir dakika sayđđđktan sonra hastaya içirilir. Hastaya içirildikten sonra bol bardak yine uptake probu ile bir dakika sayđđ. Daha sonra 4. ve 24. saatlerde boyun bölgesinden ve uyluk bölgesinden prob elđit mesafede duracak đekilde birer dakikalđk sayđmlar alđđ. Uyluk bölgesindeki sayđmlar; background sayđmlarđ olarak kullanđđ (66). Yapđđan alđmalarda normal uptake değerleri, 4. saat için % 6-18, 24. saat için %10-30đdır (1, 6).

Tc-99m Perteknetat ile yapđđan Uptake testinde paralel hol kolimatör takđđ gamma kamera kullanđđ (64). Benzer đekilde hastalara verilen ve enjeksiyondan geriye kalan doz sayđmlarđ yapđđ. Background olarak tiroid bezinin hemen inferioruna çizilen ilgi alanlarđ kullanđđ. Tiroid bezi görüntülemeye enjeksiyondan 20 dakika sonra alđđ. Tc-99m Perteknetat için normal uptake değerleri %0.3- 3.75đdir. Çoğu aralđđrmacđ tarafından I-131 ile Tc-99m uptake değerleri arasđda yüksek derecede korelasyon bulunmuğtur (8, 9).

Tiroid uptake (TU) değerleri alđđđdaki formül ile hesaplanđ:

$$TU = (T - BG) / (B - A)$$

T: Tiroiddeki sayđm BG: Background sayđm B: Enjeksiyon ncesi enjektör sayđmđ A: Enjeksiyon sonrasđ enjektör sayđmđ

Alđđđda tiroid uptake testinin yüksek ve dlk bulunduğu klinik durumlar belirtilmiğtir (67, 68).

1- Yüksek tiroid uptake nedenleri:

- A. Graves hastalđđ
- B. Toksik nodüler guatr (tek nodül veya multinodüler)
- C. Enzim defektleri

- D. Tümörlerin sekrete ettiği stimulanlara baklë
- E. Uzun süreli anti-tiroid ilaçların kullanılması ve bu ilaçların kesilmesine baklë rebound etkisi
- F. Sekonder hipertiroidi (TSH yüksekliğine baklë)
- G. Lityum kullanılması
- H. kıyot açılması
- I. Hashimoto hastalığının erken dönemi
- J. Subakut tiroiditin iyileşme dönemi

2- Düşük tiroid uptake nedenleri:

- A. Tiroiditler (akut, subakut)
- B. Organifikasyonun bozulması
- C. Alış ekzojen tiroid hormon (Tirotoksikozis factitia) veya kıyot alması (Jod-Basedow hastalığı)
- D. Tiroid cerrahisi veya Radyoaktif kıyot tedavisi
- E. Amiodaron kullanılması
- F. Ektopik tiroid hormon sekresyonu
- G. Primer veya Sekonder hipotiroidi
- H. Son zamanlarda alış kıyot alması

2.7.3. Tiroid Ultrasonografisi

Ultrasonografi invaziv olmayan, radyasyon içermeyen ve ucuz bir görüntüleme metodu olarak yaygın kullanılmaktadır. Ultrasonografi, 0.3 mm boyutuna kadar tiroid nodüllerini ayırt edebilir. Boyundaki lezyonların tiroid dokusundan veya çevre dokulardan kaynaklandığını ayırt edilmesine yardımcı olur. Boyundaki lenf nodlarını değerlendirir. Biyopsi yaparken kılavuz olarak kullanılır.

Gri skala ile bakıldığında otoimmün tiroiditlerde; tiroid bezinin parankimi heterojen ve hipoekoik olarak izlenir. Graves hastalığında doppler USG ile bakıldığında belirgin bir hipervaskülarite izlenir. Renkli skaladaki bu görünüme "tiroid inferno" denir (69). Benzer görünüm Hashimoto hastalığının remisyon dönemlerinde de izlenebilir. USG ile Graves, Hashimoto ve De Quervain tiroiditleri birbirinden ayırt edilemeyebilir (70, 71).

Tiroid USG'nin genel endikasyonları şunlardır (69).

- A. Fizik muayenede palpable tiroid nodülünü doğrulamak
- B. Tiroid nodülü veya nodüllerini karakterize etmek, boyutlarını ölçmek, yapışmasını belirlemek
- C. Tiroid nodüllerinin sonografik görünümlerine dayalı benign malign ayrım yapmak
- D. Tiroid nodüllerin; lenfadenopati, tiroglossal kist ve kistik higroma gibi diğer servikal kitlelerden ayırmak
- E. Tiroid parankimindeki diffüz değişiklikleri değerlendirmek
- F. Tiroidektomi sonrası rezidü ve rekürren tiroid dokusunu değerlendirmek veya boyundaki metastatik lenf nodüllerini göstermek
- G. Ailede tiroid kanseri hikayesi, Multiple Endokrin Neoplazi (MEN) tip 2 ve boyun bölgesine radyasyon gibi tiroid kanserine yakınlık olan hastalarda riski değerlendirmek

Elastografi; güncel ultrasonografik modalitelerden olup, dokunun elastisitesini kalitatif, kantitatif veya görsel olarak belirler (72, 73). Dışardan uygulanan bir güç ile bir dokunun deforme olması ve güç ortadan kaldırıldığında eski haline gelebilmesi o dokunun elastisiteni gösterir. Dokunun sertliği arttıkça deformasyonu azalır. Yağ ve kas dokuları genel olarak daha kolay deforme olurken fibröz dokular veya kanser dokuları ise daha zor deforme olurlar (74). Elastografi; "Young elastik modülü" denilen bir model ile doku sertliğinin ölçümüdür. Bu model ile; longitudinal bir kuvvet ile karışık dokulardaki longitudinal deformasyonun miktarı belirlenir (75). Gerilim (kompresyon) Elastografi, Shear Wave (makaslama) Elastografi ve Akustik Radyasyon Force Impuls olmak üzere üç ayrı elastografi uygulaması vardır.

2.7.4. ARFI-Elastografi

İçeriden bir ultrason pulsu ile doku uyarılır, dışardan bası uygulanmaz. Kalitatif ve kantitatif olmak üzere iki yöntemi vardır. Kalitatif yöntemde kısa zamanlı yoğun pulsların uygulanması ile dokuda yer değişikliği meydana getirilir. Dokuların sertlikleri rölatif olarak görüntülenir. Kantitatif ARFI'de dışardan bası

uygulanmaz. Bunun yerine kısa zamanlı ultrasonik pulsar gönderilerek bir kuvvet oluşturulur. Bu kuvvete karşı hedef dokuda meydana gelen yer değişikliğinin referans görüntü ile karşılaştırılması ARFI'nin temelini oluşturur. Dokunun sertliğine göre bu basınç dalgaları ölçülür. Sert dokularda dalgaların hızı daha fazladır (76). Yumuşak alanlar ARFI'de açık, sert alanlar ise koyu olarak kodlanır (77). İnceleme alanında normalin dışında bir elastisite bulunursa maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri belirlenebilir (78).

2.8. TİROİDİTLER

2.8.1 Akut Tiroidit

Akut süperatif tiroidit olarak da bilinen bu hastalık; tiroid bezinde streptokok, stafilokok ve pnömokoklara bağlı apse oluşmasıdır. Ateş, lokalize şişlik, ağrı yutma ve konuşma güçlüğü mevcuttur. Klinik olarak ötiroidi beklenir. Nadiren, ancak apse formasyonu oluşturduğunda hayati tehlike oluşturabilecek kadar ciddi bir enfeksiyondur. Hastaların çoğu klinik olarak ötiroidittir. Hastalık boyun bölgesindeki fasyalara yayılırsa hayatı tehdit eden sepsis ve trombozlara yol açabilir. Drenaj ve antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır (79).

2.8.2. Subakut Tiroidit

De Quervain hastalığı olarak da bilinir. 20-50 yaş arası genelde kadınlarda görülür. Genellikle üst solunum enfeksiyonundan iki hafta sonra boğazda çeneye ve kulağa vuran ani gelişen ağrı ve hassasiyet mevcuttur. Virüsler hastalığın etiyolojisinde rol alır. Histopatolojik olarak tiroid parankiminde mononükleer dev hücreler vardır. Bezde follikül harabiyetine bağlı tirotoksikoz tablosu mevcuttur. Bez dokunmakla ağrıdır. Hastalık tirotoksikoz evresinden sonra hipotiroidik evre ile üç ayda komplikasyonsuz iyileşir. Hastalığın dönemine göre anti-tiroid ilaçlar, ağrı kesiciler, beta bloker ve hormon replasman tedavileri verilir.

2.8.3. Sessiz Tiroidit

Akr    veya lenfositik tiroidit de denir. Hastada tirotoksikoz semptomları vardı. Ancak akr      ve hassasiyet yoktur. Anti-TPO ve Anti-TG antikorlarını yüksekliğı ile seyreden otoimmün bir hastalıktı. Tiroid dokusunun harabiyeti yine söz konusudur. Sedimentasyon yüksekliğı görülmez.  st solunum yolu enfeksiyonu hikayesi yoktur. Hastalık iki ayda komplikasyon bırakmadan iyileşir. Folliküler harabiyetin olduğu evrede anti-tiroid ilaçlar, beta blokerler, iyileşme evresinde ise hormon replasman tedavisi uygulanış. Hastaların bir kısmında tekrarlayabilir. Tekrarlayan ataklar durumunda kalış hipotiroidi gelişebilir (80, 81).

Postpartum tiroidit sessiz tiroiditin bir formu olarak kabul edilir. Doğumdan sonraki ilk bir y  da görülür. Postpartum tiroiditte kal    hipotiroidi riski (%23-33) daha yüksektir (80).

2.8.4. Hashimoto Hastalığı

Toplumda görülen hipotiroidinin en sık nedeni Hashimoto hastalığı olup, genel popülasyonda görülme oranı %2  den fazlad  . Kronik lenfositik tiroidit olarak da bilinir. Hastalık en sık orta ya  larda olmak  zere her yaş grubunda görülebilir. Hastalığın kadınlarda görülme s  kl    erkeklerden 5-8 kat daha fazlad   (82-84). 1912 yığında Hashimoto tarafından ilk defa tiroid bezinin yığını olarak tan  nlanm    . 1995 yılarında ise yığındaki apoptotik süreç fark edilm   tir (85, 86). Tiroid bezinin spesifik T lenfositler tarafından infiltre edilmesi, spesifik Anti-tiroid peroksidaz ve Anti-tiroglobulin antikorların oluşması tiroid oto antijen spesifik T lenfositlerin varlığı karakteristiktir. Bu tablo follikül yapışını kronik inflamatuvar sürecin sonunda, y    mas   ve fibrozis ile sonu  lan   (87). Hashimoto hastalığı dört klinik evrede s  n  fland    abilir. Erken dönemde hastalar   tiroidtir ve otoantikorları pozitifdir. İkinci dönemde hastalık subklinik ve oto antikorlar mevcuttur. Hastalık ilerledikçe tiroid sertleşir ve diffüz guatr izlenir, bu dönemde tirotoksikoz, ötiroidi veya hipotiroidi gözlenebilir. Dördüncü ve son dönemde hipotiroidi ile birlikte atrofik tiroidit ortaya çıkar. Bu evrede tiroid folliküllerinin yerini fibrotik dokular al  .

Hashimoto hastalığında semptom ve bulgular

Hashimoto hastalığında hastalar hipotiroidi semptomları ve tiroid bezinin asemptomatik olarak büyümesi ile karşılaşır. Histopatolojik olarak bezde lenfositik infiltratlar mevcuttur (88, 89). Hastalarda anti-TPO ve anti-Tg pozitifdir. Çokunlukla subklinik hipotiroidi denilen TSH yüksekliği ve normal sınırlarda serum T4 düzeyi ile kliniği balıvururlar. Tiroid bezi genelde diffüz büyüme gösterir ve akırşızdır. Eğer bez akırşız ise diğer tiroiditler ve lenfoma açısından ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmalıdır. Hashimoto tiroiditi de Graves hastalığındakine benzer şekilde kanda diğer otoantikorların da bulunduğunu, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozis, primer bilier siroz, kronik hepatit, pernisiyöz anemi, sjögren sendromu ve diabetes mellitus gibi bir grup otoimmün hastalıkla birlikte görülebilir (89). Klinik olarak hastalar hipotiroidi ve ötiroid durumla birlikte nadiren hashitoksikoz adı verilen tiroid bezindeki folliküler yıklanma artışı ve takiben hipotiroidinin geliştiği tirotoksikoz tablosuna da girebilirler (90). Hipotiroidizmin bulguları hastalığın evresine göre değişir. İlk dönemde nonspesifik semptomlar görülür: halsizlik, yorgunluk, konstipasyon, bradikardi, soğuk intoleransı kaslarda sertlik hissi ve kas krampları depresyon, saç dökülmeleri, düzensiz menstrüasyon, menoraji, infertilite, libido azalması gibi. Motor mental aktivitede yavaşlama apati, hafıza zayıflığı ve kilo alımı görülebilir. Yaşlılarda Parkinson hastalığı depresyon veya Alzheimer hastalığı gibi hastalıklar bu tabloya eklenirse klinik daha da alevlenebilir. Cilt ve saçlarda kuruluk, saçlarda incelme ve dökülme ortaya çıkabilir. Klavikula ve vokal kordlarda ödem nedeniyle ses değişikliği, boğuk ses gelişebilir. Dilde büyüme ve bunun sonucunda obstrüktif uyku apnesi gelişebilir.

Miksödem tablosu fonksiyonel tiroid rezervi iyice azalmış, uzun süre tedavisiz kalmış hastalarda ortaya çıkar. Hasta solgun, hipokinetik, ve depresedir. Artralji, myopati, karpal tünel sendromu gibi tuzak nöropatiler, ensefalopati ataksi ve hiporefleksi olabilir (88). Büyümüş dil, kalın ses tonu ve mimiksiz bir yüz ifadesi gelişmiştir. Periorbital ödem izlenebilir. Çok nadir de olsa oftalmopati izlenebilir. Deri soğuk ve kalınlaşmıştır. Batında asit, plevral ve perikardiyal alanda ödem gelişebilir (89).

2.8.5 Graves Hastalığı

Graves Hastalığı tiroid follikül hücrelerindeki TSH reseptörlerine karşı tiroidi uyaran antikor ve immunglobülinlerin olduğu bir otoimmün hastalıktır. Diffüz toksik guatr olarak bilinir. Tiroid follikül hücrelerindeki TSH reseptörüne karşı gelişen tiroid stimulan antikorların reseptöre bağlanmasıyla başlayan uyarı alması hormon yapısıyla sonuçlanır. Tirotoksikozun en sık nedeni Graves hastalığıdır. Bu hastalık Galli bir hekim olan Caleb Parry tarafından ilk olarak 1825'te tanımlanmıştır. Ancak hastalık İngiliz hekim Robert Graves'in adıyla bilinir. Kadınlarda erkeklere göre 6 kat daha fazla görülür. Graves Hastalığı her yaşta görülebilir de daha sık genç erişkinlerde ortaya çıkar (91, 92).

Guatr, tirotoksikoz ve egzoftalmus Graves hastalığının klasik triadidir. Bunlar, tek başına veya birlikte olabilir. Genelde diffüz, büyük ve düzgün bir guatr vardır. Onikoliz veya tiroid akropatisi, saç dökülmesi, pretibial miksödem (%3-5) ve jinekomasti görülebilir. Tirotoksikoz olmadan da oftalmopati tek başına izlenebilir (93).

Tiroid Oftalmopatisi: Graves oftalmopatisinde hedef hücreler retroorbital doku ve ekstraoküler kasların fibroblastlarıdır. Bu hücrelerin aktivasyonu ile glikozaminoglikanların (GAG) sentezi artar. İntersitisyel doku hacmindeki artış konjestif semptomlara yol açar, propitozis gelişir. Orbital apekte kaslarda gelişen hipertrofi optik nöropatiye yol açabilir. Orbita kaslarındaki restriktif miyopati diplopi gibi klinik manifestasyonların sebebidir. Orbital duvardaki yağ farkedilmesi venöz drenajı bozarsa; periorbital ödem görülebilir. Zaman içerisinde göz kapaklarının kapanması yetersiz kalırsa punktat keratopati, ekspozüre keratit ve kornea ülserasyonu görülebilir (94, 95)

Pretibial Miksödem: Pretibial miksödem genellikle bacakların ekstansör yüzlerinde yerleşik olup, bilateral akırak olmayan, gode bırakmayan balmumu görünümündedir. Sınırlı veya yaygın sert plaklar ile karakterizedir. Portakal kabuğu görünümünü alabilir. Pretibial miksödemin patofizyolojisi tam olarak aydınlatılmamıştır ancak etkilenen alanlarda dermiste ve subkutan dokuda hyalüronik asit birikimi olur.

Tiroid akropatisi de Graves hastalığı için oldukça karakteristik bir bulgu olup, pretibial miksödem ve egzoftalmusa eşlik eder. Bu bulgunun da patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Periost reaksiyonu, el ve ayaklarda şişlik ve parmaklarda çomaklaşma gibi klinik manifestasyonlarla ortaya çıkar. Bu bulgunun varlığı hemen her zaman hipertiroidi tanışkoydurur.

Graves hastalığının etyopatogenezi

Graves hastalığının etiyolojisinde çeşitli genetik ve çevresel faktörler rol almakta olup, hastalığın bu etkenlerin etkileşimi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Uygunsuz sitokin salınması büyüme faktörlerinin üretimi, kronik inflamasyon ve endotel harabiyeti gibi immünolojik sebepler belirtilmektedir. Virüsler, *Yersinia Enterocolica* enteriti, seks steroidleri, lityum ve yüksek miktarda iyot kullanılması çevresel faktörlerin bir kısmı olarak sıralanabilir. Hastalığın temelinde yatan otoimmün mekanizmalar aşağıda belirtilen üç hipotez üzerinden açıklanmaktadır (96, 97).

- Supresör T lenfositlerin inhibisyonu sonucu yardımcı T hücrelerin harekete geçmesi ve B hücrelerini stimüle edilerek ve tiroid antijenlerine karşı antikor üretimi (anti-Tg, anti-TPO)
- Pro-inflamatuar/anti-inflamatuar sitokinler arasındaki dengenin pro-inflamatuar sitokinler lehine bozulması ve bunun sonucunda anormal sitokin salınması
- HLA (human leucocyte antigen) sistemi: Bilindiği gibi pernisiyöz anemi, myastenia gravis, addison hastalığı, diabetes mellitus, romatoid artrit, idiopatik trombositopenik purpura gibi otoimmün hastalıklarda HLA B8 ve HLA DR3 pozitifliği izlenebilmektedir. Graves hastalığında da bu iki genin pozitifliği saptanmıştır. Ayrıca yukarıda tanımlanan hastalıklı olan kişilerde Graves hastalığının da görülme riski artmaktadır.

3. MATERİYAL ve METOD

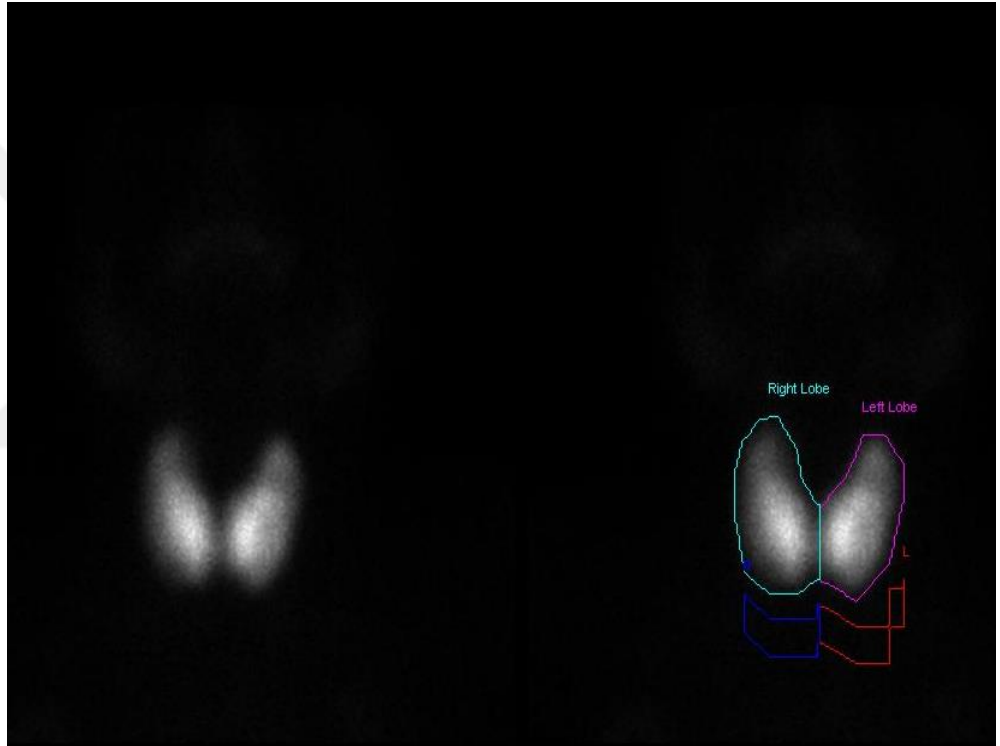
3.1. Hasta Seçimi ve Değerlendirme Kriterleri

Bu çalışmaya 61 hasta (41 kadın; 20 erkek) alındı. Klinik olarak Graves hastalığı bulunan 24 kişi, Hashimoto hastalığı bulunan 15 kişi ve kontrol grubu olarak klinik olarak normal 22 kişi dahil edildi. Çalışmaya alınan Hashimoto ve Graves hastaları 2014-2015 yıllarında, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nükleer Tıp kliniğinde otoimmün tiroidit ön tanesi ile tiroid sintigrafisi ve tiroid uptake çalışması yapılan hastalardan seçildi. Kontrol grubu ise aynı tarihler arasında tükrük bezi ve paratiroid sintigrafisine gelen, klinik ve laboratuvar olarak normal kabul edilen hastalardan seçildi. Kontrol grubu hastalarına ekstra bir Tc 99m dozu yapılmadı. Bu hastaların tiroid uptake çalışmaları onlara rutin yapılan tiroid sintigrafisi ve tükrük bezi sintigrafisinden elde edildi. Hastalara araştırılmaya nişin dahil edildikleri araştırma hekim tarafından açıklandı ve yazılı onamları alındı. Ayrıca bu çalışma için üniversitemizin medikal araştırma etik kuruluna yazılı başvuru yapılarak onay alındı.

3.2. Tiroid Uptake Çalışmasının Yapılması

Tiroid uptake çalışması için hastaların hazırlanmasına dikkat edildi. Kullandıkları anti-tiroid ilaçlar (propiltiourasil en az 1 hafta, metimazol en az 3 gün) T3-T4 preparatları (T4 preparatları en az 3 hafta, T3 preparatları en az 1 hafta) varsa çekim için yeterli sürede kesildi. Tiroid uptake çalışmasını etkileyebilecek ekzojen iyot kullanımı vb. durumlar ekarte edildi. Tiroid uptake testi 2012 model Brightview gama kamera sisteminde (Philips Medical Systems, Eindhoven, the Netherlands) yapıldı. Hastaların dolu enjektörleri (5 mCi Tc 99m Perteknetat) paralel delikli genel amaçlı kolimatör (LEGP) ile 10 cm mesafeden anterior pozisyonunda 30 saniye sayıldı. Enjeksiyondan sonra da aynı şekilde boş enjektörleri 30 saniye sayıldı. 20. dakikada paralel hol kolimatör ile supine pozisyonunda ve boyun ekstansiyonda olacak şekilde 10 cm mesafeden, 5 dakikalık çekimler yapıldı. Tiroid uptake çalışmasının hesaplamaları General Electric'e ait Xeleris 2011 model il istasyonunda tiroid uptake

programiyle yapıldı Hastalara ait dolu enjektörler, boş enjektörler ve anterior imajlar cihaza tanıldıktan sonra tiroid bezinin çevresine manuel olarak ROI'ler (Region of Interest: ilgi alanı) çizildi. Cihazın her iki lobu ayıldıktan sonra bezin hemen inferiorunda boyun bölgesine otomatik olarak çizildiği ROI ise geri plan düzeltilmesinde kullanıldı (Şekil 1). Daha sonra otomatik hesaplama (genel bilgiler bölümünde verilen tiroid uptake formülü üzerinden) ile her iki tiroid lobunun ayrı ayrı ve toplam olacak şekilde uptake değerleri elde edildi. Uptake değeri %0.3'ten küçük olanlar azalması, %0.3 ile %3.75 arasında olanlar normal ve %3.75'ten büyük olanlar artması kabul edildi (8, 9).

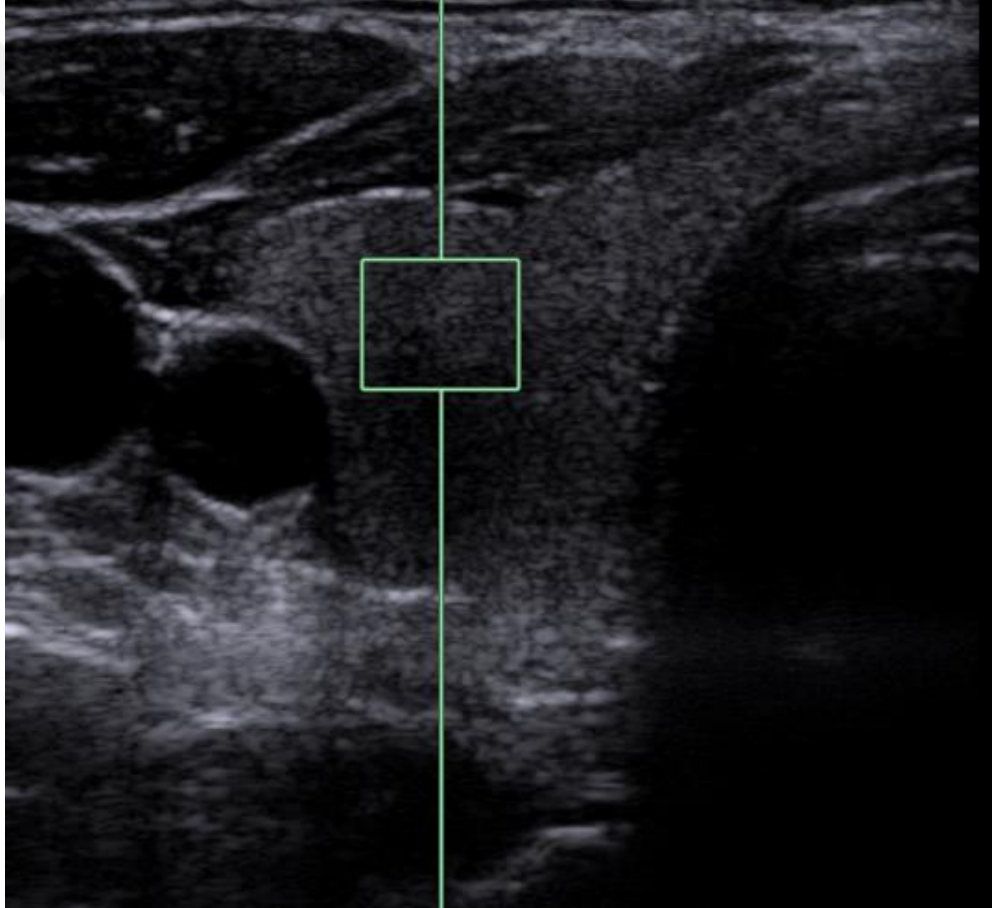


Şekil-1: Tiroid Uptake Çalışmasında Her İki Tiroid Lobu ve Geriplan Aktivite için ilgi Alanı Çizimi

3.3. ARFI Elastografinin Yapılması

ARFI görüntüleme, seçilen hastalara aynı gün Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyoloji kliniğinde, bu konuda tecrübeli bir radyoloji hekimi tarafından yapıldı. ARFI görüntüleme öncesi tiroid bezine rutin USG yapılarak bezde nodülü olan hastalar çalışmaya dâhil bırakıldı. Görüntüleme işlemi ACUSON S2000 ultrasound sisteminde (Siemens, California, US) ait lineer prob (4-9 MHz) ve yeterli

miktarda ultrason jeli kullanılarak supine pozisyonda yapıldı. Proba baskı yapıldığında; elastikiyet değerlerinin yükseldiği göz önünde bulundurularak, prob kullanılırken fazla baskı uygulanmaktan kaçınıldı ve uygulanan baskının her vakada standart düzeyde olmasına özen gösterildi. Tiroid bezi parankimine ROI'ler yerleştirilerek m/s cinsinden SWV (shear wave velocity: dokuda yayılma hızı) hesaplandı. ROI çizilen alanların parankim içerisinde kalmasına dikkat edildi. Tiroid parankimi içerisindeki majör vasküler yapılar ve parankim etrafındaki yumuşak dokular ekarte edildi. Tiroid sağ lobdan beş adet, sol lobdan beş adet ve isthmustan bir adet AFRI değeri alındı. Bunların ortalaması alınarak tiroid bezinin ortalama ARFI değeri elde edildi.



Şekil-2: Tiroid parankimine konulan ROI ve ARFI değerlerinin elde edilmesi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS 15.0 programı kullanılarak yapıldı. Verilerin karşılaştırılmasında $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler sayı ve normal dağılım gösterip göstermemelerine göre sınıflandırıp uygun olan parametrik ya da nonparametrik testler kullanıldı. Veriler; Kruskal Wallis, ANOVA ve Student's t testi kullanılarak karşılaştırıldı.



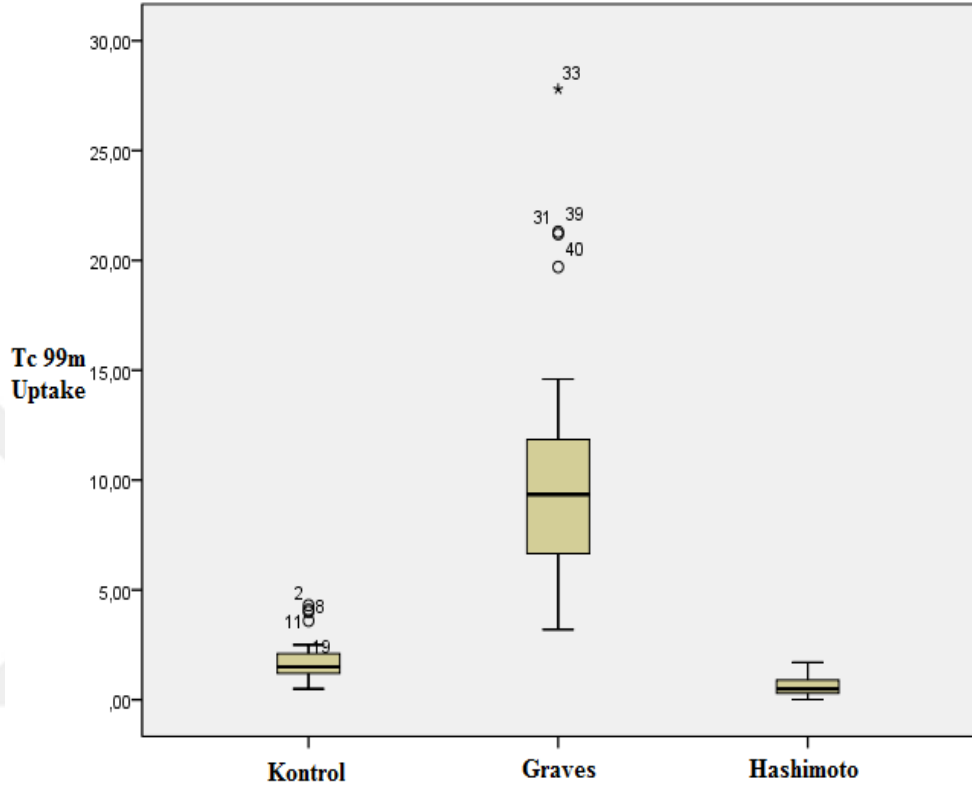
4. BULGULAR

18-65 yařlarē arasēnda olan hastalarēn yaş ortalamasē 33.9 ± 10.9 olarak ōlēēldē. Graves hastalarēnēn yaş ortalamasē 34.8 ± 11.3 olup, hastalarēn % 67ēsi kadēnlardan oluēmaktadē. Hashimoto hastalarēnēn yaş ortalamasē 26.5 ± 6.6 olup, hastalarēn %75ē kadēnlardan oluēmaktadē. Kontrol grubunun yaş ortalamasē 37.9 ± 10.6 olup, hastalarēn %75ē kadēnlardan oluēmaktadē. Ortalama Tc 99m uptake deēeri 5.07 ± 6.05 ve ortalama ARFI deēeri 1.82 ± 0.38 olarak ōlēēldē (Tablo 2).

Tablo 2: Graves, Hashimoto ve Kontrol Grubunun Ortalama Yaş, ARFI ve Tc 99m Uptake Deēerleri

		Sayē	Ortalama $\pm$ Standart Sapma
Yaş	Normal	22	37.9 ± 10.6
	Graves	24	34.9 ± 11.4
	Hashimoto	15	26.5 ± 6.6
	Total	61	33.9 ± 10.9
ARFI	Normal	22	1.75 ± 0.46
	Graves	24	1.96 ± 0.32
	Hashimoto	15	1.87 ± 0.31
Tc 99m Uptake	Normal	22	1.9 ± 1.1
	Graves	24	10.8 ± 6.2
	Hashimoto	15	0.6 ± 0.5

Graves hastalarē ile kontrol grubunun, Hashimoto hastalarē ile kontrol grubunun ve Graves hastalarē ile Hashimoto hastalarēnē; Tc 99m Uptake değerleri arasēndaki istatistiksel karēlēalētēmada anlamlē fark saptanmētē ($p < 0.001$). (ēekil-3).

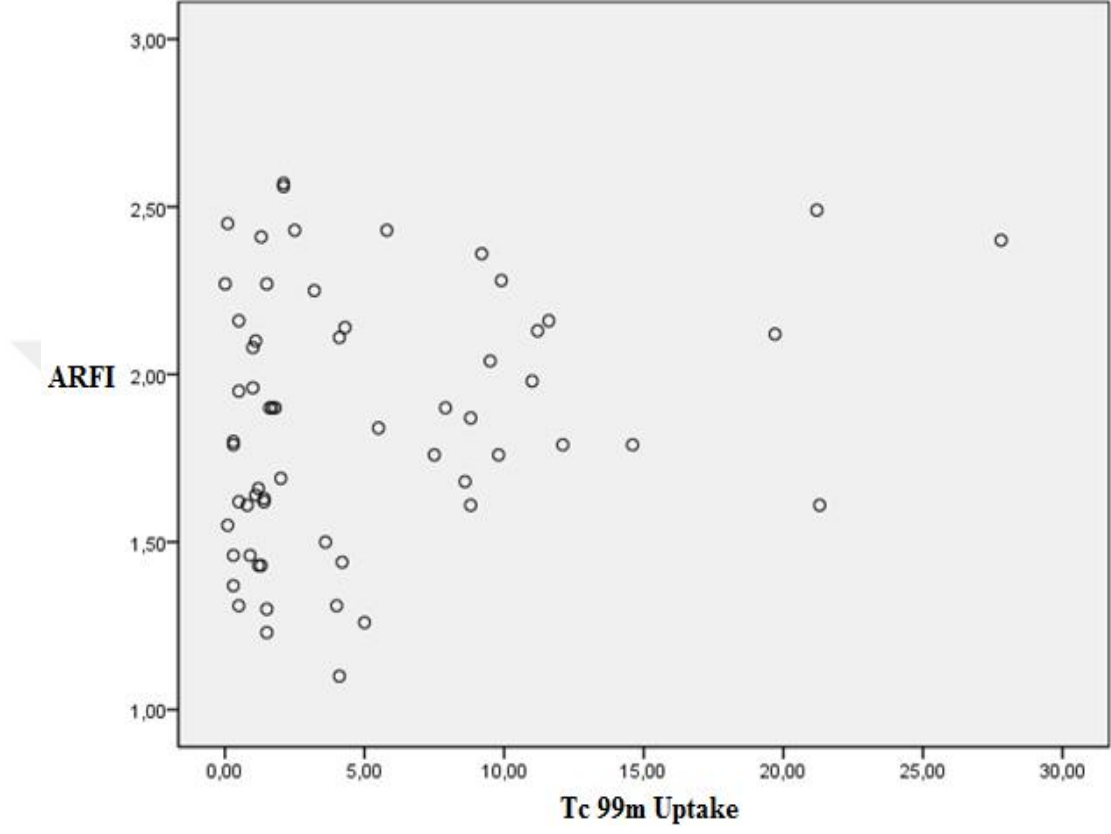


ēekil-3: Kontrol, Graves ve Hashimoto Grubunun Tc 99m Uptake daęđēm grafiği

Tc 99m Perteknetat ile yapđan tiroid uptake testinin Graves ve Hashimoto hastalarēnē birbirinden ayēt edebilme sensitivitesi %100, Graves hastalarēnē normal gruptan ayēma sensitivitesi % 95.8 ve Hashimoto hastalarēnē normal gruptan ayēt etme sensitivitesi % 60 olarak olēēēldē.

Ėkil-4: Kontrol, Graves ve Hashimoto Grubunun ARFI değerlerinin daęđđm grafiği

Tc 99m Perteknetat uptake değeri ve ARFk değerleri arasında yapılan korelasyonda analizinde; zayıf düzeyli korelasyon saptandı ($p: 0.048$, $r: 0.255$) (Şekil-5).



Şekil-5: Tc 99m Perteknetat Uptake Değeri ve ARFk Elastografi Değerleri Arasındaki Korelasyonun Grafiği

5. TARTILMA VE SONUÇ

Otoimmün tiroid hastalıklarının aydınlanmasında tiroid uptake testi ile birlikte tiroid sintigrafisi rutinde kullanılan çok değerli tanı yöntemleridir. RAIU testi tirotoksikoz aydınlanmasında I-131 ve I-123 kullanılarak rutinde başvuru en önemli yöntemlerdendir. Tc 99m Perteknetatın ucuz, kolay elde edilebilir ve kolay uygulanabilir olması radyasyon dozunun düşük olması ve • (beta) ışınlarının olmaması onu radyoaktif iyottan daha cazip hale getirmektedir (9).

Sostre ve arkadaşlarının 123 kişilik hasta grubu ile Tc 99m Perteknetat ve I-131 kullanılarak yapılan tiroid uptake çalışmasında Tc 99m Perteknetatın uptake değerleri %89 oranında I-131 ile korelasyon göstermiştir (7). Ramos ve arkadaşlarının 47 kişilik ötiroid bir hasta grubu ile yaptıkları çalışmanın sonucunda; düşük radyasyon dozu, uygulama kolaylığı ve ucuzluğu nedeniyle Tc 99m Perteknetatın tiroid sintigrafisi ve tiroid uptake çalışması için en uygun seçenek olduğunu belirtmişlerdir (98).

Duck ve Styön Graves hastalarının 15 pediatrik hastada çalışmaları Tc 99m Uptake testinin sensitivitesi ve spesifitesi % 90'dan yüksek bulunmuştur (99). Zuhur ve arkadaşlarının 150 Graves hastasında, 79 sessiz tiroidit hastasında ve 71 ötiroid hastada Renkli Doppler USG, Tc 99m Uptake ve TRAb değerlerini karşılaştırdıkları çalışmada; Tc 99m Uptake testinin bu üç grubu birbirinden ayırma sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla % 90.7 ve % 89.9 bulunmuştur (100). Bu çalışmalarda da belirtildiği gibi Tc 99m Tiroid Uptake testinin Graves hastalığındaki başarısı literatürdeki yerini almıştır. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da bu testin Graves ve Hashimoto hastalarına birbirinden ayırt edebilme sensitivitesi %100, Graves hastalarına normal gruptan ayırma sensitivitesi % 95.8 olarak ölçüldü.

Hashimoto hastalarında tiroid sintigrafisi ve tiroid uptake çalışmaları hastaların evresine göre değişiklik göstermektedir. Hashimoto hastalarında tiroid uptake testi azalmış ya da normal seviyede izlenebilir. Hatta bazı hastalarda artmış bile izlenebilir (101). Örneğin Ramtoola ve arkadaşlarının 32 Hashimoto hastasına yaptıkları tiroid sintigrafisi ve tiroid uptake çalışmasında; 4 hastada normal bulgular, 4 hastada büyümüş bez normal uptake, 5 hastada multinodüler guatr normal uptake, 5

hastada multinodüler guatr artmış uptake, 5 hastada hipoaktif nodül ve 1 hastada azalmış uptake izlediklerini bildirmişlerdir (102). Hastalığın erken döneminde, yani tiroid parankiminde atrofinin başlamadığı dönemde uptake çalışmalarını normal sonuçlarda izlenir. Geç dönemde ise atrofi başlayan hücre rezervi de azalmaya başlar ve foliküllerin yerini fibrotik dokular doldurur (103). Bu dönemde uptake değerleri azalmaya başlar. Bizim çalışmamızın Hashimoto hastaları ile normal grubu ayırt etme sensitivitesi %60 olarak ölçüldü. Uptake değerleri normal sonuçlarda izlenen Hashimoto olgularının erken dönem hastalığa bakılabılır.

Literatürde Graves ve Hashimoto hastalarının her yaşta görülebilmesine rağmen en sık 20-40 yaş arasında ortaya çıktığı ve kadınlarda erkeklere oranla 3-8 kat daha fazla izlendiği bildirilmiştir (82-84, 92, 104). Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde; Graves hastalarının yaş ortalaması 34.8 ± 11.3 olup, hastaların % 67'si kadınlardan oluşmakta, Hashimoto hastalarında ise yaş ortalaması 26.5 ± 6.6 olup, hastaların % 75'i kadınlardan oluşmaktadır.

Geleneksel olarak Hashimoto ve Graves tiroiditlerinde bezin diffüz olarak bir miktar sertleştiği, lastik kıvamına aldığını söylenir. ARFI-elastografi doku sertliğini kantitatif olarak değerlendirmekte olup, bu alandaki güncel çalışmalar devam etmektedir. Sporea ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada; 136 kişilik bir hasta grubunda tiroid bezinin ARFI değerleri değerlendirilmiştir. Bunların 44'i normal, 48'i Graves hastası 37'si Hashimoto hastası 4'i diffüz guatr hastası ve 1'i ise amiodarona bağlı tiroidit hastasıdır. Bu çalışmada ARFI değerlerinin Graves ve Hashimoto hastalarında normal popülasyona göre yüksek çıktığı ve bu iki grubu normal popülasyondan istatistiki olarak ayırt edebildiği bildirilmiştir (13). Benzer şekilde Fukuhara ve arkadaşlarının 145 normal hastaya ait 253 tiroid lobunun ve 84 Hashimoto hastasına ait 150 tiroid lobunun ARFI elastografi değerlerini karşılaştırdığı çalışmada da; Hashimoto hastalarının ARFI elastografi değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur (105). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, bizim çalışmamızda da Graves ve Hashimoto hastalarının ARFI değerleri kontrol grubundan bir miktar yüksek bulundu. Bu farkların istatistiki olarak teyit edilememesinin muhtemel nedeni bizim çalışmamızın hasta ve kontrol gruplarında yer alan olgu sayılarının az olması (Graves: 24, Hashimoto: 15, kontrol:22) olabilir. Eğer hasta ve kontrol gruplarımızda yer alan

olgu sayılarının otuzun üzerine çıkarabilseydik; muhtemelen bizim çalışmamızda da bu karşılaştırmalar için istatistiki olarak anlamlı farklar tespit edebilirdik. Ancak çalışmamızdaki sınırlılık nedeniyle istenilen sayılara ulaşamadık.

Sporea ve arkadaşlarının yaptıkları aynı çalışmada; tiroid bezinin ARFI değerlerinin Graves hastalığında Hashimoto hastalığından bir miktar yüksek olmakla birlikte, Graves ve Hashimoto hastalarının istatistiksel olarak birbirinden ayırt edilemediğini bildirmişlerdir (13). Bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, Graves hastalarının ARFI değerleri; Hashimoto hastalarından bir miktar yüksek bulundu. Bu yönüyle çalışmamızın sonuçları Sporea ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ile benzerlik göstermektedir. Ancak Wee ve arkadaşlarının 15 Graves hastası 3 Hashimoto hastası 1 diffüz guatr hastası ve 15 kontrol grubu olmak üzere 34 kişilik bir grupla yaptıkları elastografi çalışmasında; Hashimoto hastalığında bezin elastisitesi Graves hastalığındakine kıyasla daha yüksek bulunmuştur (14). Bizim ve Sporea ve arkadaşlarının sonuçlarının aksine bu çalışmada Hashimoto hastalarının elastografi değerlerinin Graves hastalarının elastografi değerlerinden daha yüksek bulunması Wee ve arkadaşlarının çalışmasındaki Hashimoto sayısının sadece 3 vakayla sınırlı kalmasından kaynaklanabilir.

Menzilcioğlu ve arkadaşlarının 31 Hashimoto hastasına ve 21 kişilik kontrol grubunun elastografi skorlarının karşılaştırmalı çalışmada; Hashimoto hastalarının Real-Time Elastografi skorları kontrol grubundan istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur (106). Bu çalışma da bizim çalışma gibi nispeten düşük sayılabilecek hasta sayısı ile yapılmıştır. Ancak bizim çalışmamızın aksine Hashimoto hastalarının normal popülasyondan istatistiksel olarak ayırt edilebilir olması dikkat çekicidir. Bu çalışmada kullanılan elastografi tekniği bizim çalışmamızda kullanılan teknikten farklıdır. Real-Time Elastografide konvansiyonel USG probu ile dokuya bir miktar baskı uygulandıktan sonra gönderilen impulslara karlı dokudaki direncin ölçüldüğü bir metoddur (107). Literatürde otoimmün tiroid hastalıklarında Real-Time Elastografinin kullanıldığı başka bir çalışmaya rastlamadık. Bu çalışma otoimmün tiroiditlerin ayırtıcı tanısında, Real-Time Elastografinin de çalışması gerektiğini göstermektedir.

Sporea ve arkadaşları Graves hastaları için ortalama ARFI değeri 2.62 ± 0.58 , Hashimoto hastaları için ortalama ARFI değeri 2.34 ± 0.61 kontrol grubu için ise ortalama ARFI değeri 1.98 ± 0.37 bulmuştur. Ayrıca çalışmalarında hem konveks hem lineer USG probu kullanmış ve yaptıkları karşılaştırmada; konveks veya lineer USG probu kullanmadıkça her üç hasta grubunda ARFI değerlerini deşil tirmediğini belirtmişlerdir (13). Fukuhara ve arkadaşları lineer prob kullanarak yaptıkları çalışmada; Hashimoto hastaları için ortalama ARFI değerini 2.56 ± 0.57 , kontrol grubu için 1.59 ± 0.41 bulmuştur (105). Biz çalışmamızda lineer USG probu kullandık ve Graves hastaları için ortalama ARFI değerini 1.96 ± 0.32 , Hashimoto hastaları için 1.87 ± 0.31 , kontrol grubu için de 1.75 ± 0.46 bulduk. Bu iki çalışmadaki tüm hasta gruplarının ortalama ARFI değerlerinin bizim çalışmamızdakinden daha yüksek olduğu dikkat çekmektedir. Hepimiz aynı cihaz ile çalışmış olmamıza rağmen sonuçların farklı çıkması akla ölçüm sırasındaki uygulama farklılıklarını getirmektedir. Bu uygulama farklılıklarından bir tanesi ARFI ölçünleri yapılırken proba uygulanan bası farkıdır. Biz ARFI ölçümlerini yaparken dokunun sertliğini etkileyebileceği düşünmesiyle proba olabildiğince az bası uyguladık. Ancak diğer iki çalışmada ölçümler sırasında proba uyguladıkları bası belirtilmemiş olup, bize kıyasla uygulamış olacakları olası yüksek bir basınç ölçümlerde daha yüksek sonuçlar çıkmasına neden olmuş olabilir. Ayrıca diğer iki çalışmada bizim çalışmadan farklı olarak isthmus alan ölçüm alınmamıştır. Bizim isthmus alan ölçümler ölçüm ortalamalarının azaltmış olabilir.

Çalışmamızda; Tc 99m Perteknetat uptake değeri ile ARFI skorları arasında hafif düzeyli bir korelasyon saptadık. Bu konu ile ilgili literatürde daha önce yapmış bir çalışmaya rastlamadık. Ancak biz bu korelasyonun Hashimoto grubundaki hasta sayısının (15); Graves (24) ve kontrol (22) grubuna göre az olmasına bakladık. Çünkü Tc 99m uptake testinde Graves hastalarının sonuçları kontrol grubundan yüksek bulunurken, Hashimoto hastalarının sonuçları kontrol grubundan düşük bulunmuştur. Oysa ARFI ölçümlerimizde hem Graves grubunun hem de Hashimoto grubunun değerleri kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Eğer çalışmamızdaki Hashimoto grubu sayı olarak biraz daha yüksek olsaydı korelasyon analizimizi olumsuz yönde etkileyecek ve belki de elde ettiğimiz zayıf korelasyonu da bulamayacaktık.

Sonuç: Otoimmün tiroid hastalıklarının ay    tan  nda; Tc 99m Perteknetat ile yapılan tiroid sintigrafisi ve tiroid uptake verileri oldukça değerlidir. ARFI elastografinin ise otoimmün tiroid hastalıklarının ay    tanındaki yeri şimdilik s n l  görünmekte olup, bu metodun katkıdar n  değerlendirmek için daha fazla al maya ihtiyaç vardı.



4. KAYNAKLAR

- 1- Görpe A, Cantez S. Endokrin sistem. Pratik Nükleer Tıp; 1. Baskı 195-219, İstanbul Tıp Fakültesi Vakfı İstanbul, 1992.
- 2- Erdoğan G, Kamerl N, Balıkal N, Uysal AR, Tonyukuk V, Çorapçoğlu D, Güllü S. c 67-118, Antep Aİ, Ankara, 1997.
- 3- Mettler FA, Guiberteau MJ. Essentials of Nuclear Medicine Imaging, Fifth ed. WB Saunders Company, Philadelphia, 2005
- 4- Freitas JE, Gross MD, Sarkar S. Laboratory (in vitro) assesment of thyroid function. Diagnostic Nuclear Medicine, Sandler MP, Coleman RE, Patton JP, Wackers FJ, Gottschalk A. Fourth ed. Vol. I, 591-606, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2003
- 5- Orgiazzi J. Anti-TSH receptor antibodies in clinical practice. Endocrinol Metab Clin North Am 29:339-355, 2000.
- 6- Martin WH, Sandler P. Thyroid Imaging. Diagnostic Nuclear Medicine, Sandler MP, Coleman RE, Patton JP, Wackers FJ, Gottschalk A. Fourth ed. Vol. I, 607-651, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2003
- 7- Sostre S, Parikh S. A visual index of thyroid function. Clin Nucl Med 4:59-63, 1979.
- 8- Burke G, Halko A, Silverstein GE, Hilligos M. Comparative thyroid uptake studies with I-131 and Tc-99m. J Clin Endocrinol Metab 34:630-637, 1972.
- 9- Higgins HP, Ball D, Eastham S. 20-min 99m Tc thyroid uptake: a simplified method using the gamma camera. J Nuc Med 14:907-911, 1973.
- 10- B. S. Garra, 6Elastography: current status, future prospects, and making it work for you,6Ultrasound Quarterly, vol. 27, no. 3, pp.177-186, 2011.
- 11- Bojunga J, Dauth N, Berner C, et al. Acoustic radiation force impulse imaging for differentiation of thyroid nodules. PLoS One 2012; 7: e42735.
- 12- Grazhdani H, Cantisani V, Lodise P, et al. Prospective evaluation of acoustic radiation force impulse technology in the differentiation of thyroid nodules: accuracy and interobserver variability assessment. J Ultrasound 2014; 17: 13-20.

- 13- Ioan Sporea, Roxana Sirli, Simona Bota, Mihaela Vlad, Alina Popescu, Ioana Zosin. ARFI elastography for the evaluation of diffuse thyroid gland pathology: Preliminary results World Journal of Radiology. doi:10.4329/wjr.v4.i4.174
- 14- S. Wee, S. J. Jeon, S.-S. Choi; Iksan-si/KR. Shear wave elastography for the evaluation of diffuse thyroid gland pathology: preliminary results ECR 2014 10.1594/ecr2014/C-0495
- 15- ılgör A. Fonksiyonel embriyoloji. ılgör A (ed). Tiroit Hastalıkları ve Cerrahisi. 1. baskı İstanbul: Avrupa tıp kitapları; 2000.
- 16- Yılmaz C.Embriyoloji. Yılmaz C (ed). Tiroit, Paratiroit Hastalıkları ve Cerrahisi. 1. baskı İstanbul: Nobel tıp kitabevi; 2005. 6-8.
- 17- 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.
- 18- 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.
- 19- Buckman LT. Lingual Throid. Laryngoscope 1986; 46:765-784.
- 20- Pearce SHS, Brown EM The genetic basis of endocrine disease. Disorders of calcium ion sensing. J Clin Endocrinol Metab.1996 81(6) :2030.
- 21- Mansberger AR Jr. Wei JP. Surgical embryology and anatomy of the thyroid and parathyroid glands. Surg Clin. North Am;1993: 73:727.
- 22- Clark HO: Endocrine surgery of the thyroid and parathyroid glands. The CV Mosby Company Missouri 1985
- 23- Greer AM: The thyroid gland. Raven Pres Ltd. New York 1990
- 24- Hamburger IJ, Hamburger SW: Thyroidal hemiagenesis: Report of a case and comments on clinical ramifications. Arch Surg 1970; 10: 319
- 25- Middlesworth VL: The thyroid gland: A practical clinical treatise. Year Book Publisheres. Inc. Chiacago-London 1986
- 26- Pintar JE. Normal development of the hypothalamic-pituitary-thyroid Axis. In: Braverman LE, Utiger RD (Eds.). The thyroid. 7th Ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996: p.6-18.
- 27- Oyar O. Boyun Ultrasonografisi. İzmir: E.Ü.Basınevi, 2000: 161-168.

- 28-** Meller J, Becker W. The continuing importance of thyroid scintigraphy in the era of high-resolution ultrasound. *Eur J Nucl Med*, 2002; 29(Suppl 2): 425-8.
- 29-** Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Anatomy of the thyroid gland. In *Surgical Anatomy and Technique*. Springer-Verlag. New York 1995;31-44.
- 30-** Livolsi VA. Developmental biology and anatomy of the thyroid, including the aberrant thyroid. In *Surgical Pathology of the Thyroid*. Philadelphia: W B Saunders; 1990.
- 31-** Henry JF, Denizot A, Bellus JF. Papillary thyroid carcinomas revealed by metastatic cervical lymph nodes. *Endocr Surg*. 1992;9:349
- 32-** De Felice M, Postiglione MP, Di Lauro R. Minireview: thyrotropin receptor signaling in development and differentiation of the thyroid gland: insights from Mouse models and human diseases. *Endocrinology* 2004; 145:4062-4067.
- 33-** Dohan O, De La Vieja V, et al. The sodium/iodide symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. *Endocrine Rev* 2003;24:48-77.
- 34-** Van Sande J, Massart C, Beauwens R, et al. Anion selectivity by the sodium iodide symporter. *Endocrinology* 2003;144:247-252.
- 35-** Filetti S, Bidart JM, Arturi F, Caillou B, et al. Sodium/iodide symporter: a key transport system in thyroid cancer cell metabolism. *Eur J Endocrinol* 1999;141:443-457.
- 36-** Morand S, Chahraoui M, Kaniewski J, et al. Effect of iodide on nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase activity and Duox2 protein expression in isolated porcine thyroid follicles. *Endocrinology* 2003;144:1241-1248.
- 37-** Larsen PR. Thyroidal triiodothyronine and thyroxine in Graves Disease: correlation with presurgical treatment, thyroid status, and iodine content. *J Clin Endocrinol* 1998;2:838-884.
- 38-** Dunn JT, Dunn AD. Update on intrathyroidal iodine metabolism. *Thyroid* 2001;11:407-414.
- 39-** Lauberg P. Selective inhibition of the secretion of triiodothyronines from the perfused canine thyroid by propylthiouracil. *Endocrinology* 1978;103:900-905.

- 40-** Abuid J, Larsen PR. Triiodothyronine and thyroxine in hyperthyroidism. Comparison of the acute changes during therapy with antithyroid agents. *J Clin Invest* 1974;54:201-208.
- 41-** Lazarus JH. The effects of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-releasing hormone. *Thyroid* 1998;8:909-913.
- 42-** Davies TF, Ando T, Lin RY, et al. Thyrotropin receptor associated diseases: from adenomata to Graves disease. *J Clin Invest* 2005;115:1972-1983.
- 43-** Van Sande J, Parma J, Tonacchera M, et al. Somatic and germline mutations of the TSH receptor gene in thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2577-2585.
- 44-** Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, et al. Biochemistry, cellular and molecular biology and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev* 2002;23:38-89.
- 45-** Garnick MB, Larsen PR. Acute deficiency of thyroxine-binding globulin during L-asparaginase therapy. *N Engl J Med* 1979; 301(5):252-253.
- 46-** Ain KB, Mori Y, Refetoff S. Reduced clearance rate of thyroxine-binding globulin (TBG) with increased sialylation: a mechanism for estrogen-induced elevation of serum TBG concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:689-696.
- 47-** Mendel CM, Cavalleri RR. Thyroxine distribution and metabolism in familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:499-504.
- 48-** Hoffmann PR, Berry MJ. Selenoprotein synthesis: a unique translational mechanism used by a diverse family of proteins. *Thyroid* 2005;15:769-775.
- 49-** Maia AL, Kim BW, Huang SA, et al. Type 2 iodothyronine deiodinase is the major source of plasma T3 in euthyroid humans. *J Clin Invest* 2005;115:2524-2533.
- 50-** Hernandez A. Structure and function of the type 3 deiodinase gene. *Thyroid* 2005;15:865-874.
- 51-** Dyess EM, Segerson TP, Liposits Z, et al. Triiodothyronine exerts direct cell-specific regulation of thyrotropin-releasing hormone gene expression in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocrinology* 1988;123:2291-2297.
- 52-** Brabant G, Frank K, Ranft U. Physiological regulation of circadian and pulsatile thyrotropin secretion in normal man and women. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:403.

- 53- Surks MI, Goswami G, BDaniels GH. The thyrotropin reference range should remain unchanged. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5489-5496.
- 54- Wartofsky L, Dickey RA. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5483-5488.
- 55- Bell GM, Todd WTA, Fortar JC, et al. End-organ responses to thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;22:83-5489.
- 56- Nelson JC, Weiss RM, Wilcox RB. Underestimates of serum free thyroxine (T4) concentrations by free T4 immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:76-79.
- 57- Faix JD, Rosen HN, Velazquez FR. Indirect estimation of thyroid hormone-binding proteins to calculate free thyroxine index: comparison of non isotopic methods that use labeled thyroxine (3H - uptake). *Clin Chem* 1995;41:41-47.
- 58- Izumi M, Larsen PR. Correlation of sequential changes in serum thyroglobulin, triiodothyronine and thyroxine in patients with Graves disease and subacute thyroiditis. *Metabolism* 1978;27:449-460.
- 59- Mariotti S, Martino E, Cupini C, et al. Low serum thyroglobulin as a clue to the diagnosis of thyrotoxicosis factitia. *N Engl J Med* 1982;307:410-412.
- 60- Latrofa F, Pichurin P, Guo J, et al. Thyroglobulin-thyroperoxidase autoantibodies are polyreactive, not bispecific: analysis using human human monoclonal autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:371-378.
- 61- Modigliani E, et al. Diagnosis and treatment of medullary thyroid cancer. *Ballieres Clinical Endocrinol and metab* 2000;14:4:631.
- 62- Tiroid sintigrafisi uygulama klavuzu. *Turk J Nucl Med* 2003; 12:178-180
- 63- Sarkar HD. In vivo thyroid studies. In: Gottschalk A, Hoffer PB, Potchen EJJ, Berger HJ. *Diagnostic nuclear medicine*. Second ed. Baltimore, Williams and Wilkins 1988:760-3.
- 64- ACR-SNM-SPR Practice Guideline For the Performance of Thyroid Scintigraphy and Uptake Measurements.
- 65- Rachini E, Ferrari C, Castellani M, et al. The trapping only nodules of thyroid gland prevalence study. *Thyroid* 2006;16:757.
- 66- Mustafa demir. *Nükleer Tıp Fiziki ve Klinik Uygulamaları* İstanbul. 2011
- 67- Sisson JC. Thyroid. In: Early PJ, Sodee DB, eds. *Principles and practice of nuclear medicine*. Second edition. St louis, Mosby, 1995:617-40.

- 68-** Nuclear Imaging Tests. AuntMinnie.com.
<http://www.auntminnie.com/index.asp?sec=ref&sub=ncm&pag=end&itemid=55330>
 #Technique RAIU
- 69-** Thyroid ultrasound. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2013 Mar-Apr; 17(2):219-227
- 70-** Ruchağ M, Szczepanek E. Thyroid ultrasound-a piece of cake? Endokrynol Pol.2010;61:330-44.
- 71-** Ralls PW, Mayekawa DS, Lee KP, Colletti PM, Radin DR, Boswell WD, et al. Color-flow Doppler sonography in Graves disease: "Thyroid inferno" AJR Am J Roentgenol. 1988;150:781-4.
- 72-** Hall TJ. AAPM/RSNA physics tutorial for residents: topics in US: beyond the basics: elasticity imaging with US. Radiographics 2003;23:1657-71.
- 73-** Garra BS. Elastography: current status, future prospects, and making it work for you. Ultrasound Q 2011;27:177-86.
- 74-** Serap Gültekin. Ultrasonografide Yeni Uygulamalar. Trd. Sem 2014; 2: 158-170.
- 75-** Garra BS. Imaging and estimation of tissue elasticity by ultrasound. Ultrasound Q 2007; 23: 255-68.
- 76-** Barr RG. Shear wave imaging of the breast: still on the learning curve. J Ultrasound Med 2012;31:347-50.
- 77-** Tozaki M, Fukuma E. Pattern classification of shear wave elastography images for differential diagnosis between benign and malignant solid breast masses. Acta Radiol December 2011;52:1069-75.
- 78-** Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics: tumours of the breast and female genital organs. Lyon, France: IARC;2003.
- 79-** Thyroiditis. AuntMinnie.com.
<http://www.auntminnie.com/index.asp?sec=ref&sub=ncm&pag=end&itemid=54277>
 #Acute Thyroiditis
- 80-** Intenzo CM, et al. Scintigraphic features of autoimmune thyroiditis. Radiographics 2001; 21: 957-964
- 81-** Intenzo CM, et al. Scintigraphic manifestations of thyrotoxicosis. Radiographics 2003; 23: 857-869

- 82-** Jackson IMD, Hennessey JV, Thyroiditis. In: Becker KL, editors. Principles and practice of endocrinology and metabolism. Third edition. Lippincott Williams & Wilkins. S. 456-458.
- 83-** Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 189- 218.
- 84-** Tunbridge WM, Vanderpump MP. Population screening for autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 239- 253.
- 85-** Kotani T, Aratake Y, Hirai K, Fukazawa Y, Sato H, Ohtaki S. Apoptosis in thyroid tissue from patients with Hashimoto's thyroiditis. *Autoimmunity* 20: 231-236, 1995.
- 86-** Okayasu I, Saegusa M, Fujiwara M, Hara Y, Rose NR. Enhanced cellular proliferative activity and cell death in chronic thyroiditis and thyroid papillary carcinoma. *J Canc Res and Clin Oncol* 121: 746-752, 1995.
- 87-** Farwell AP, Braverman LE. Inflammatory thyroid disorders. *Otolaryngol Clin North Am* 29: 541-556, 1996.
- 88-** Bravermann LE, Utiger RD(eds): Werner and Ingbar's The Thyroid, ed 9. Lippincott, Philadelphia, 2005
- 89-** Wartofsky L., Van Nostrand D., Burman D. K., Overt and "Subclinical" Hypothyroidism in Women. *Obstetrical and Gynecological Surgery* 2006 Vol 61(8): 535-542
- 90-** Roberts C.G.P., Ladenson P.W., Hypothyroidism. *The Lancet* 2004 Vol 363. March 6:793-803
- 91-** Guy J R, Fagien S, Donovan J P, Rubi M L. Methylprednisolone Pulse Therapy in Severe Dysthroid Optic Neuropathy. *Ophthalmology* 1989; 96: 1048-1052.
- 92-** O'Donnell AL. Hyperthyroidism: Systemic Effects and Differential Diagnosis. Falk SE *Thyroid Disease*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Raven; 1997; 14: 241-252.
- 93-** 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.
- 94-** Fatourehchi V. Medical Treatment of Grave's Ophthalmopathy. *Ophthalmology Clinic of North America* 2000; 13: 683-704.

- 95-** Kennerdell JS. Management of nonspecific inflammatory and lymphoid orbital lesions. *Int Ophthalmol Clin* 1991; 31: 7-15.
- 96-** Salmaso C, Olive D, Pesce G, Bagnasco M. Costimulatory molecules and autoimmune thyroid diseases. *Autoimmunity* 2002; 35: 159-67.
- 97-** Uysal AR. Tirotoksikoz ve Hipertiroidizm. *Klinik Bilimlere Giriş 5. Antep A.S.*1997: 97-106.
- 98-** Celso Darío Ramos, Denise Engelbrecht Zantut Wittmann, Elba Cristina Sá de Camargo et al. Thyroid uptake and scintigraphy using 99mTc pertechnetate: standardization in normal individuals. *Sao Paulo Med J/Rev Paul Med* 2002;120(2):45-8.
- 99-** Stephen C. Duck, J. Sty. Technetium thyroid uptake ratios in pediatric Graves Disease. *The Journal of Pediatrics*. Volume 107, Issue 6. December 1985. Pages 905-909
- 100-** Sayıl Zuhur, Alper Ozel, Idris Kuzu et al. The Diagnostic Utility of Color Doppler Ultrasonography, Tc-99m Pertechnetate Uptake, and TSH-Receptor Antibody for Differential Diagnosis of Graves' Disease and Silent Thyroiditis: A Comparative Study. *Endocrine Practice*: April 2014, Vol. 20, No. 4, pp. 310-319.
- 101-** S. T. Treves *Pediatric Nuclear Medicine 2. Ed.* Springer Science & Business Media LCC. 1995 141-142
- 102-** Ramtoola S., Maisey M. N., Clarke S. E.M., Fogelman I. The thyroid scan in Hashimoto's thyroiditis: the great mimic. *Nucl. Med. Commun* 1988Sep;9(9):639-45.
- 103-** Hayashi Y, Tamai H, Fukata S, et al. A long-term clinical, immunological, and histological follow-up study of patients with goitrous chronic lymphatic thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61:1172-1178.
- 104-** Hanks JB. Thyroid. Sabiston D.C (ed). *Textbook of Surgery*. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders Comp; 2001: 603-628.
- 105-** Takahiro Fukuhara, Eriko Matsuda, Shoichiro Izawa et al. Utility of Shear Wave Elastography for Diagnosing Chronic Autoimmune Thyroiditis. *Journal of Thyroid Research*. Volume 2015 (2015), Article ID 164548, 5 pages
- 106-** Menzilcioglu M. S., Duymus M., Gungor G., et al. The value of real-time ultrasound elastography in chronic autoimmune thyroiditis. *British Institute of Radiology*. November 07 2014

107- Frey H. Realtime-elastography: a new ultrasound procedure for the reconstruction of tissue elasticity [in German]. Radiologe 2003; 43:850ñ855



